

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

Lenvatinib (Kisplyx®)

Eisai GmbH

Modul 4 B – Anhang 4-G

*In Kombination mit Pembrolizumab zur
Erstlinientherapie von Erwachsenen mit
fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell
carcinoma, RCC)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

Anhang 4-G1: Ergänzende Analysen für den Endpunkt OS	2
Anhang 4-G2: Nachfolgende systemische Antikrebstherapie während des Überlebens Follow-up.....	6
Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven für die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen.....	8
Anhang 4-G4: Ergänzende Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik.....	148
Anhang 4-G5: Ergänzende Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS	160
Anhang 4-G6: Ergänzende Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus	164
Anhang 4-G7: Listen der CSE / AEOSI nach Kategorie und PT in Studie 307	172

Anhang 4-G1: Ergänzende Analysen für den Endpunkt OS**Anhang 4-G1.1. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Extraktionsdatum 31.03.2021**

Tabelle 4-G1-1: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Extraktionsdatum: 31.03.2021)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)		Sunitinib (N=357)		Stratifiziertes Cox-Modell HR ^b [95 %-KI]	p-Werte aus stratifiziertem Cox-Modell ^c
	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]		
Extraktionsdatum: 31.03.2021						
OS	105/355 (29,6)	NE [41,5; NE]	122/357 (34,2)	NE [38,4 ;NE]	0,72 ^c [0,55; 0,93]	0,0123
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar); HR: Hazard Ratio; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p> <p>Eisai Inc. 2021a</p>						

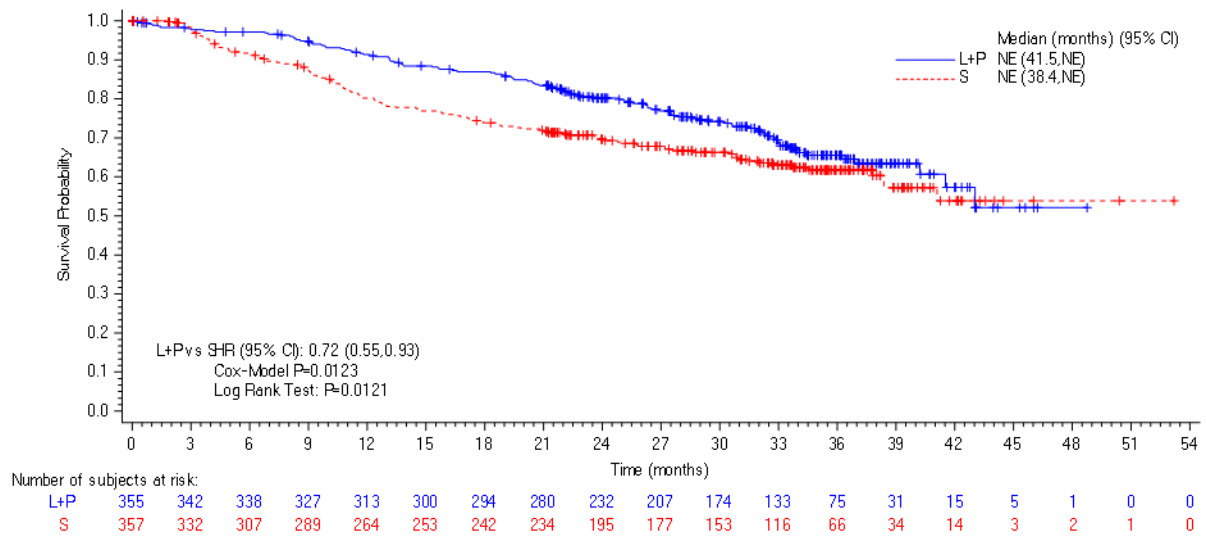


Abbildung 4-G1-1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Extraktionsdatum: 31.03.2021)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G1.2. Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Extraktionsdatum 31.03.2021

Tabelle 4-G1-2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Extraktionsdatum: 31.03.2021)

Kategorie	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95% KI]	Hazard Ratio ^b [95% KI]	p-Wert Interaktion ^c
IMDC-Risikoscore Gruppierung						0,0550
Günstig	21/110 (19,1)	NE [NE; NE]	20/124 (16,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,66; 2,26]	
Intermediär und ungünstig	84/243 (34,6)	43,0 [40,2; NE]	101/229 (44,1)	34,5 [27,2; NE]	0,62 [0,46; 0,83]	
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region ('Westeuropa und Nordamerika' vs. 'Rest der Welt') und MSKCC-Risikoscore ('Günstig' vs. 'Intermediär' vs. 'Ungünstig'), mit 'Behandlungsarm' als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit 'Behandlungsarm', Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal.</p> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)</p> <p>Eisai Inc. 2021a</p>						

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

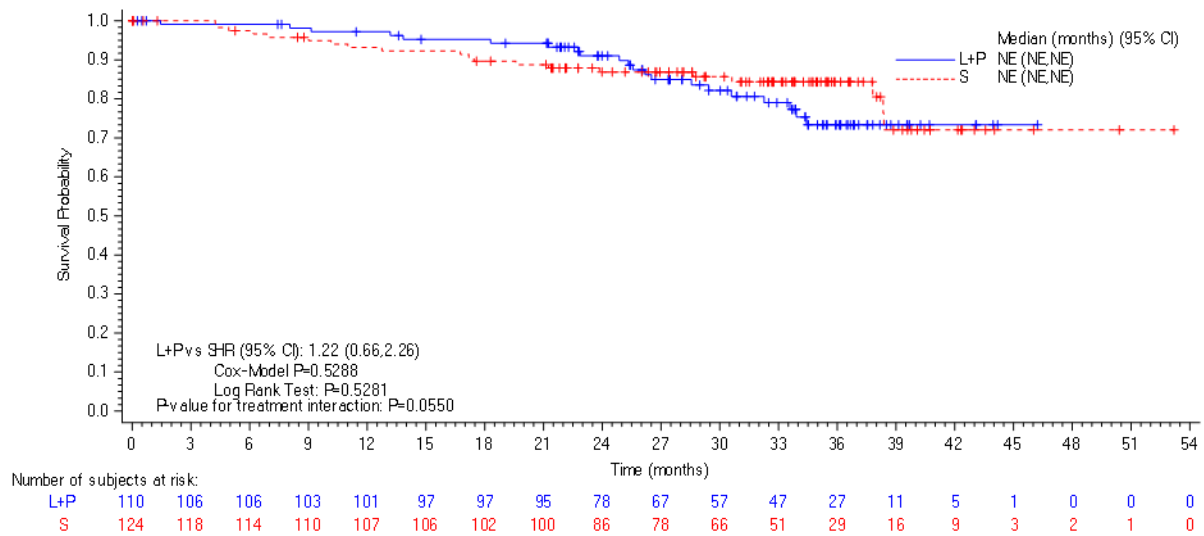


Abbildung 4-G1-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Intermediär und ungünstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Extraktionsdatum: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

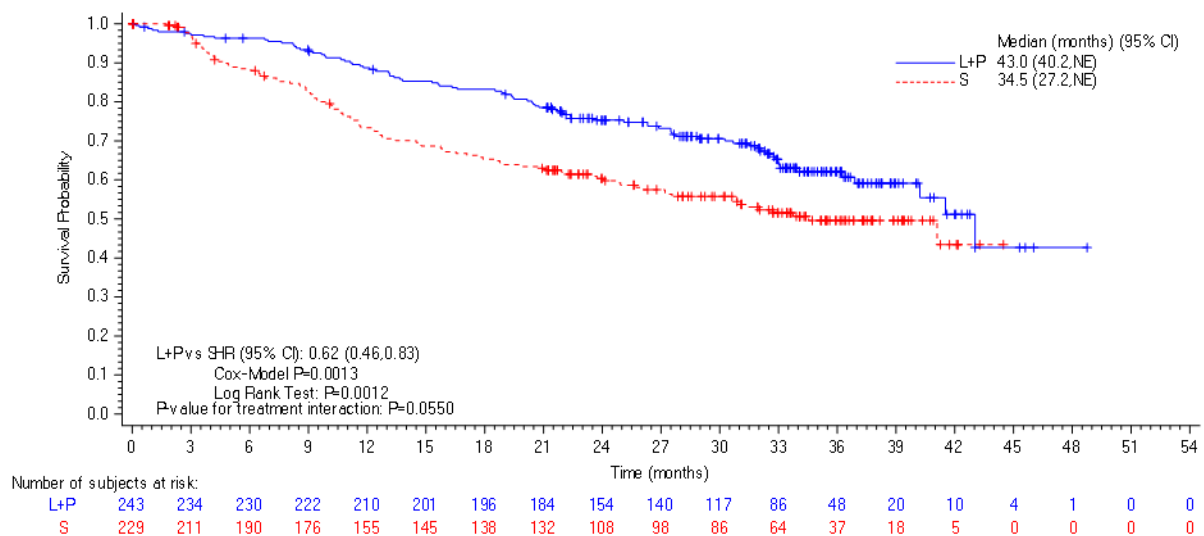


Abbildung 4-G1-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe IMDC-Risikoscore Gruppierung: Günstig, aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Extraktionsdatum: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G2: Nachfolgende systemische Antikrebstherapie während des Überlebens Follow-up

Tabelle 4-G2-1: Nachfolgende systemische Antikrebstherapie während des Überlebens Follow-up aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 28.08.2020)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355) n (%)	Sunitinib (N=357) n (%)
Anzahl der Patienten, die die Studienbehandlung begonnen haben	352 (99,2)	340 (95,2)
Anzahl der Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben	210 (59,2)	273 (76,5)
Anzahl der Patienten, die während des Überlebens Follow-up eine nachfolgende systemische Antikrebstherapie erhalten haben	117 (33,0)	206 (57,7)
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitor	108 (30,4)	120 (33,6)
AXITINIB	30 (8,5)	28 (7,8)
BEVACIZUMAB	3 (0,8)	0 (0,0)
CABOZANTINIB	53 (14,9)	69 (19,3)
LENVATINIB	4 (1,1)	9 (2,5)
PAZOPANIB	25 (7,0)	9 (2,5)
SITRAVATINIB	1 (0,3)	0 (0,0)
SORAFENIB	1 (0,3)	5 (1,4)
SUNITINIB	21 (5,9)	22 (6,2)
PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor	29 (8,2)	154 (43,1)
ATEZOLIZUMAB	1 (0,3)	3 (0,8)
AVELUMAB	1 (0,3)	0 (0,0)
BI 754091	0 (0,0)	1 (0,3)
CEMPIIMAB	1 (0,3)	2 (0,6)
DURVALUMAB	0 (0,0)	5 (1,4)
MEDI 0680	0 (0,0)	1 (0,3)
NIVOLUMAB	22 (6,2)	142 (39,8)
PEMBROLIZUMAB	6 (1,7)	6 (1,7)
MTOR Inhibitor	6 (1,7)	17 (4,8)
EVEROLIMUS	2 (0,6)	16 (4,5)
TEMSIROLIMUS	4 (1,1)	1 (0,3)
CTLA-4 Inhibitor	6 (1,7)	18 (5,0)

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

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355) n (%)	Sunitinib (N=357) n (%)
IPILIMUMAB	6 (1,7)	16 (4,5)
TREMELIMUMAB	0 (0,0)	2 (0,6)
Andere	12 (3,4)	20 (5,6)
BI 754111	0 (0,0)	1 (0,3)
BMS 986205	0 (0,0)	1 (0,3)
CARBOPLATIN	0 (0,0)	1 (0,3)
CIFORADENANT	1 (0,3)	1 (0,3)
COBIMETINIB	0 (0,0)	1 (0,3)
DASATINIB	0 (0,0)	1 (0,3)
DENOSUMAB	0 (0,0)	1 (0,3)
FLUOROURACIL	1 (0,3)	0 (0,0)
GEMCITABINE	1 (0,3)	2 (0,6)
IBRUTINIB	0 (0,0)	1 (0,3)
INTERLEUKIN INHIBITORS	1 (0,3)	0 (0,0)
INVESTIGATIONAL DRUG	4 (1,1)	7 (2,0)
MONOCLONAL ANTIBODIES	1 (0,3)	1 (0,3)
PEXASTIMOGENE DEVACIREPVEC	0 (0,0)	1 (0,3)
PT 2977	3 (0,8)	0 (0,0)
SAVOLITINIB	0 (0,0)	3 (0,8)
TALAZOPARIB	1 (0,3)	0 (0,0)
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einer systemischen Antikrebsstherapie während des Überlebens Follow-up Eisai Inc. 2021b		

Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven für die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

Anhang 4-G3.1. Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

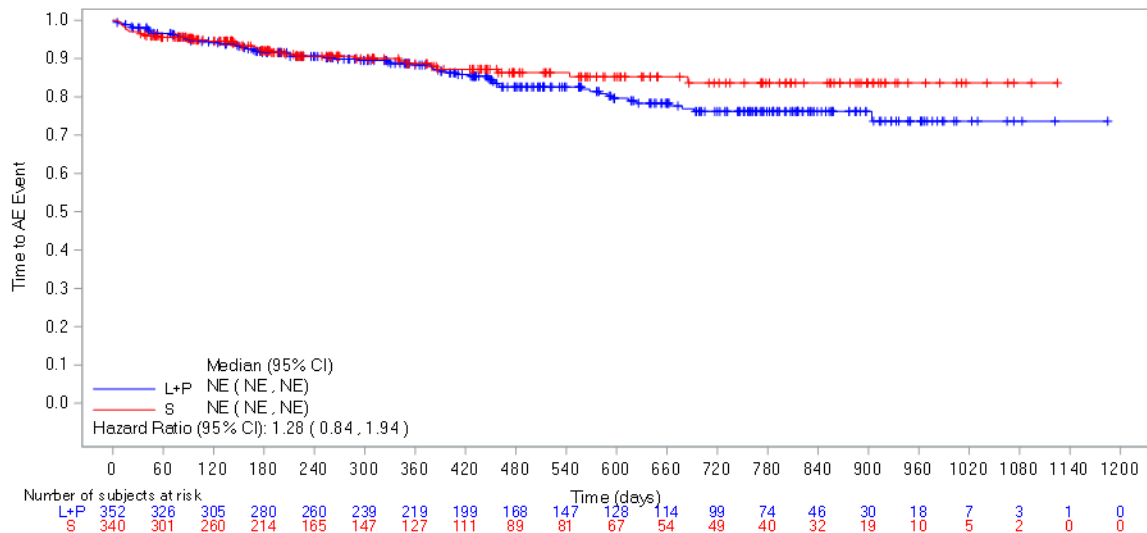


Abbildung 4-G3-1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

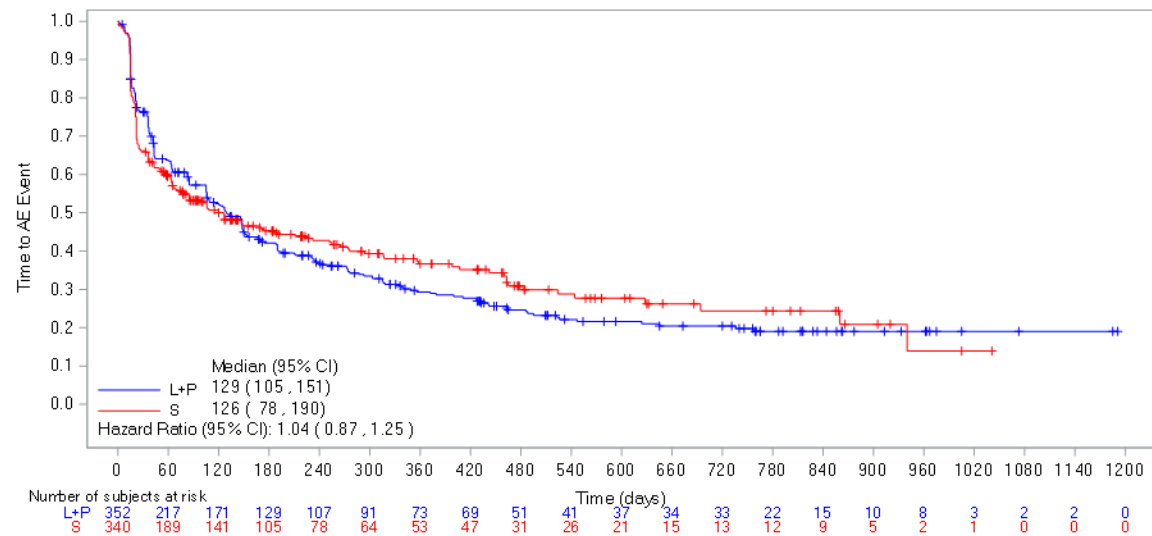


Abbildung 4-G3-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

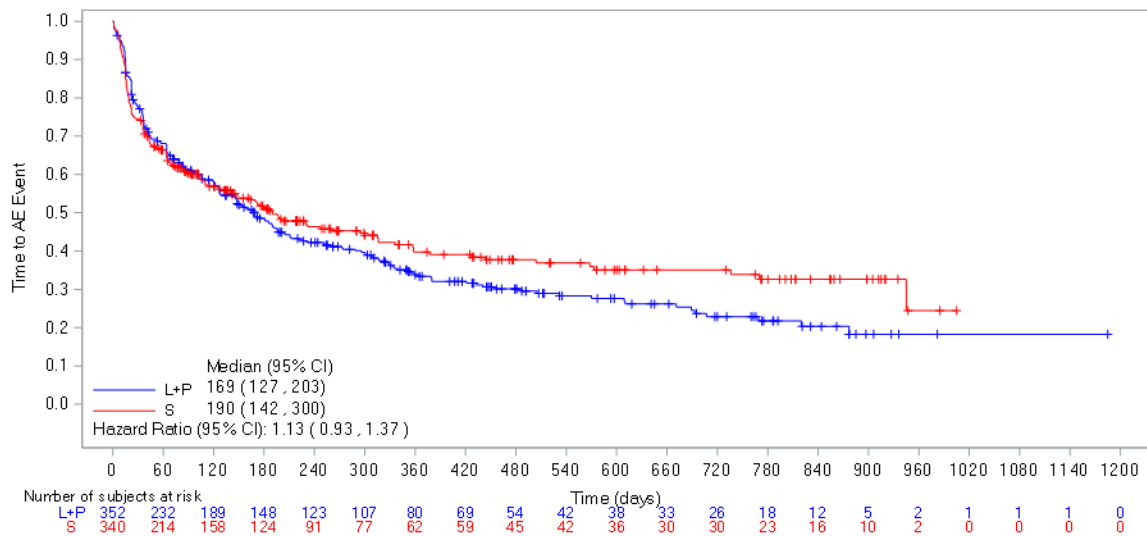


Abbildung 4-G3-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

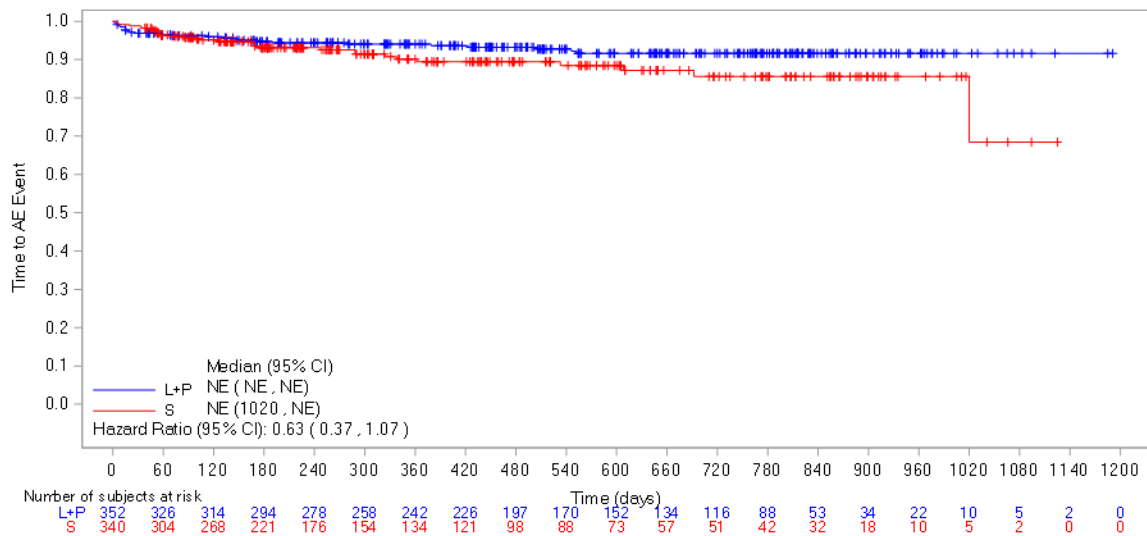


Abbildung 4-G3-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

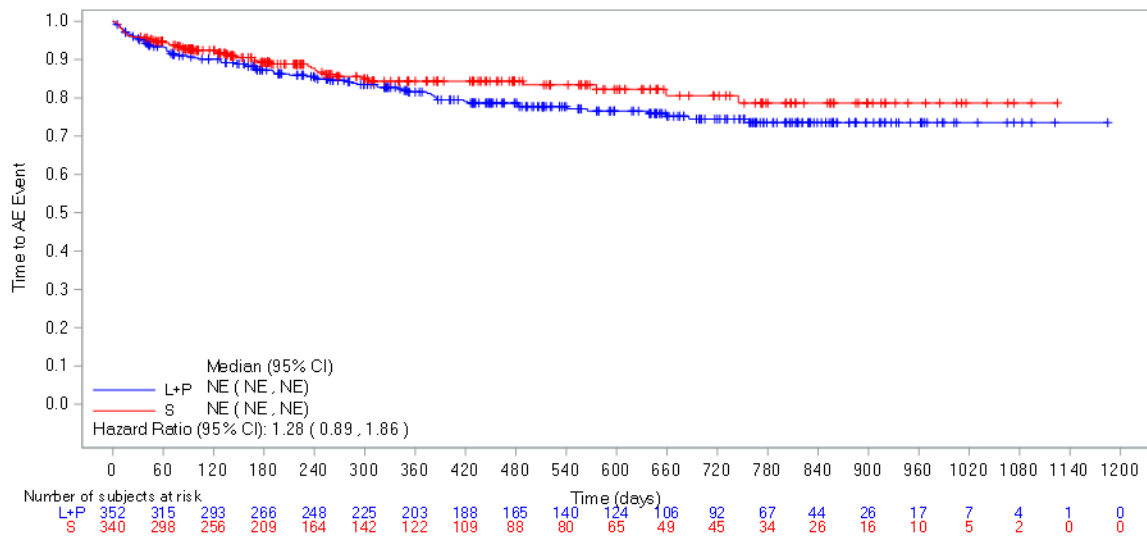


Abbildung 4-G3-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

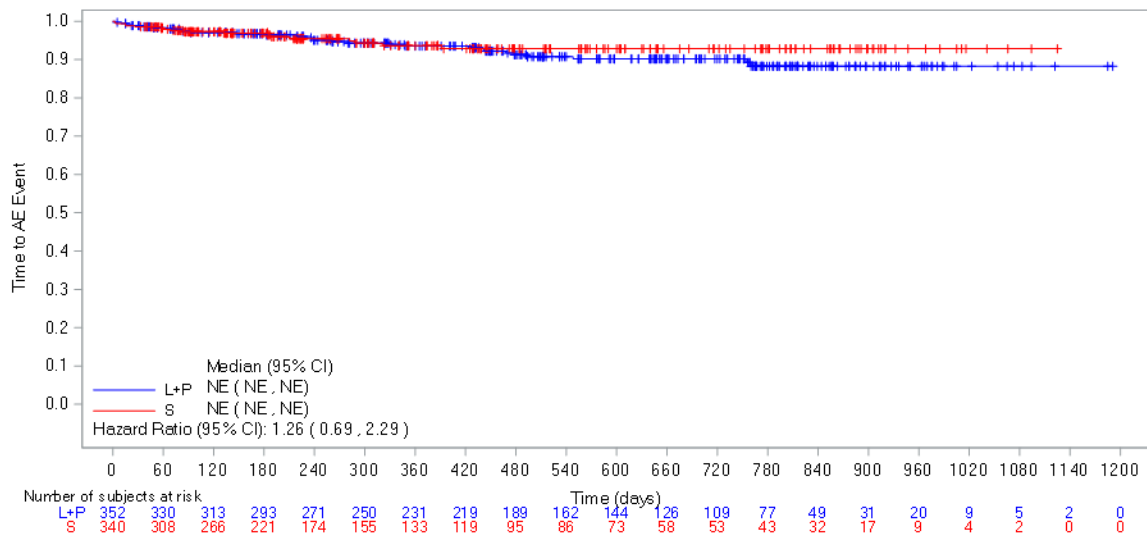


Abbildung 4-G3-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

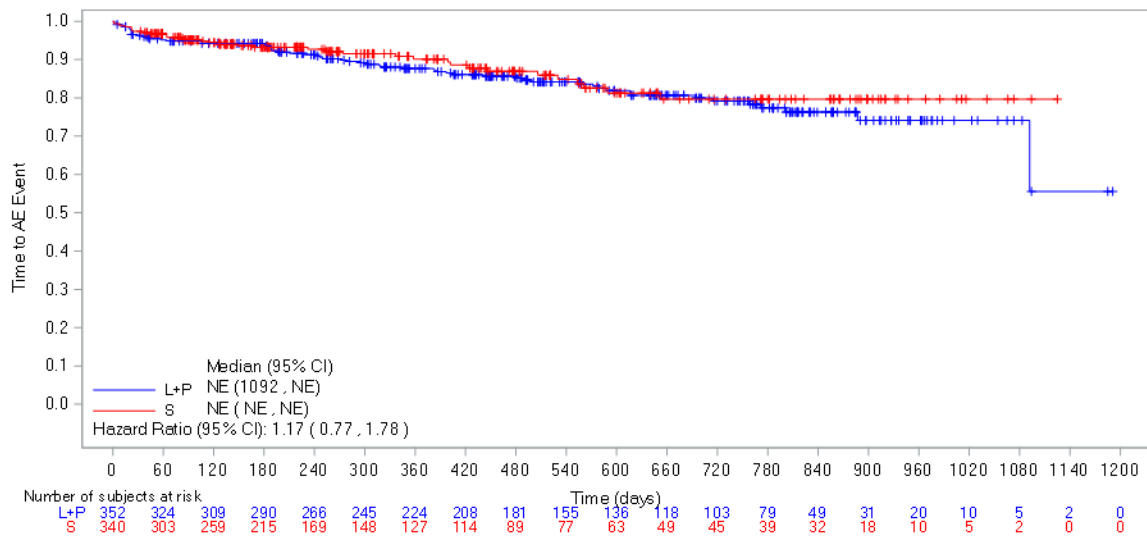


Abbildung 4-G3-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

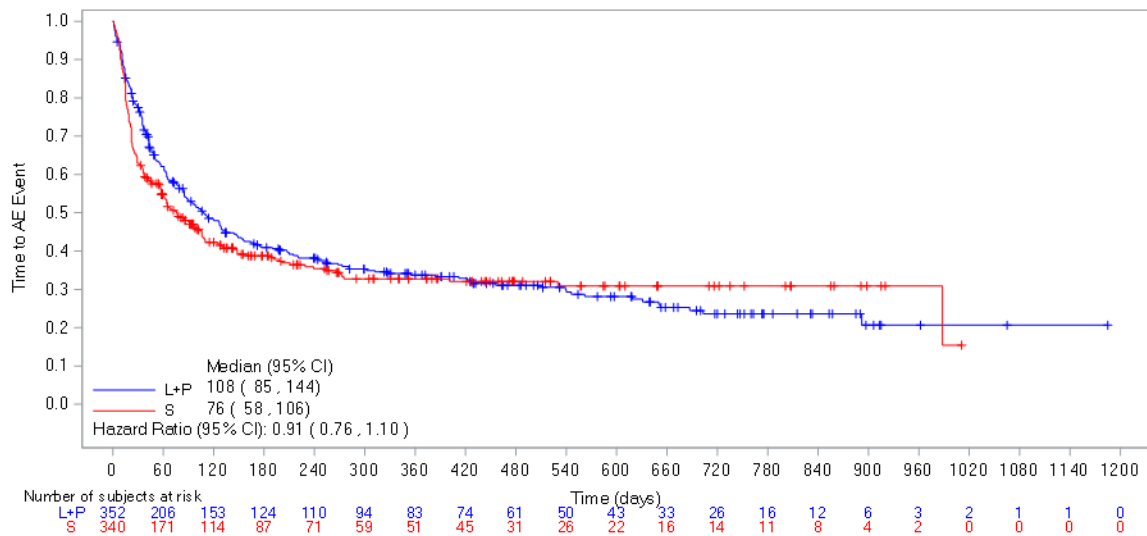


Abbildung 4-G3-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

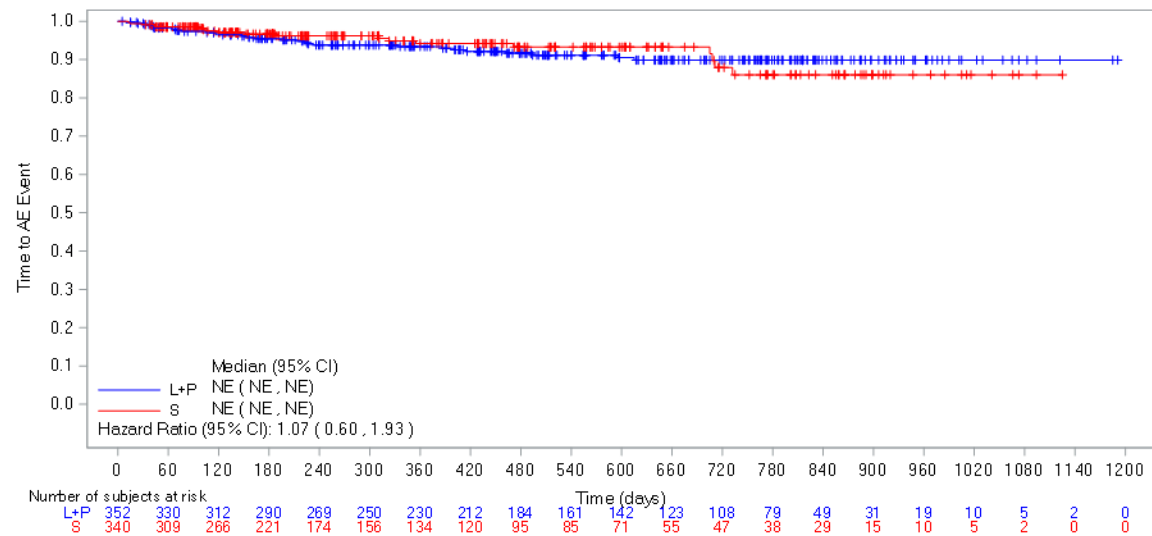


Abbildung 4-G3-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

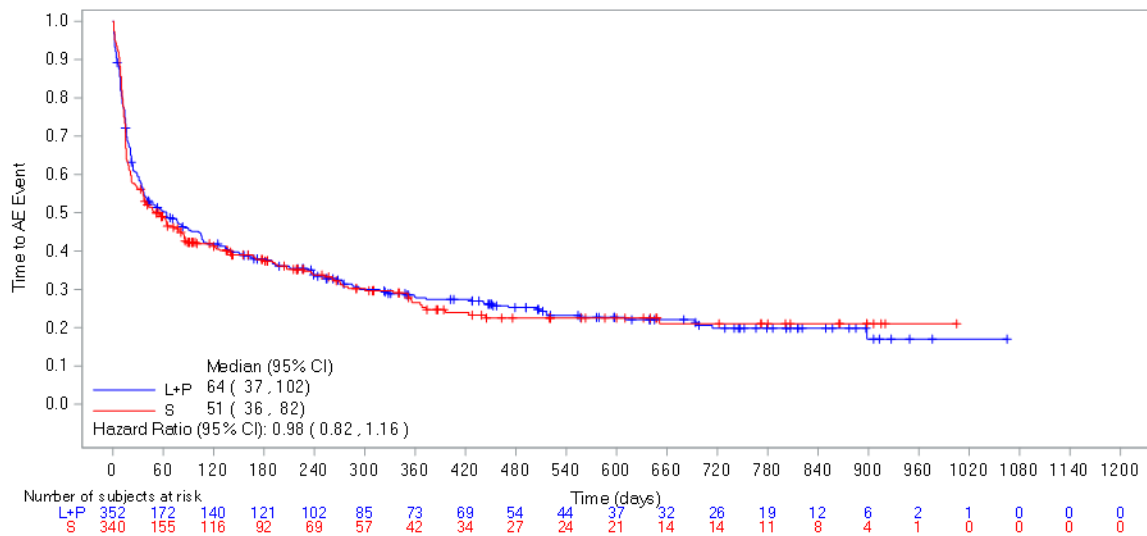


Abbildung 4-G3-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

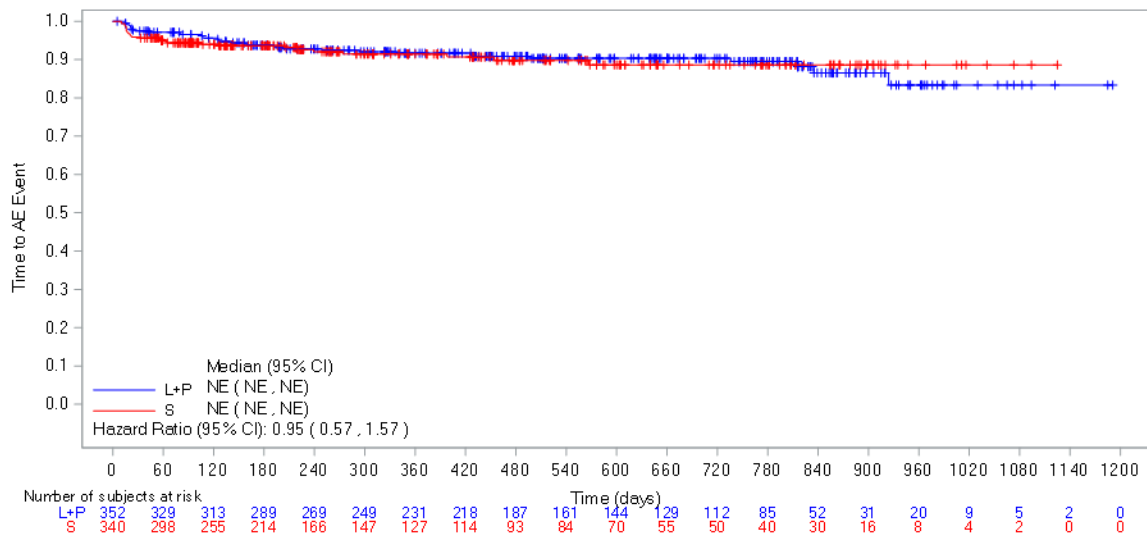


Abbildung 4-G3-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

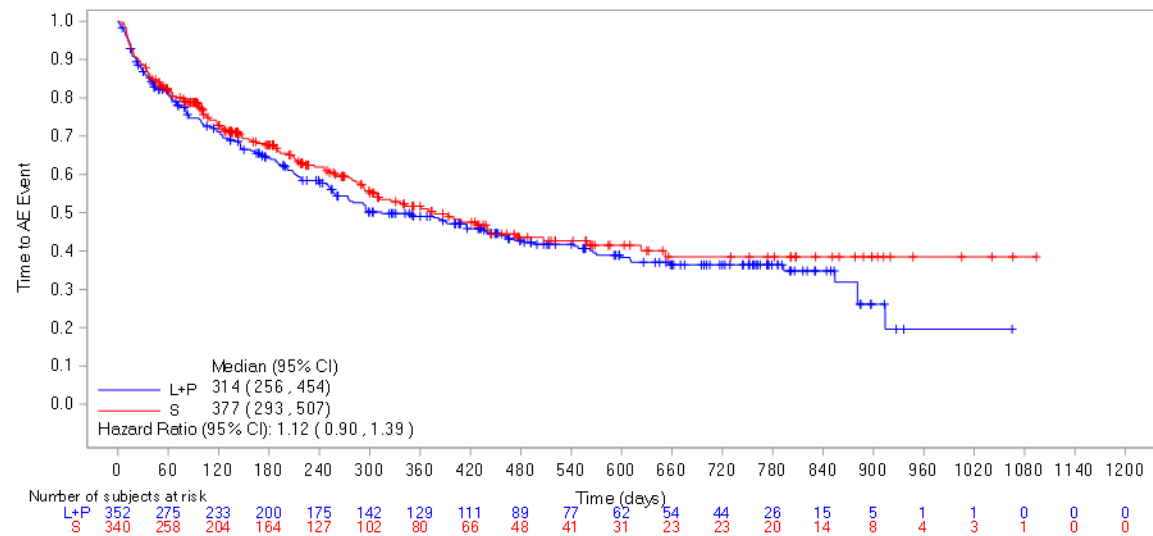


Abbildung 4-G3-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G3.2. Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

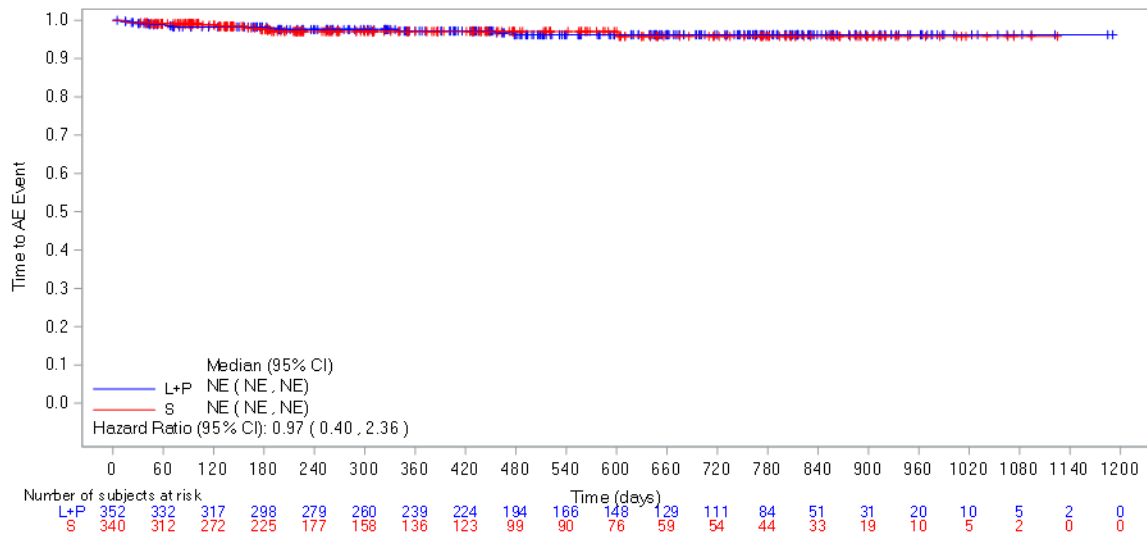


Abbildung 4-G3-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Bauch aufgetrieben“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

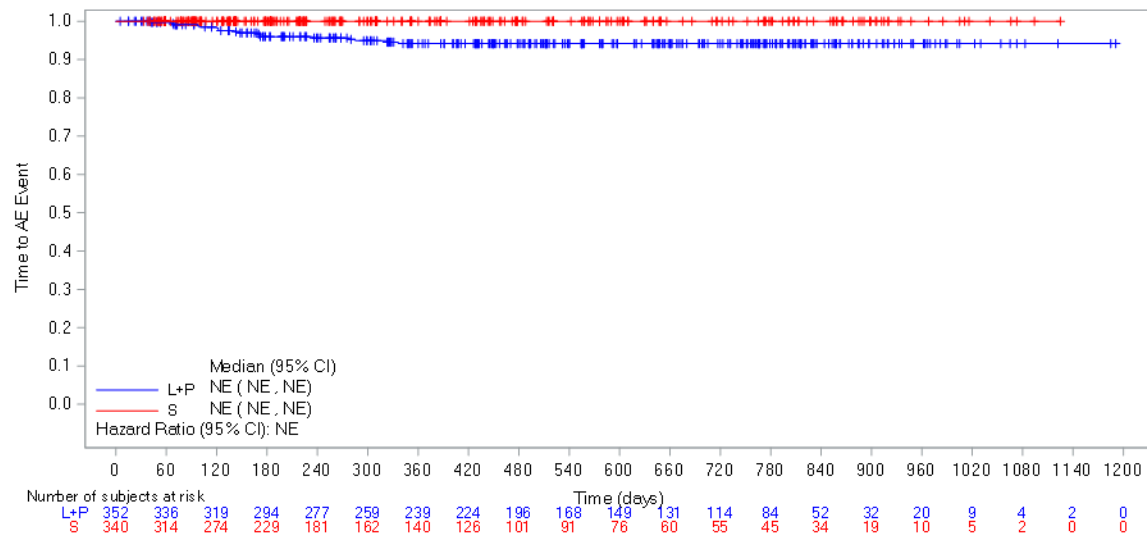


Abbildung 4-G3-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Pneumonitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

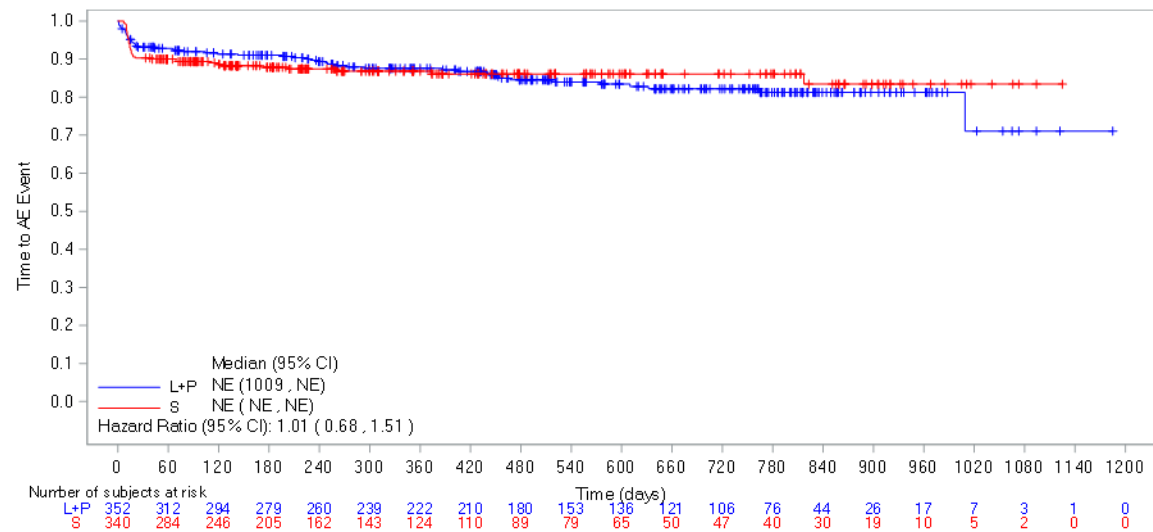


Abbildung 4-G3-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Fieber“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

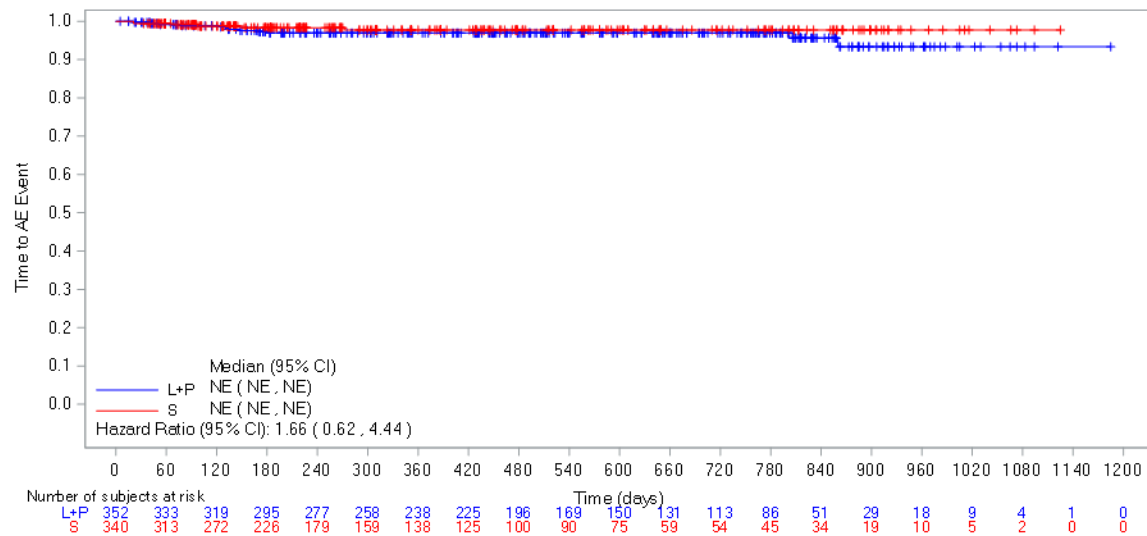


Abbildung 4-G3-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Rektalblutung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

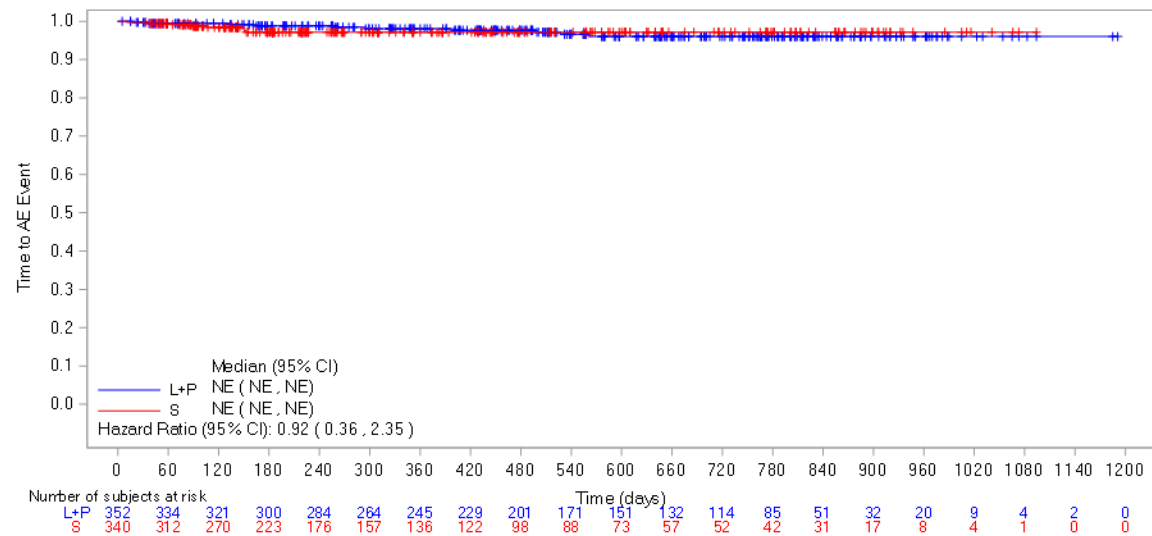


Abbildung 4-G3-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nierenversagen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

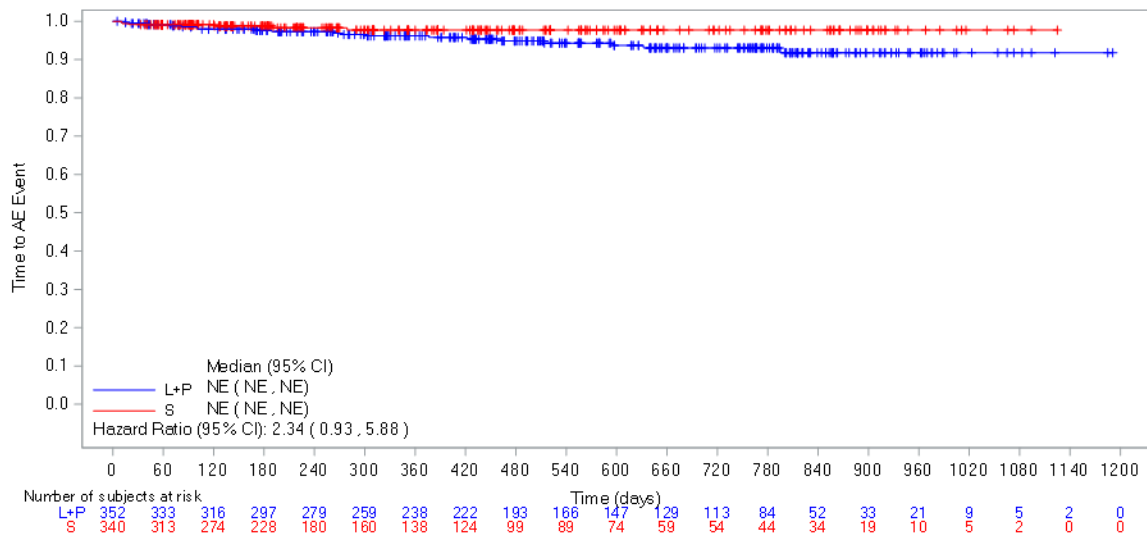


Abbildung 4-G3-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Sinusitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

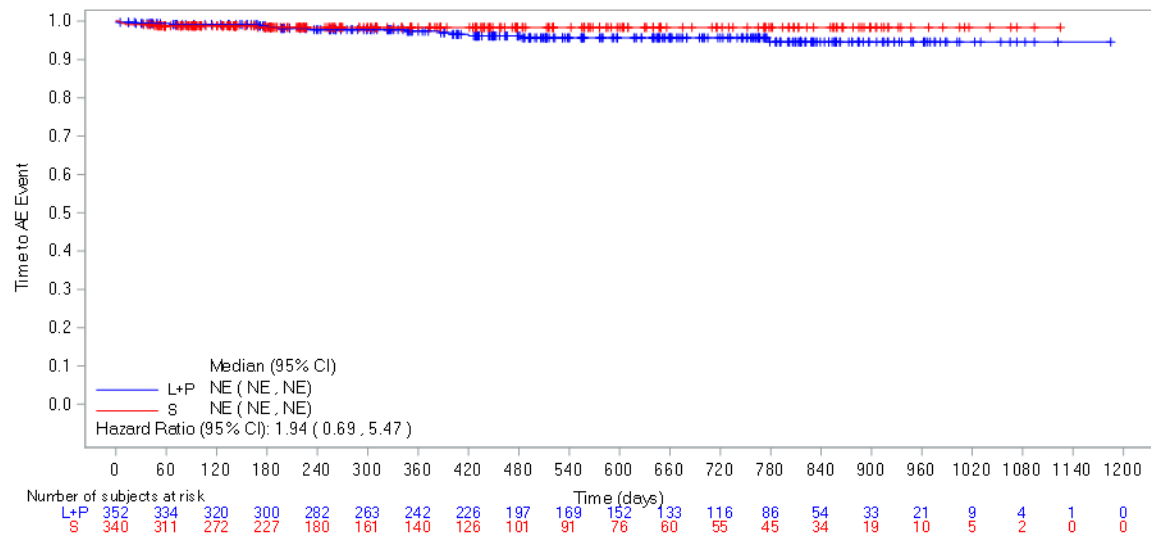


Abbildung 4-G3-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Angst“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

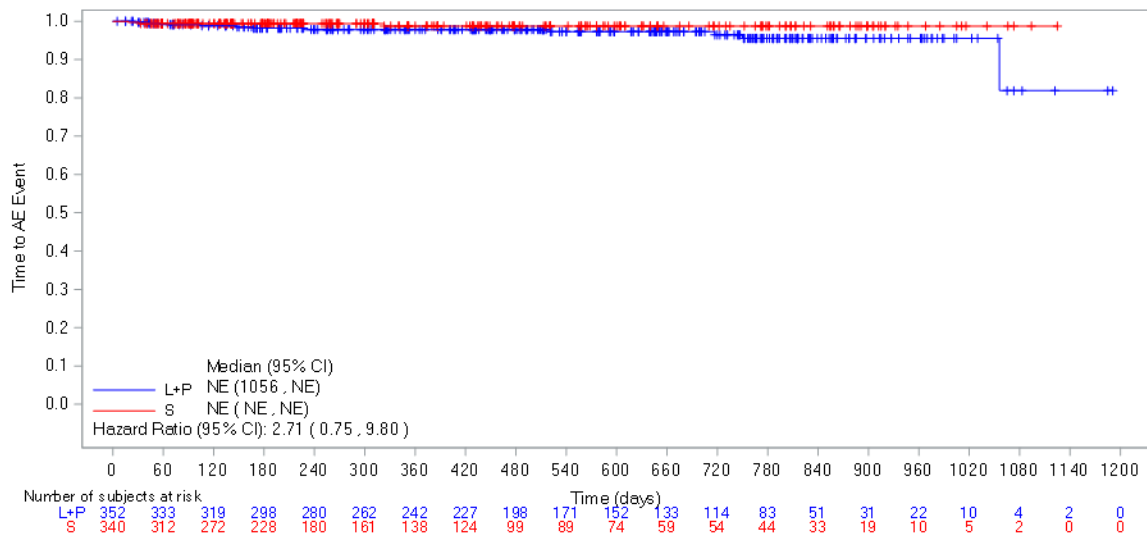


Abbildung 4-G3-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Zahnabszess“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

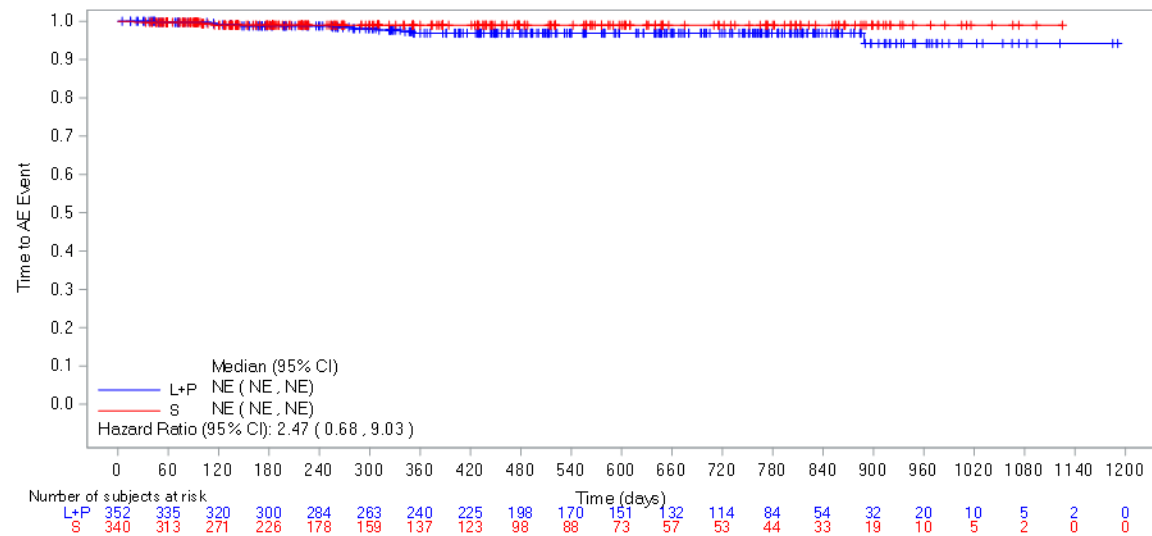


Abbildung 4-G3-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Zahninfektion“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

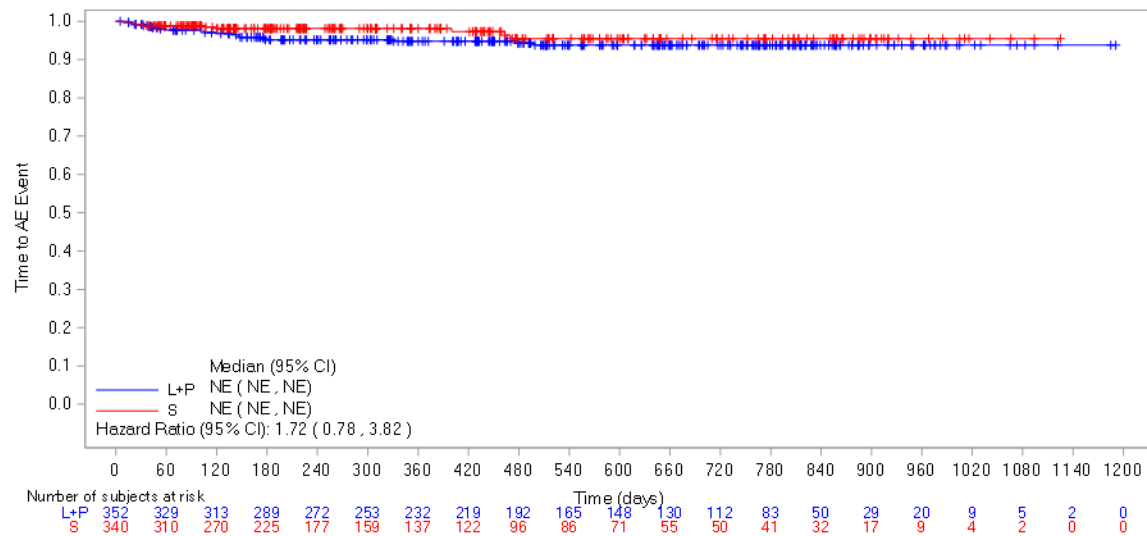


Abbildung 4-G3-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Zahnschmerzen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

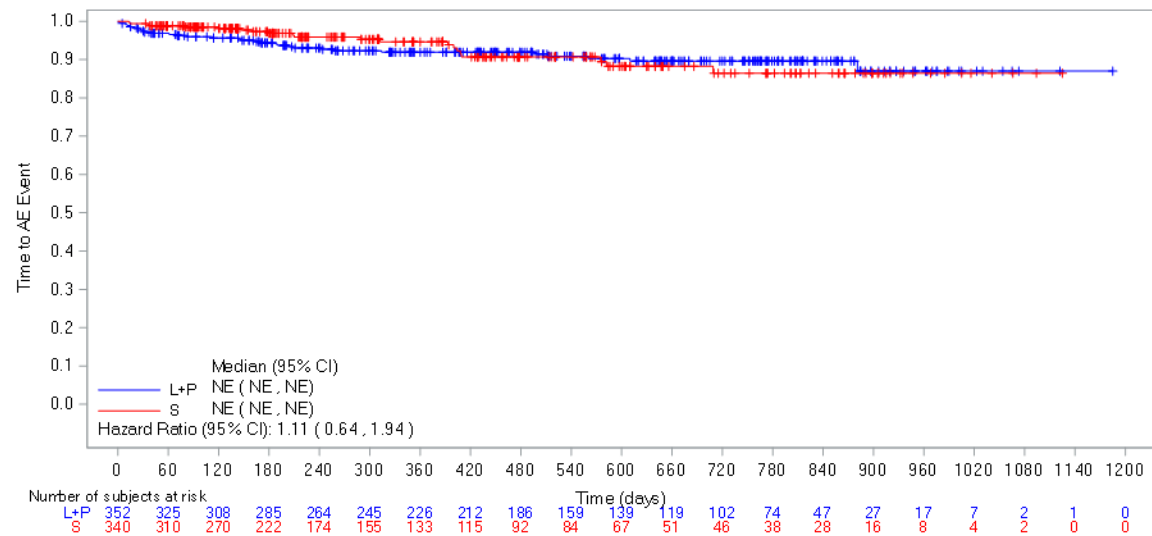


Abbildung 4-G3-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Infektion der oberen Atemwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

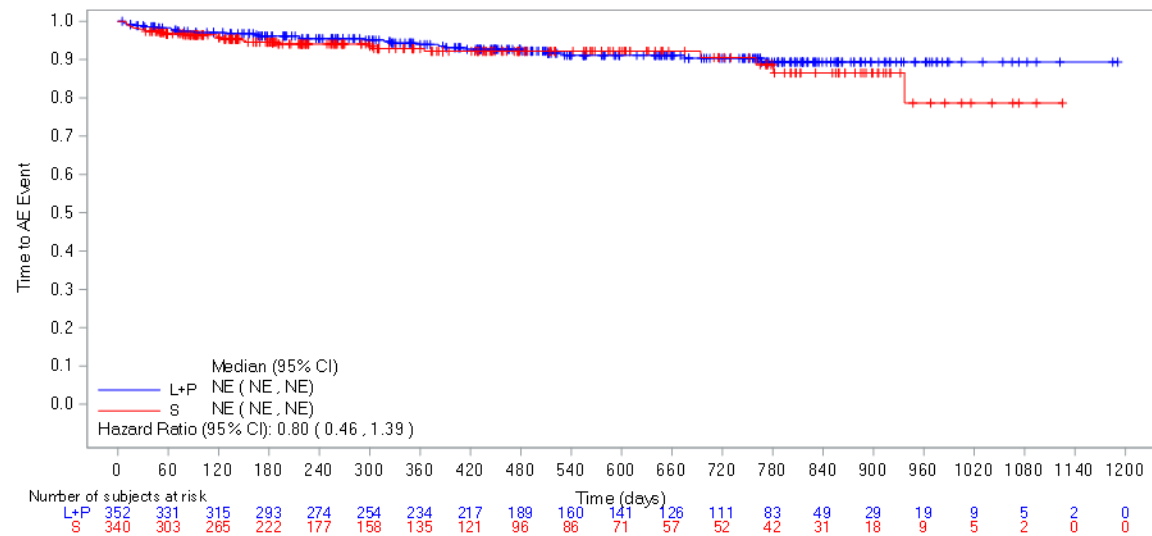


Abbildung 4-G3-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

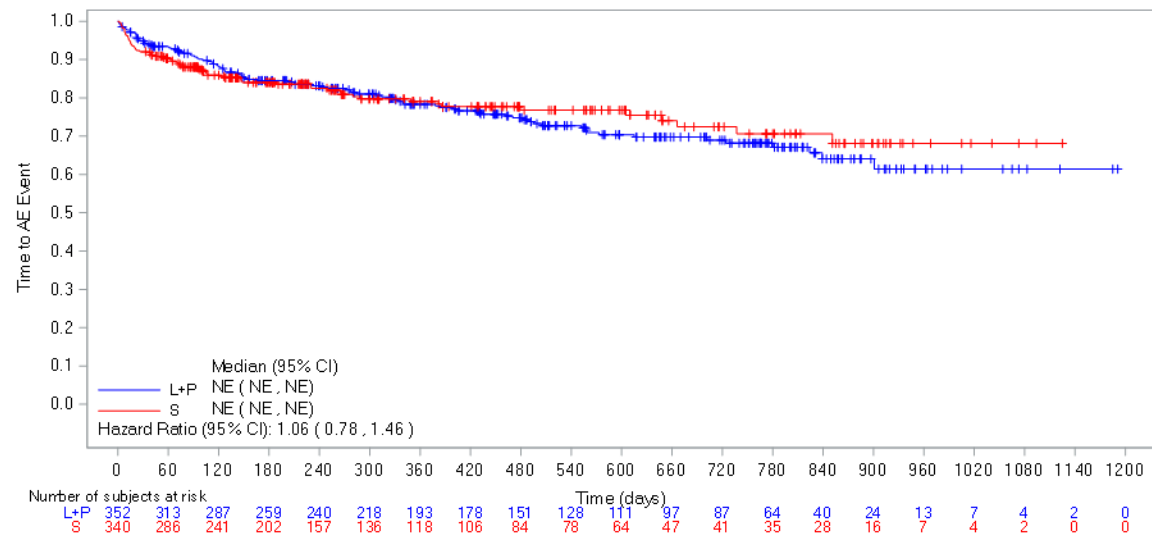


Abbildung 4-G3-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

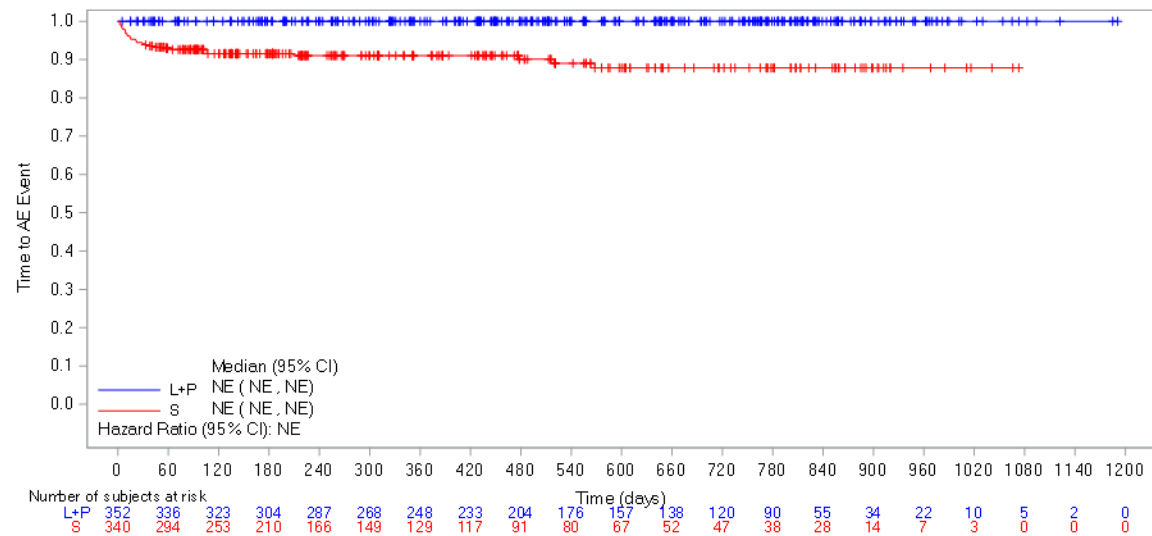


Abbildung 4-G3-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gelbe Hautfarbe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

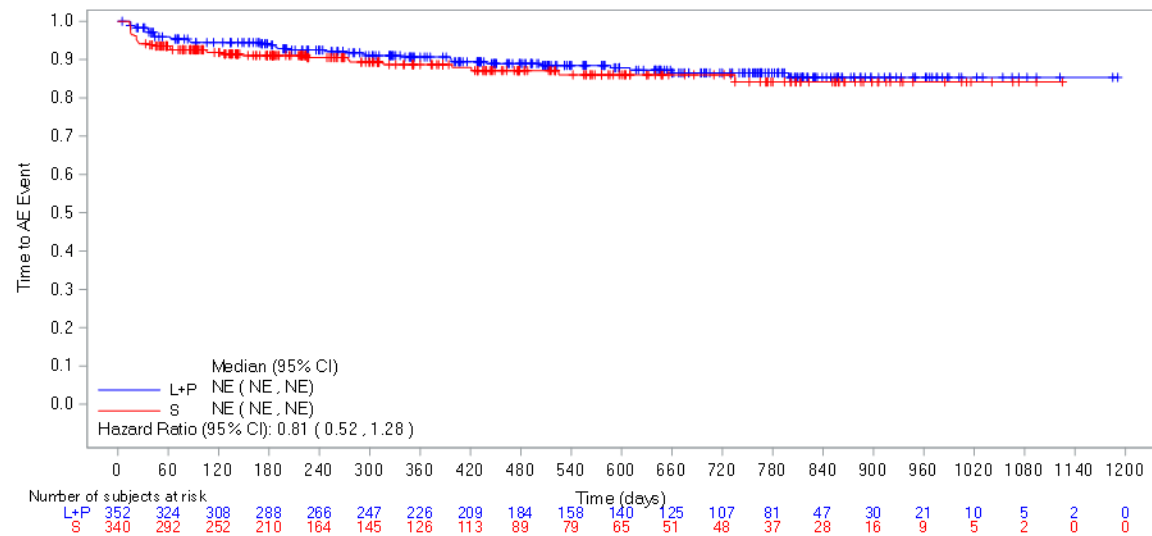


Abbildung 4-G3-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

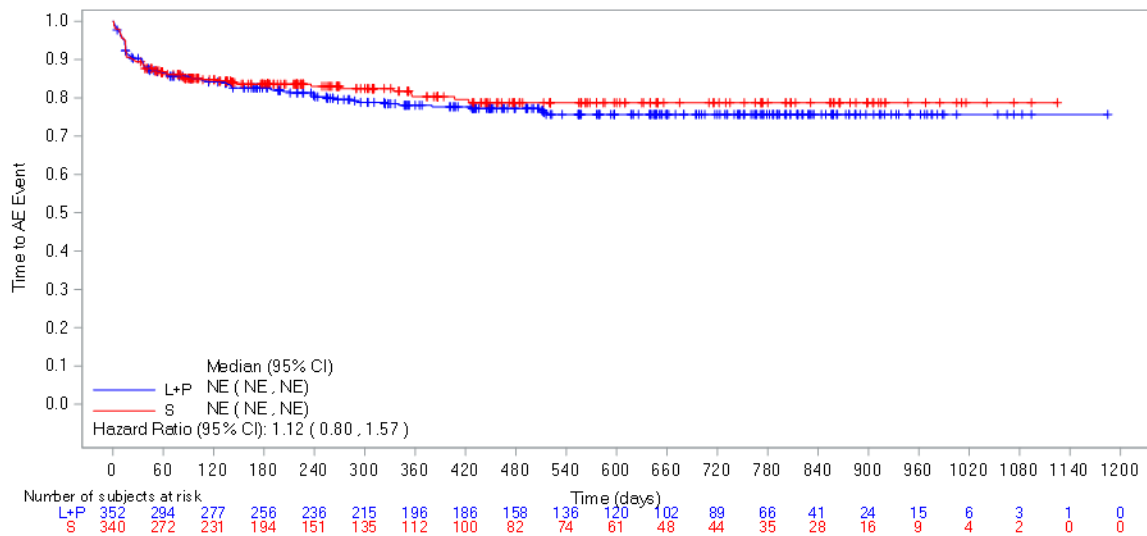


Abbildung 4-G3-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Asthenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

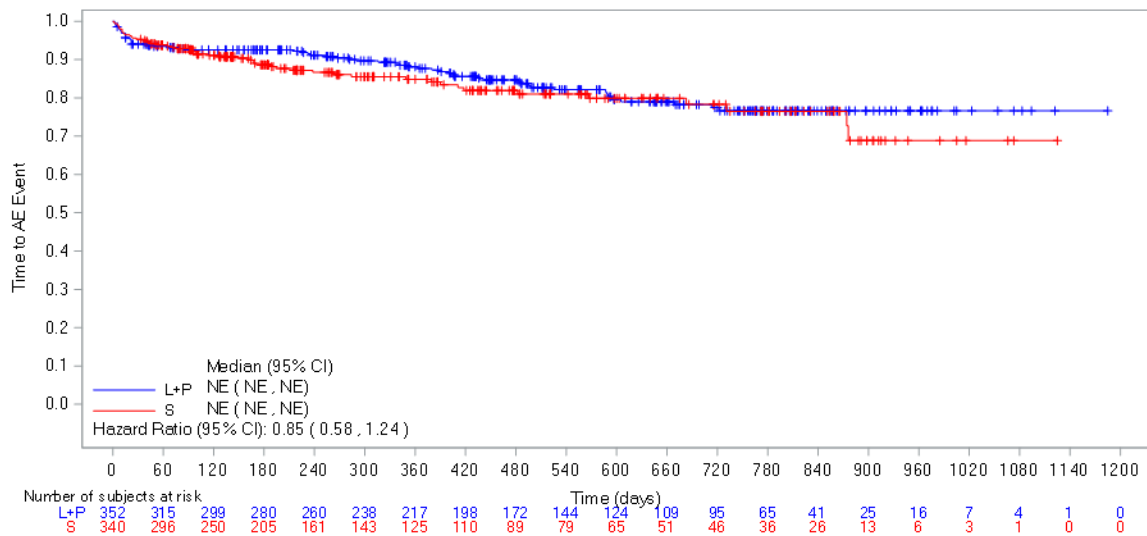


Abbildung 4-G3-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Rückenschmerzen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

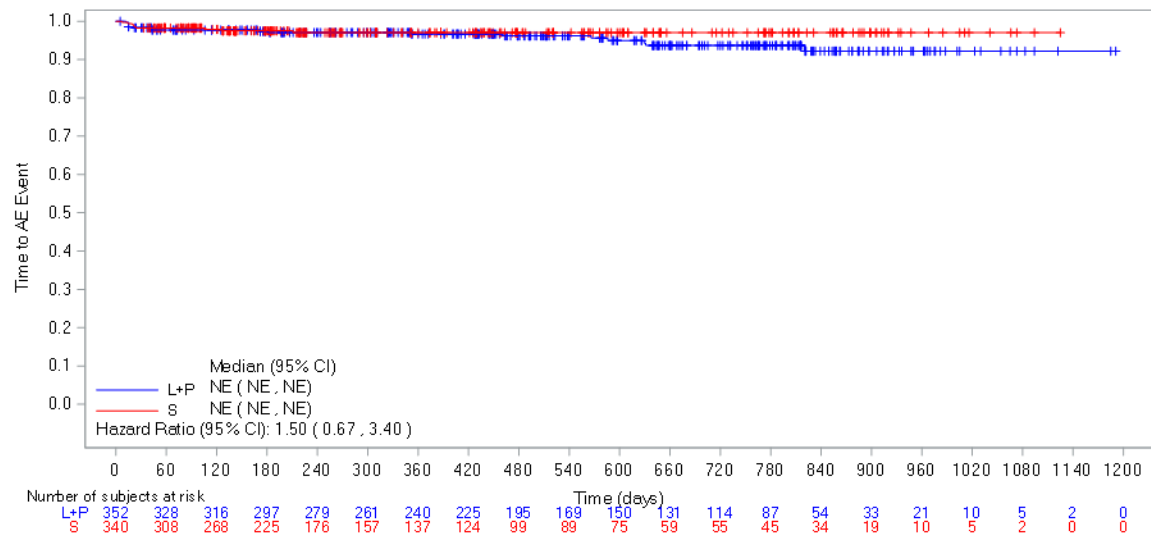


Abbildung 4-G3-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

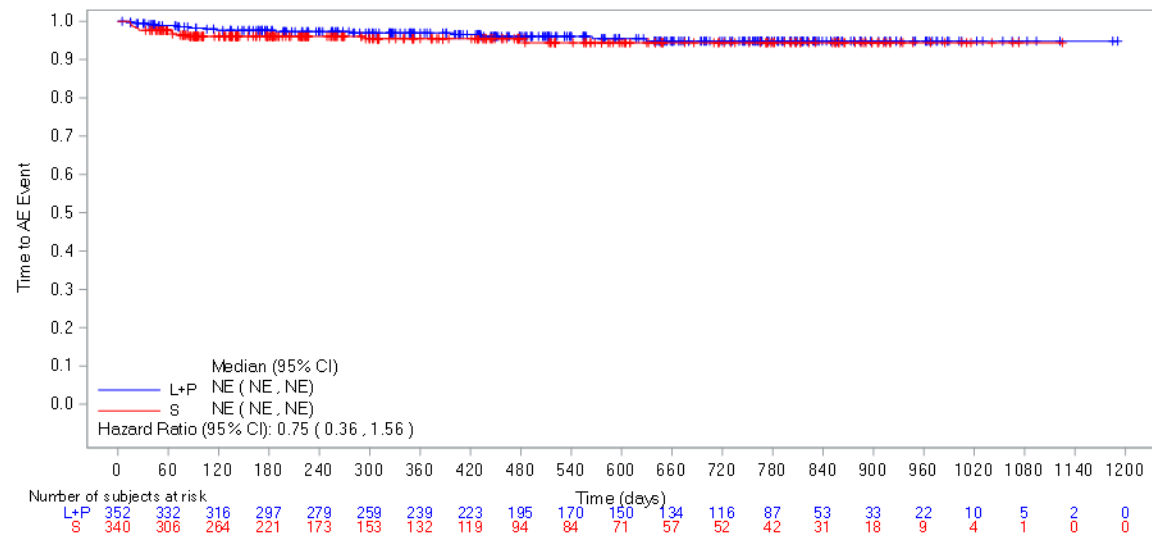


Abbildung 4-G3-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Bilirubin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

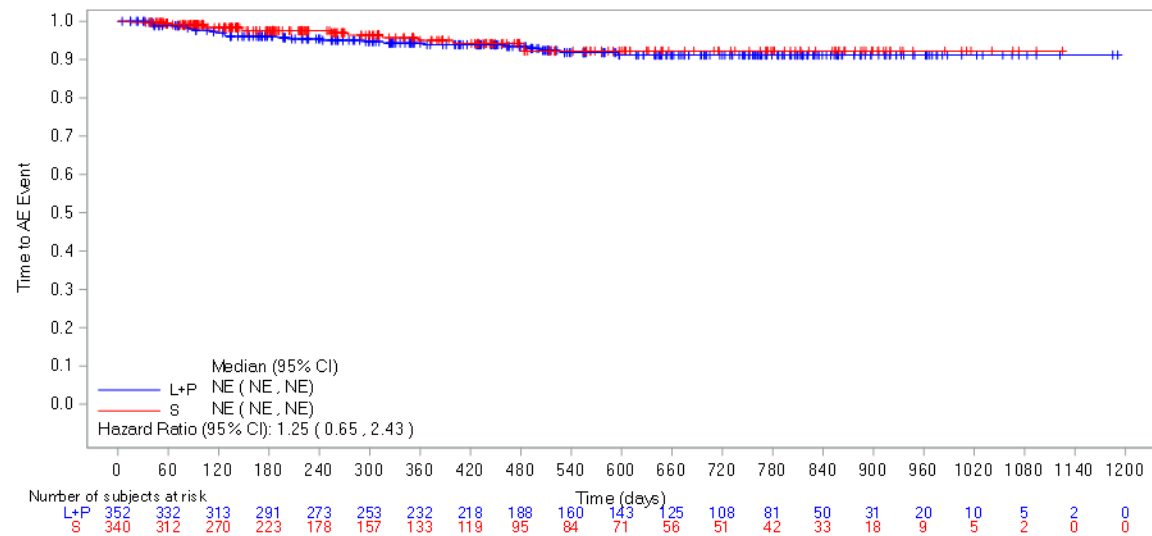


Abbildung 4-G3-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Cholesterin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

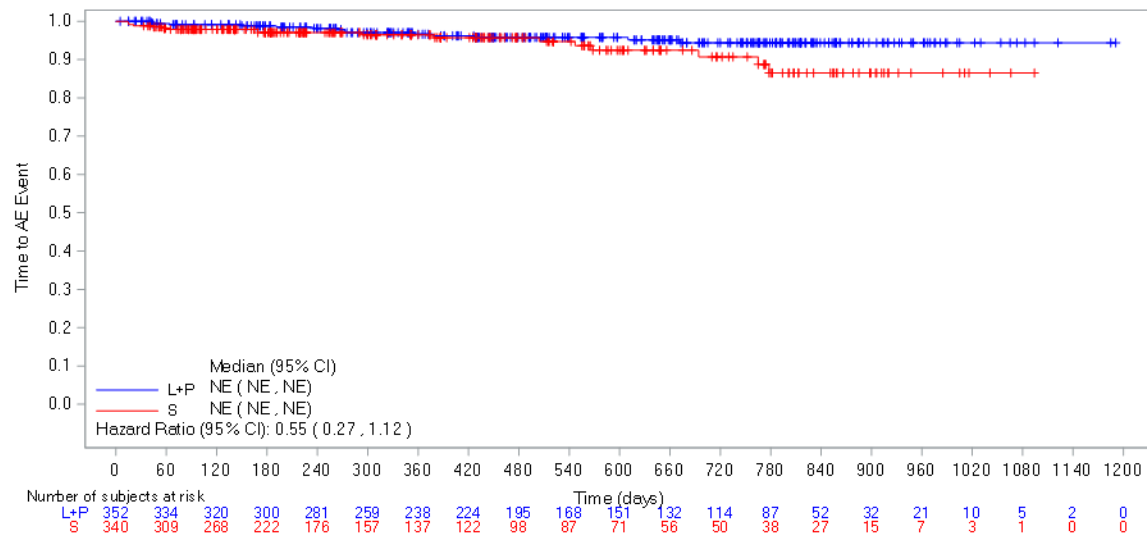


Abbildung 4-G3-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

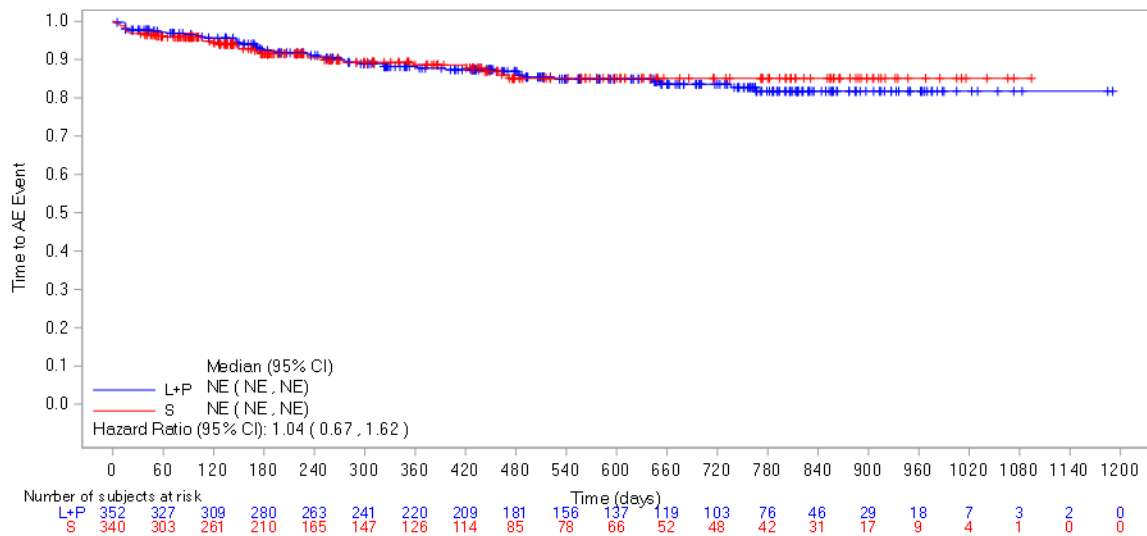


Abbildung 4-G3-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kreatinin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

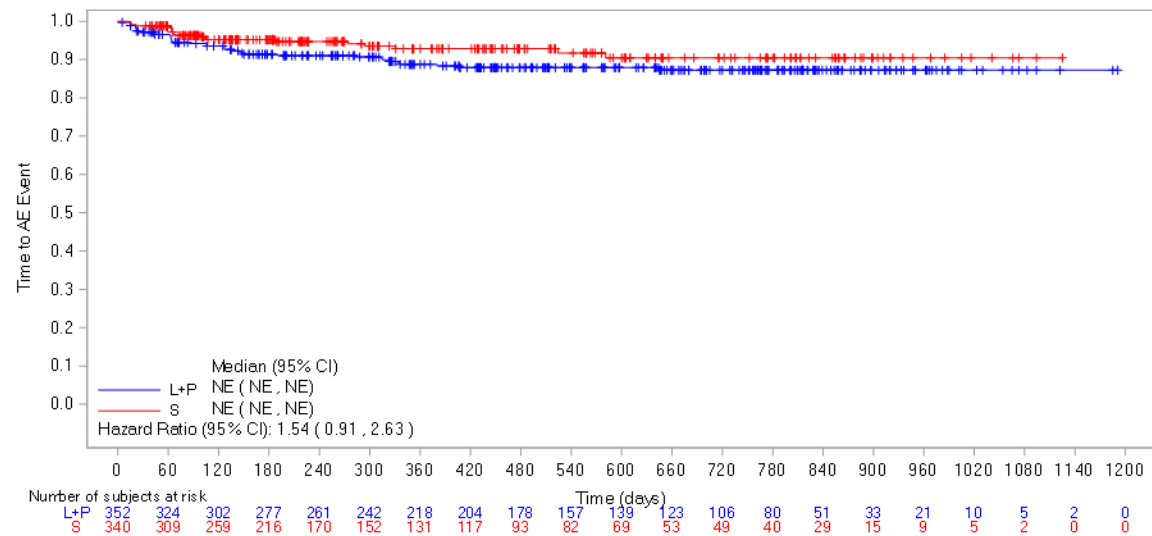


Abbildung 4-G3-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Thyreotropin im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

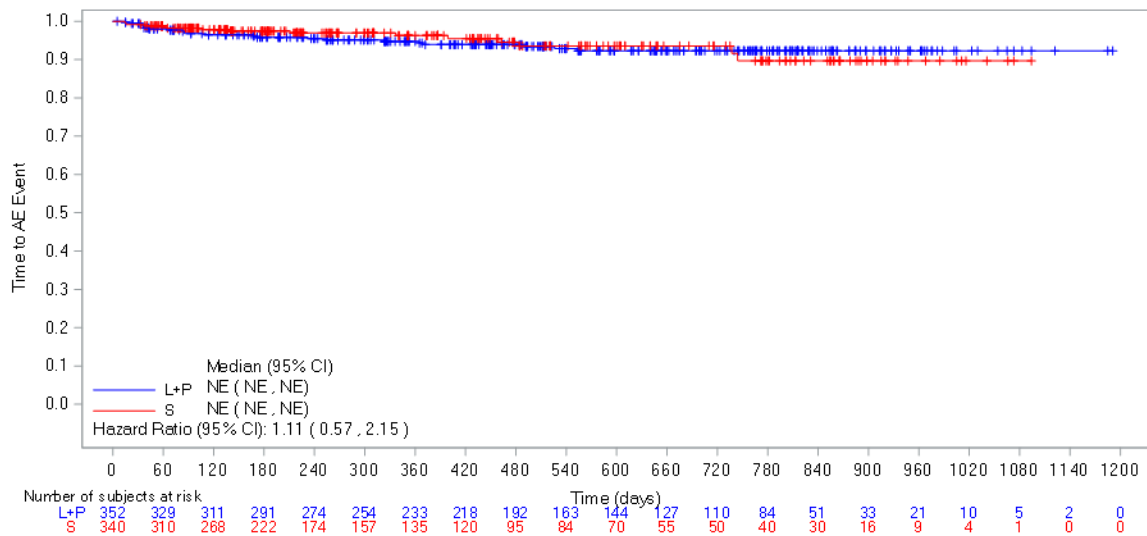


Abbildung 4-G3-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Triglyzeride im Blut erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

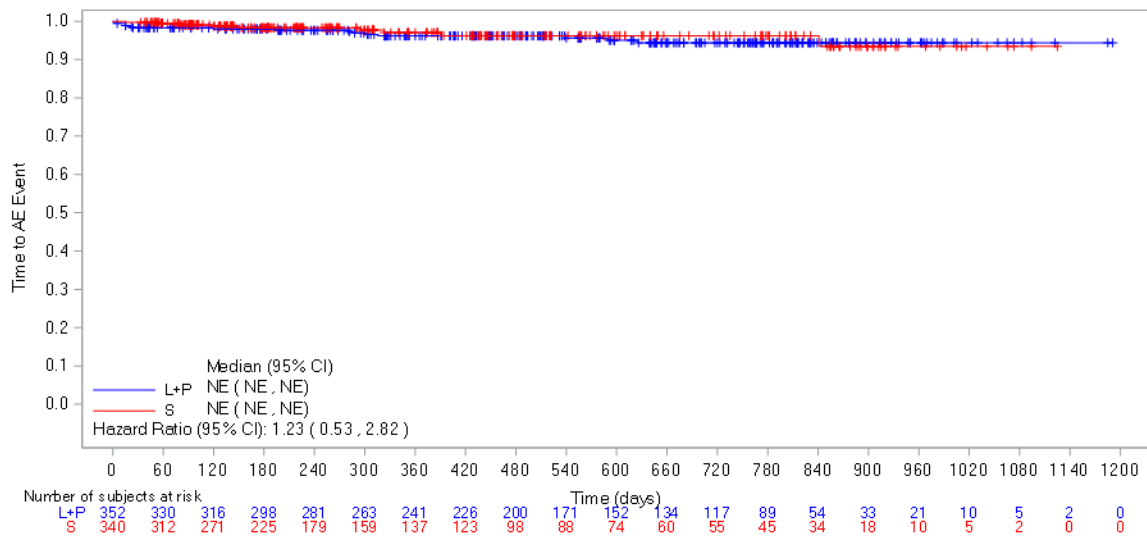


Abbildung 4-G3-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Knochenschmerzen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

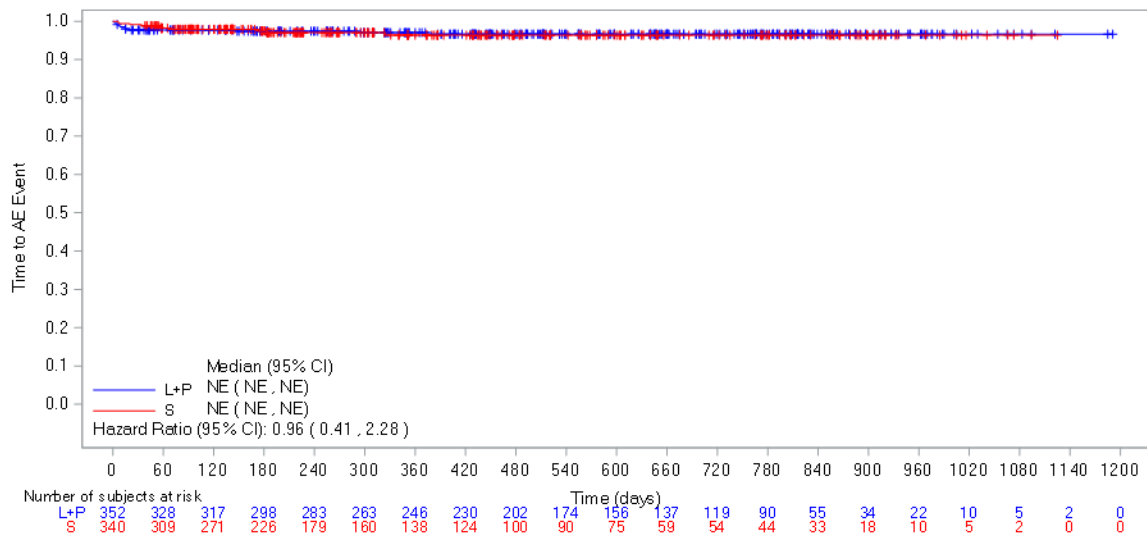


Abbildung 4-G3-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Krebsschmerzen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

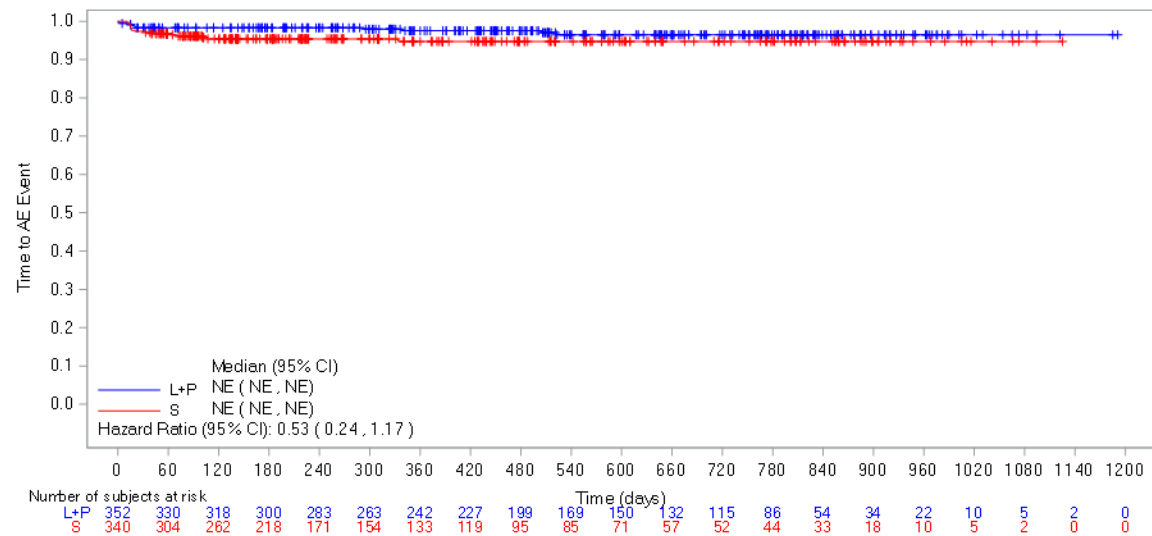


Abbildung 4-G3-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schüttelfrost“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

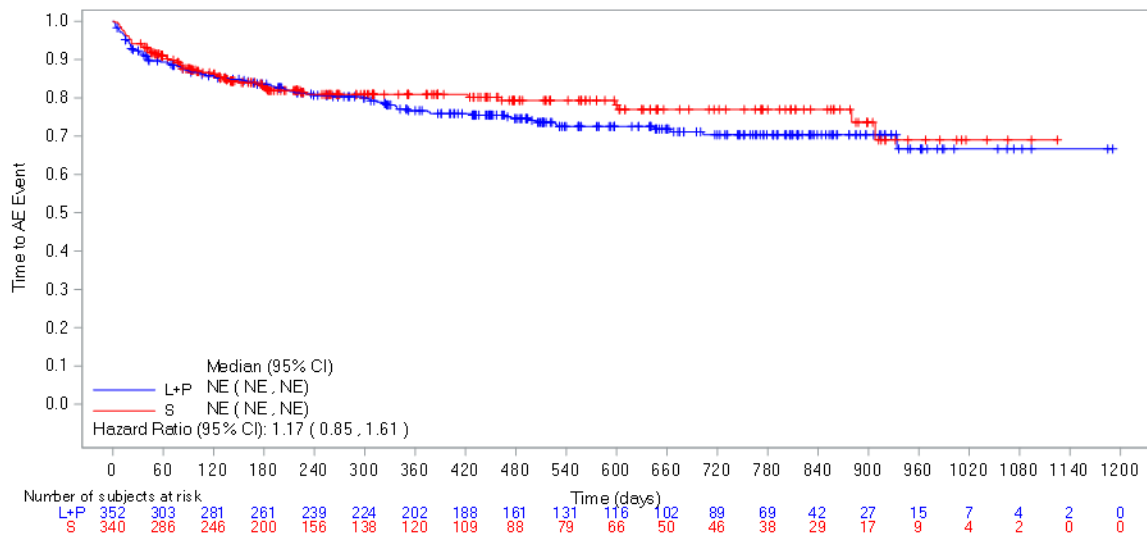


Abbildung 4-G3-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Obstipation“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

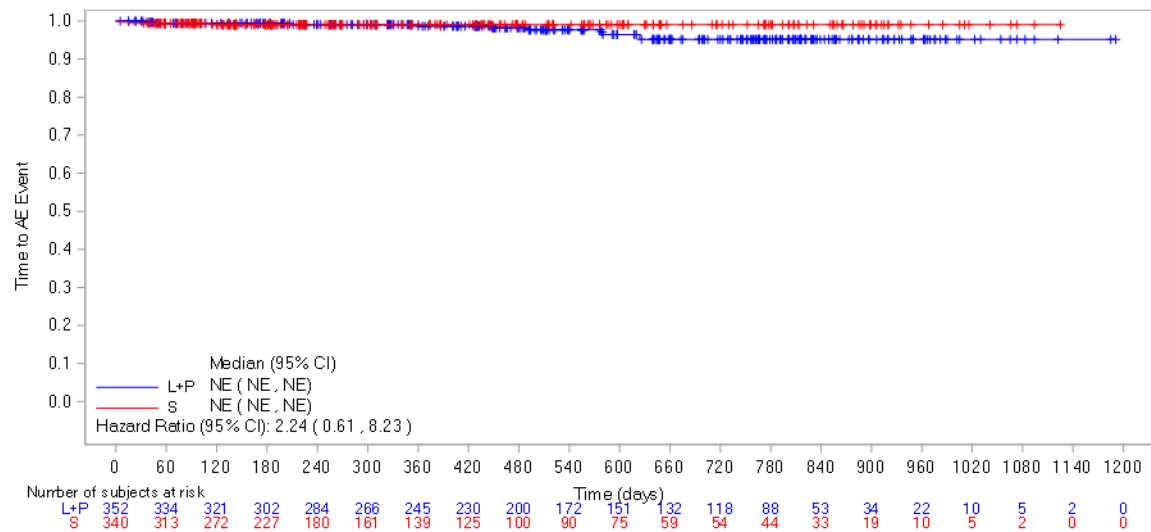


Abbildung 4-G3-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kontusion“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

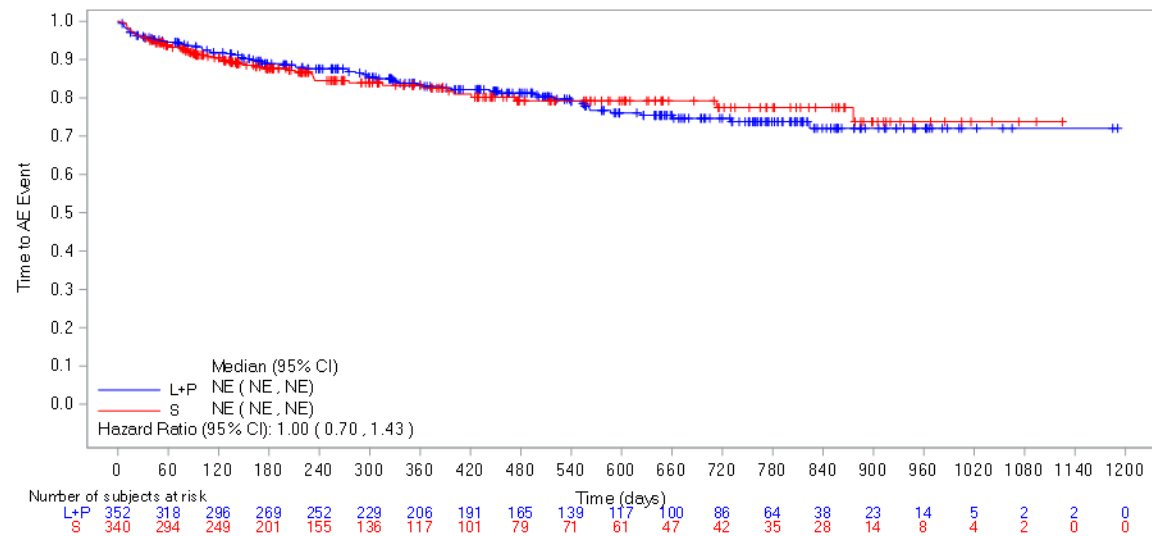


Abbildung 4-G3-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Husten“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

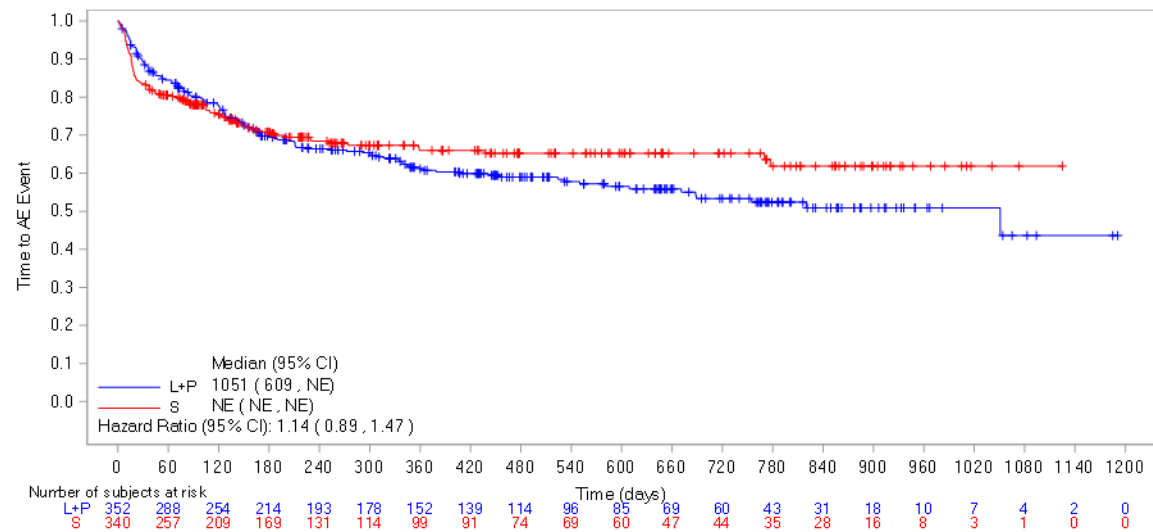


Abbildung 4-G3-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

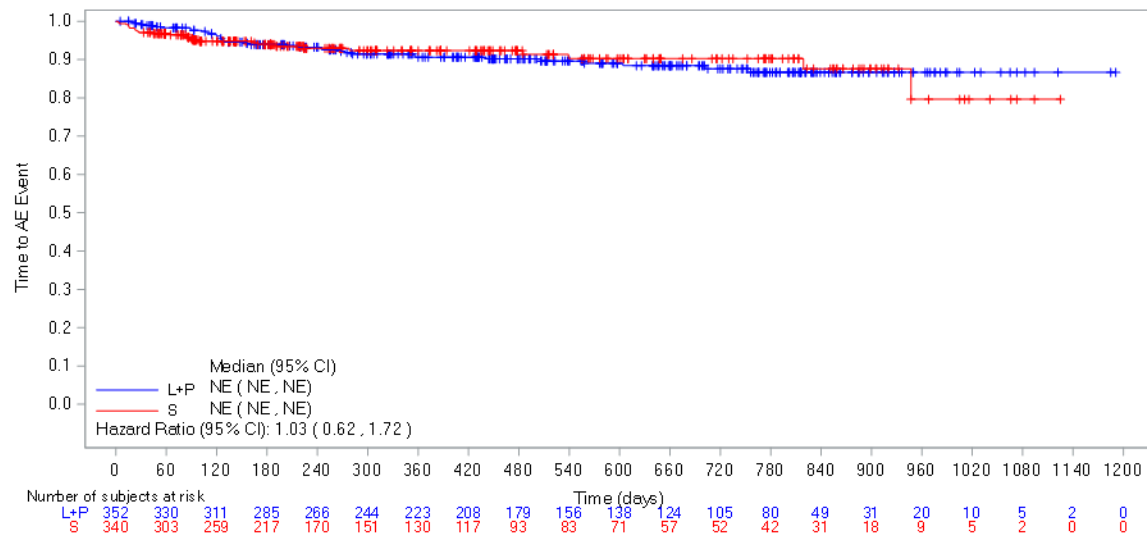


Abbildung 4-G3-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerzen Oberbauch“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

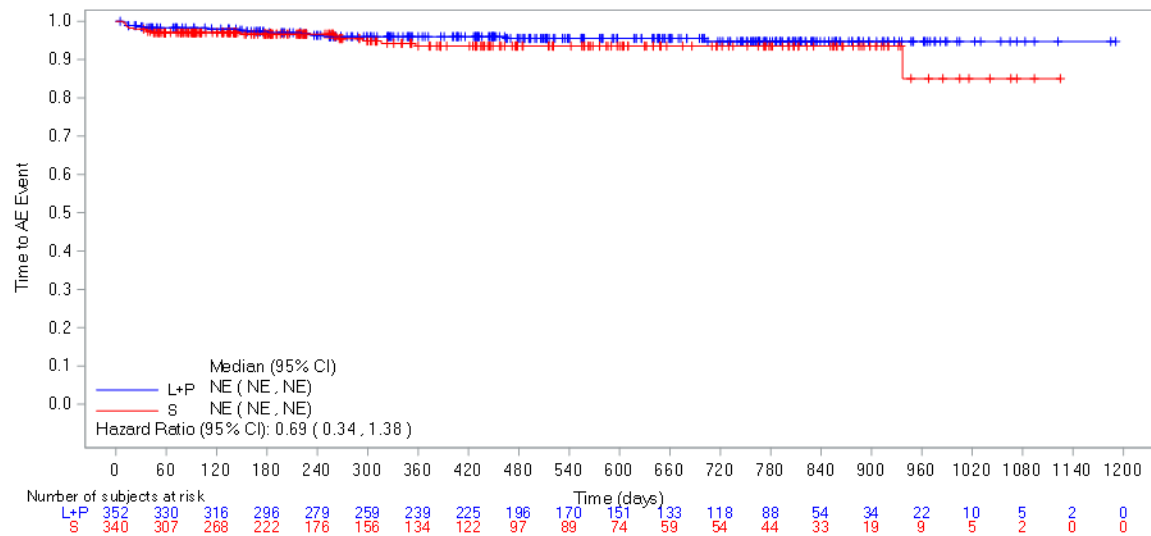


Abbildung 4-G3-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dehydratation“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

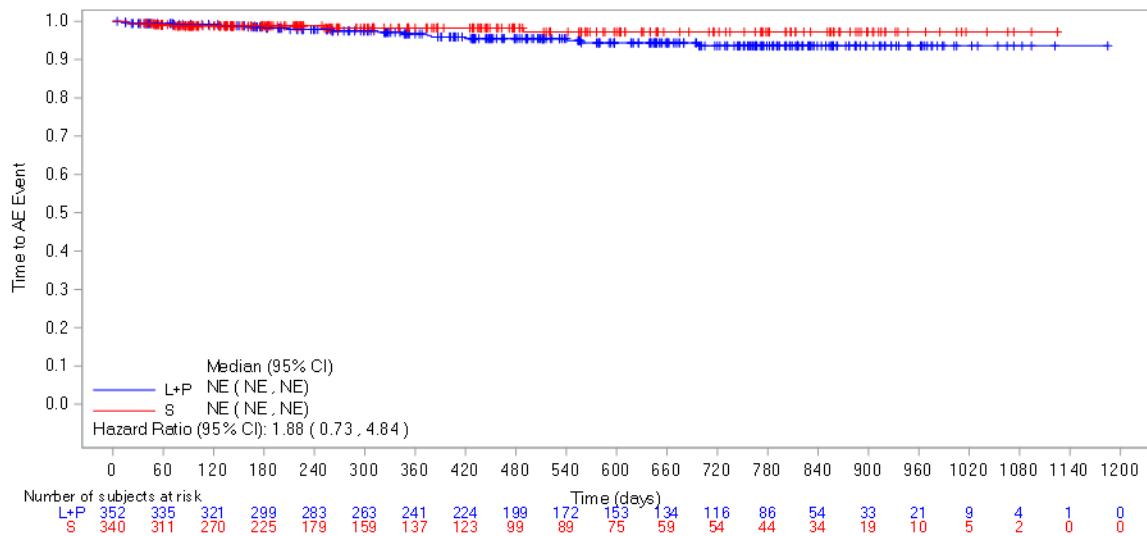


Abbildung 4-G3-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Depression“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

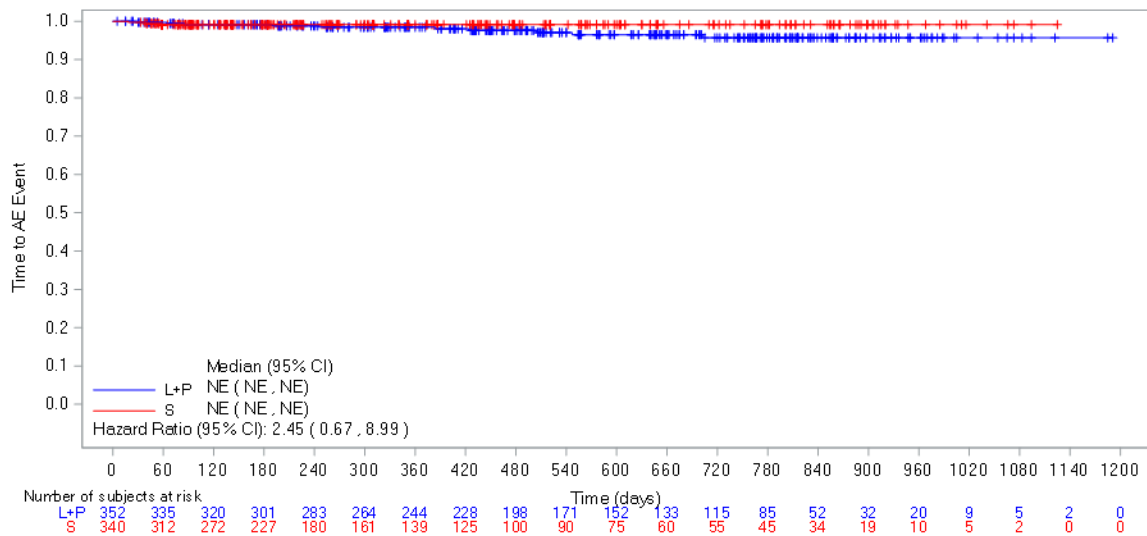


Abbildung 4-G3-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dermatitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

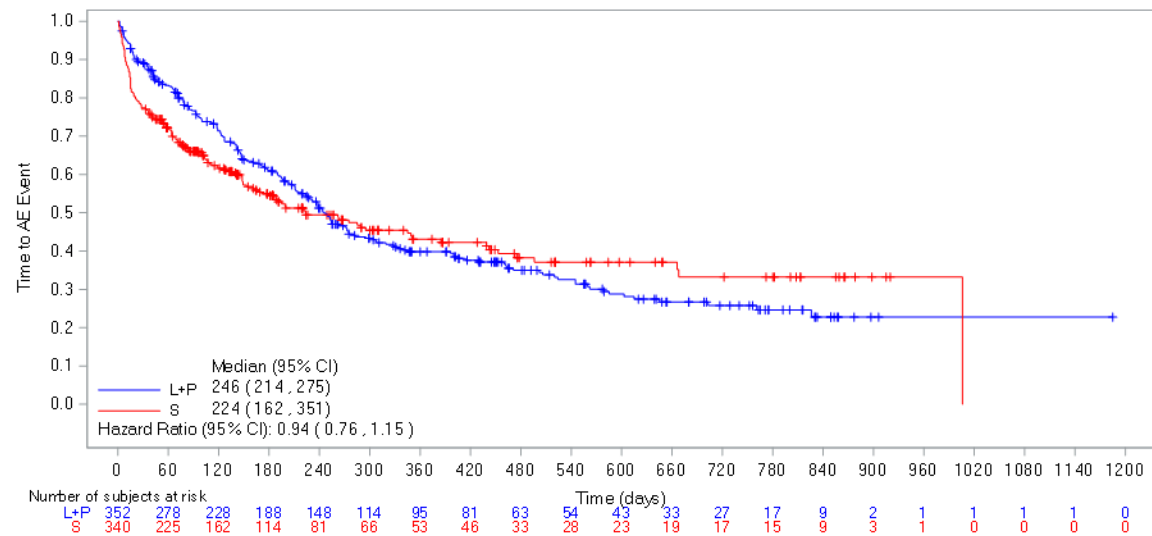


Abbildung 4-G3-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

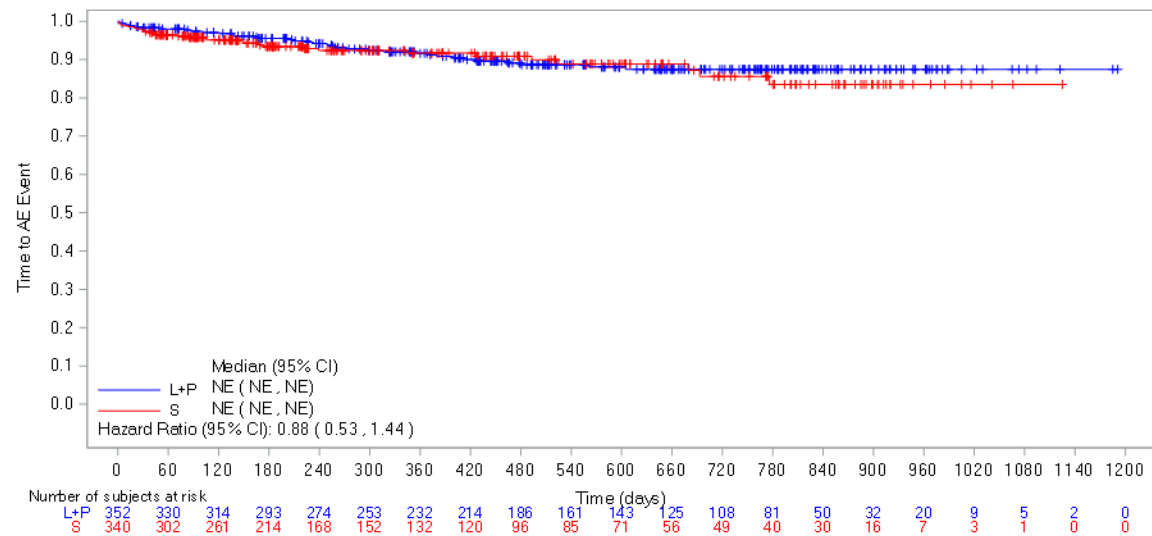


Abbildung 4-G3-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schwindelgefühl“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

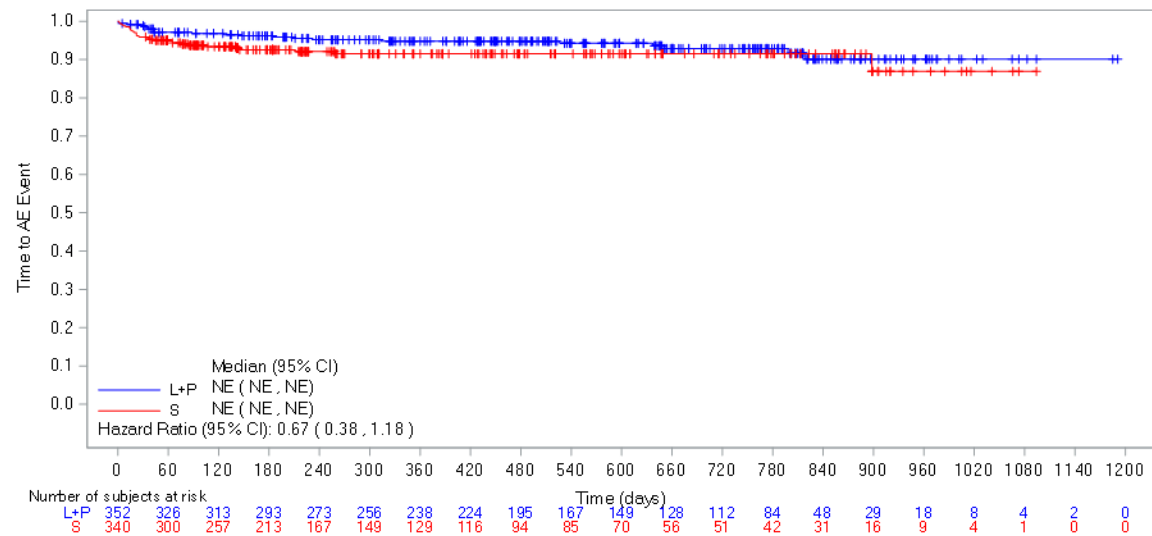


Abbildung 4-G3-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Trockene Haut“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

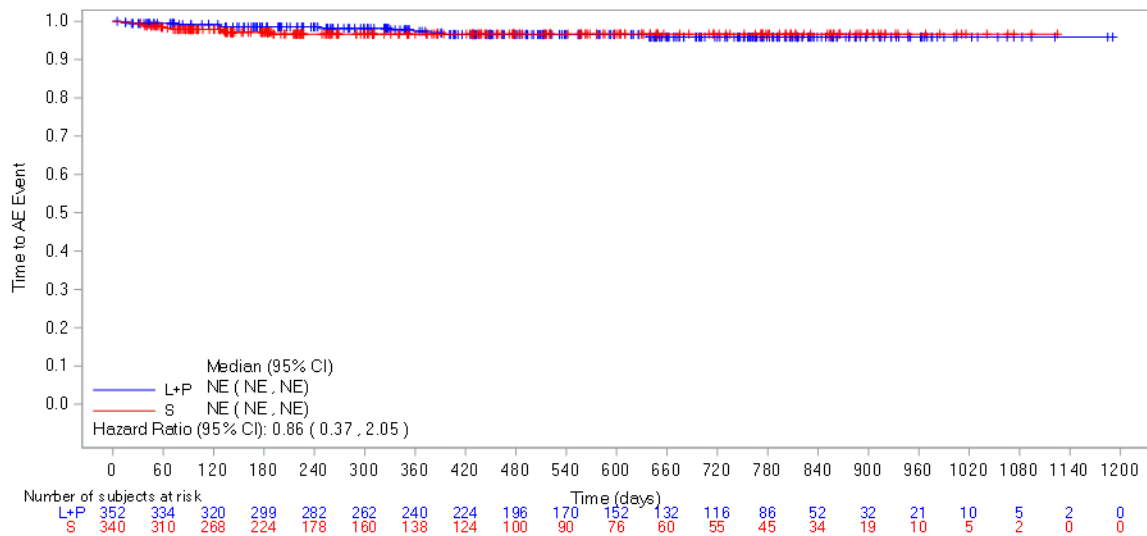


Abbildung 4-G3-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dysphagie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

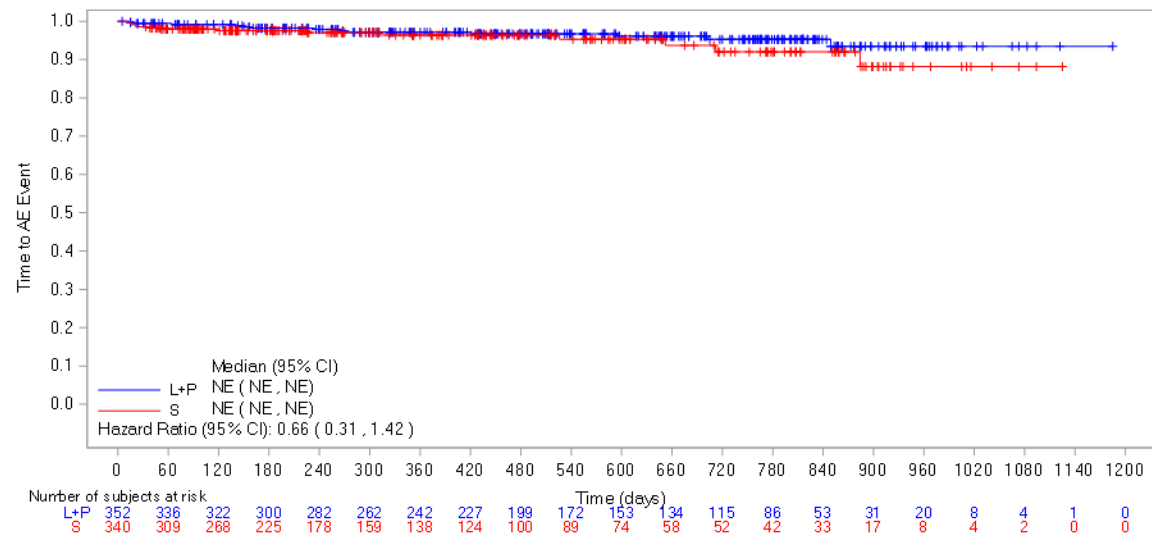


Abbildung 4-G3-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Akute Nierenschädigung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

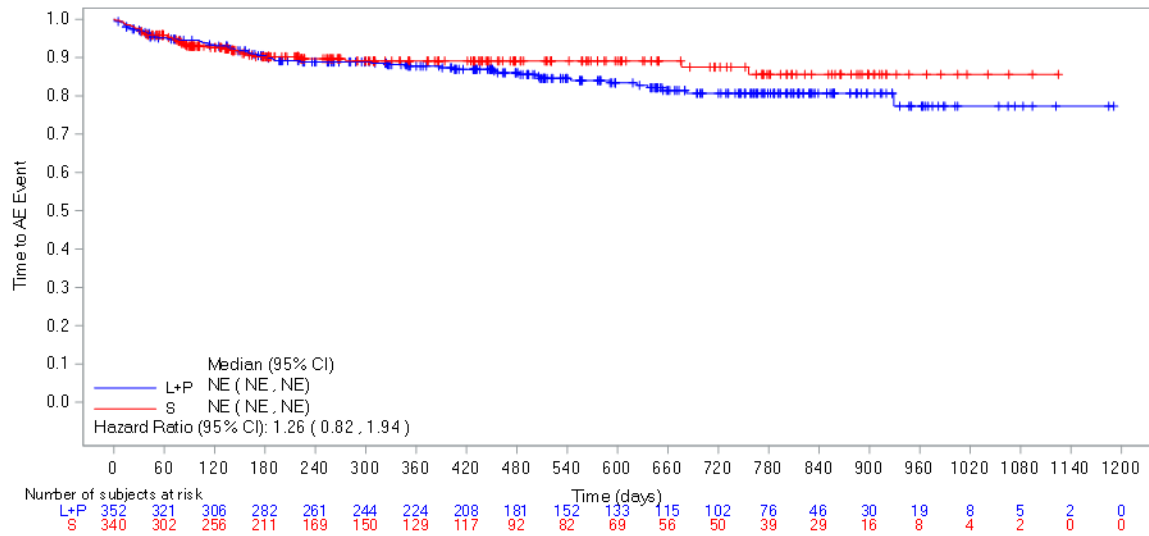


Abbildung 4-G3-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Dyspnoe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

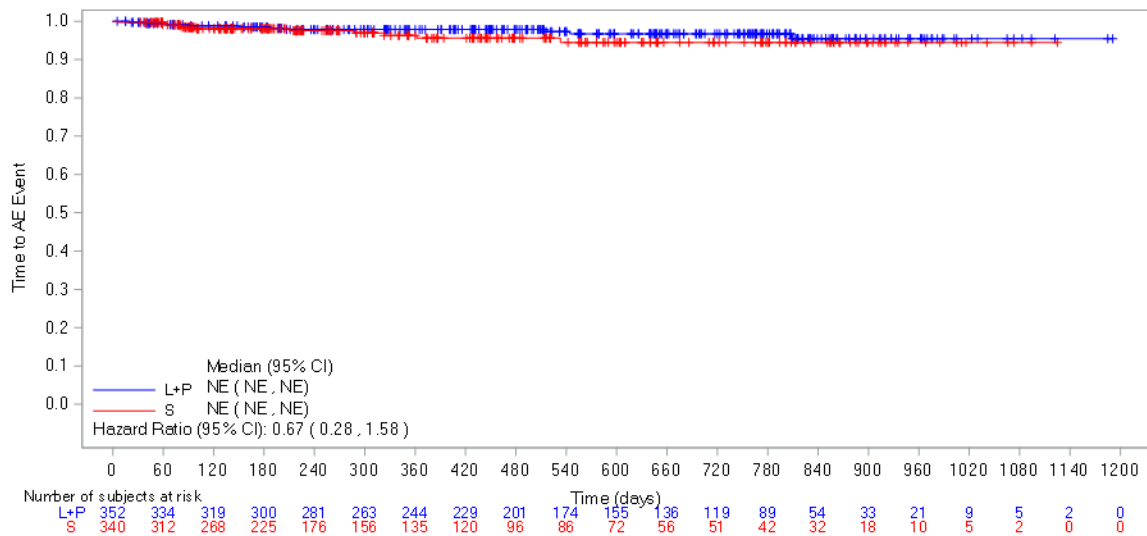


Abbildung 4-G3-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Belastungsdyspnoe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

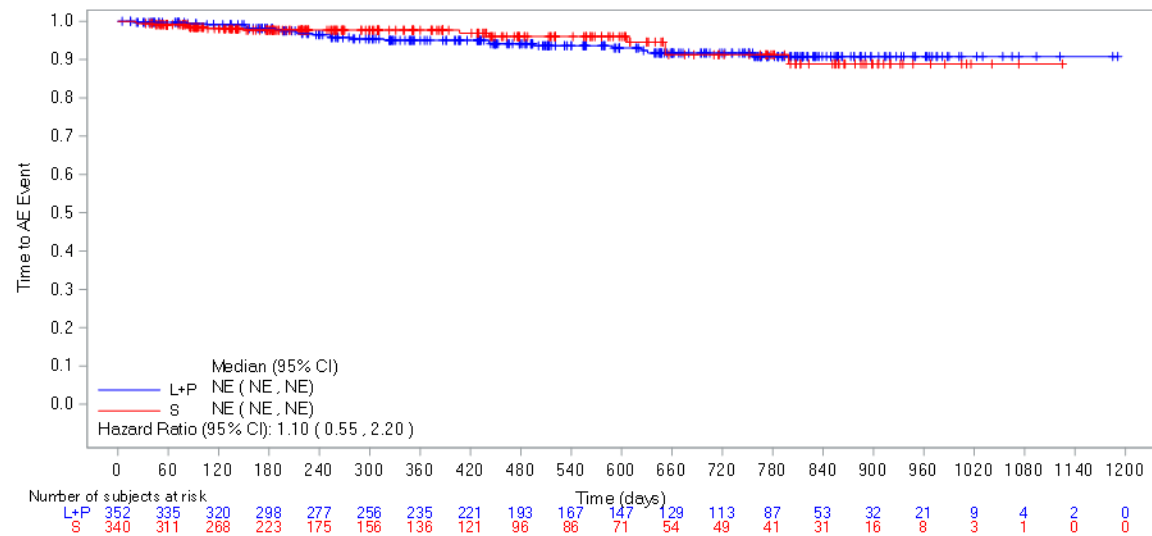


Abbildung 4-G3-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Elektrokardiogramm QT verlängert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

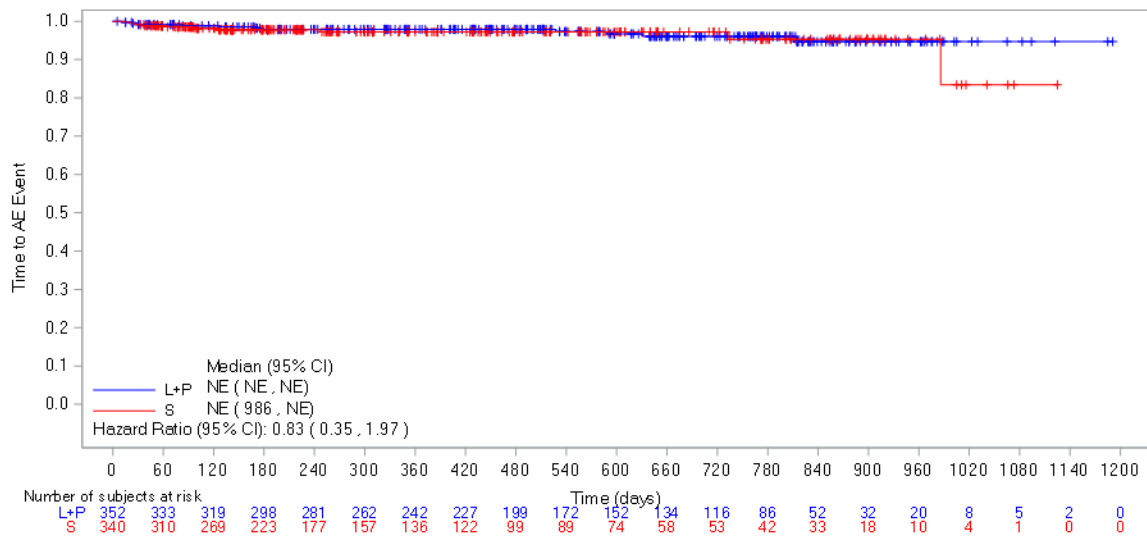


Abbildung 4-G3-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Erythem“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

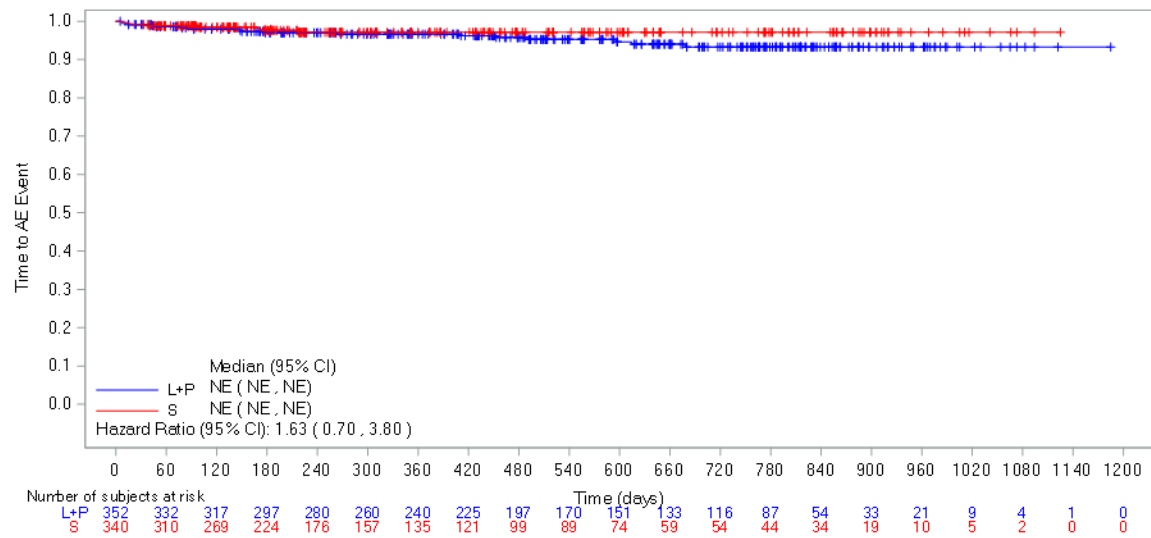


Abbildung 4-G3-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Sturz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

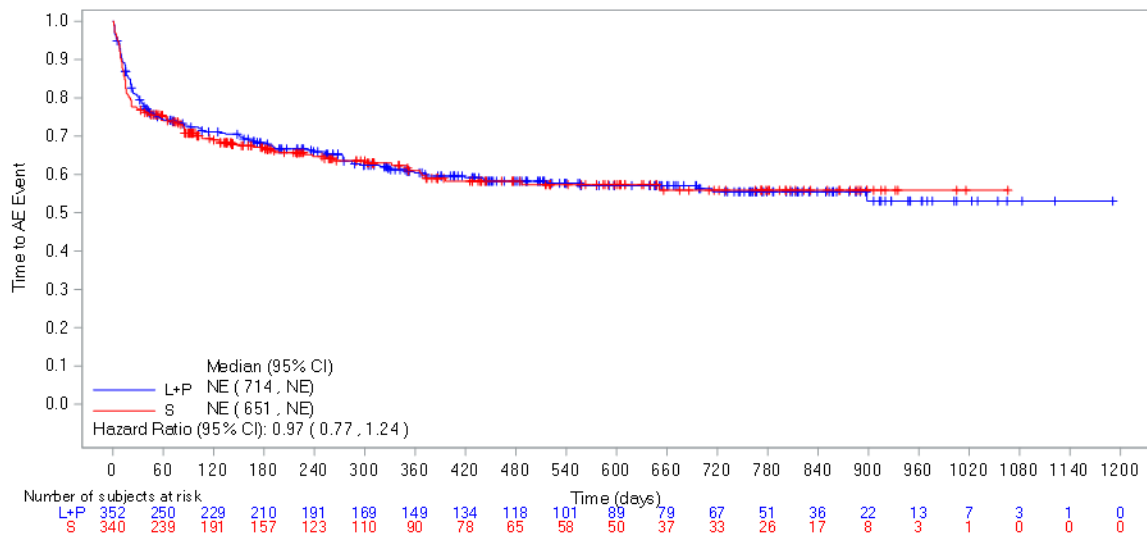


Abbildung 4-G3-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ermüdung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

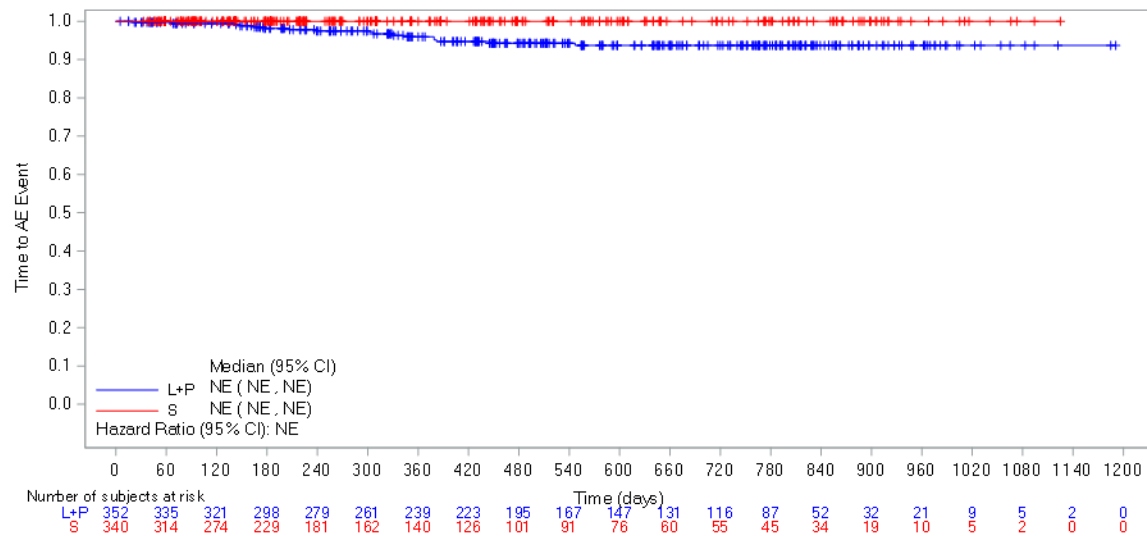


Abbildung 4-G3-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nebenniereninsuffizienz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

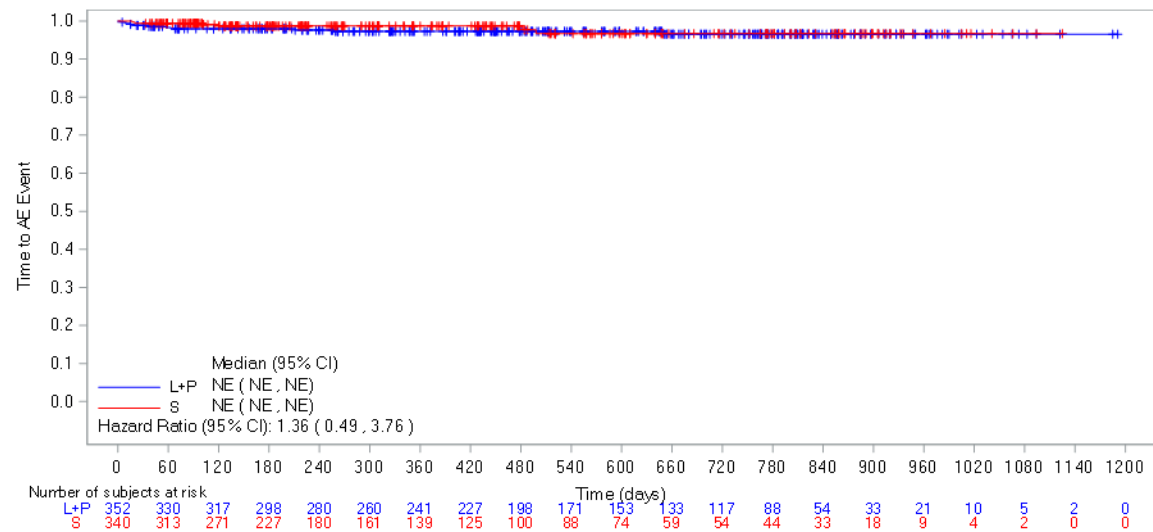


Abbildung 4-G3-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Flankenschmerz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

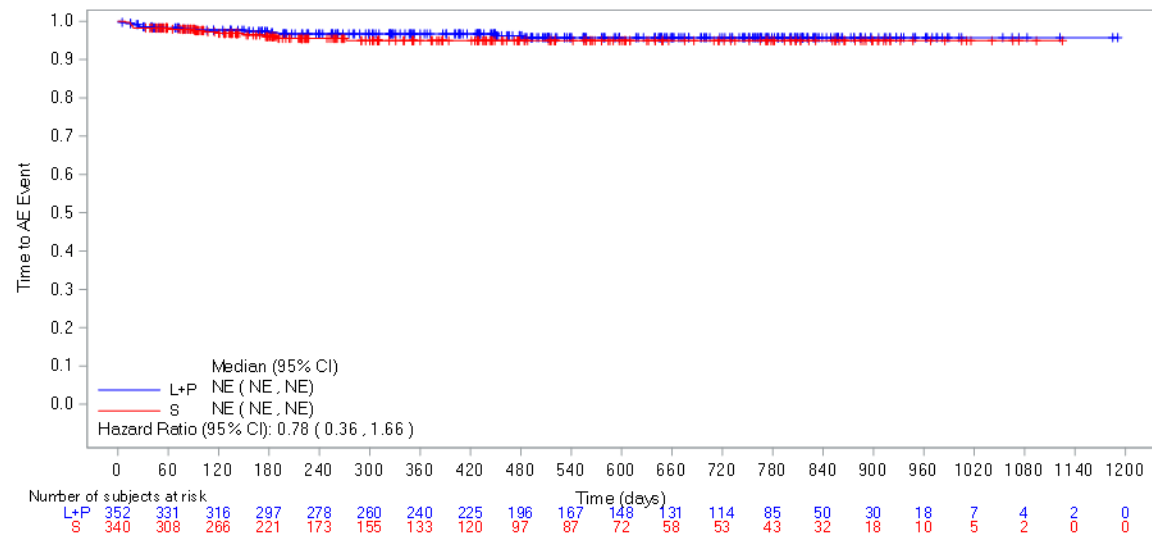


Abbildung 4-G3-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Flatulenz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

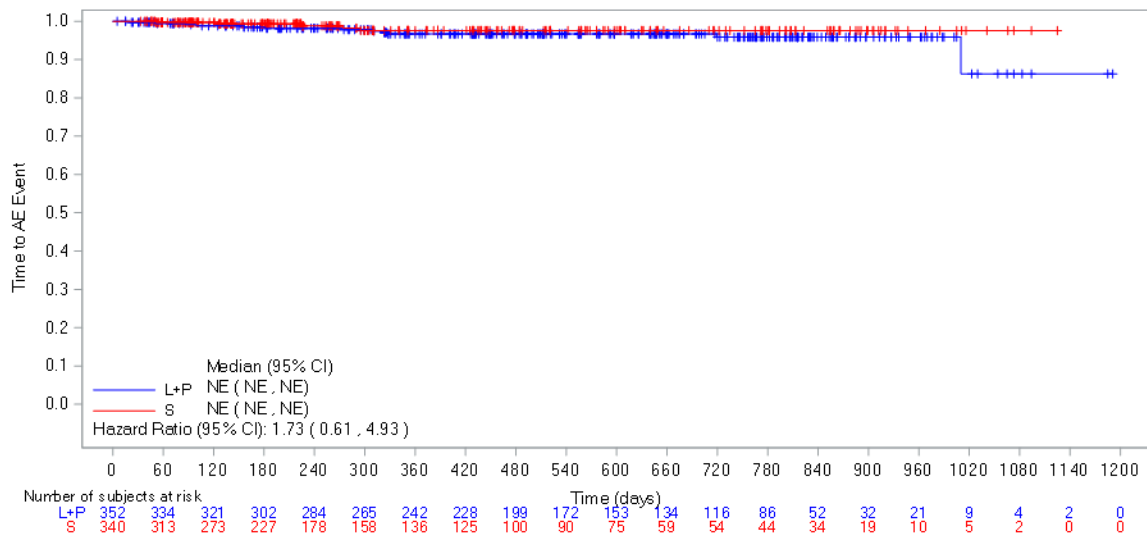


Abbildung 4-G3-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

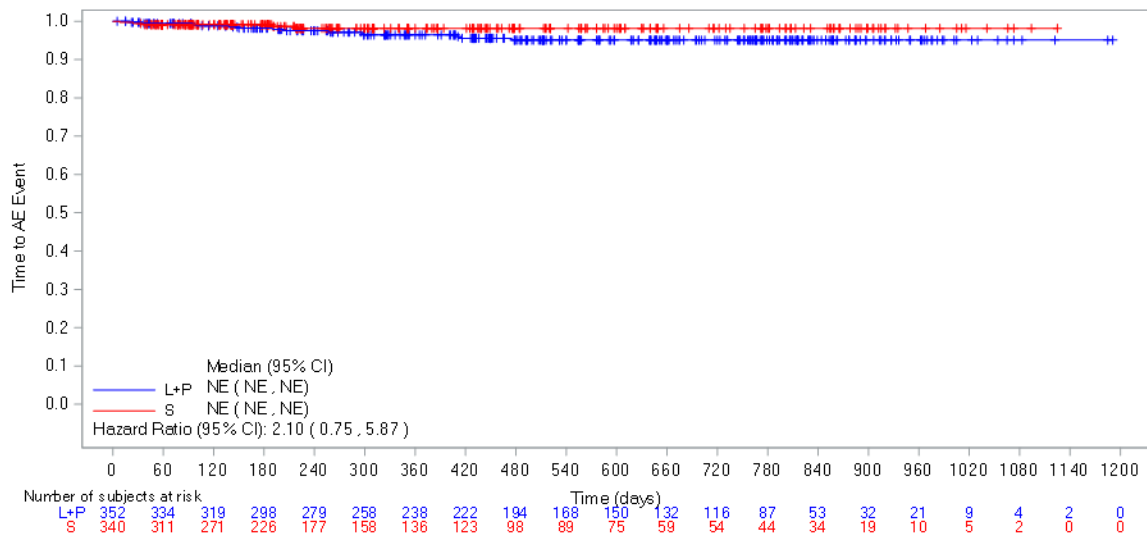


Abbildung 4-G3-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gastritis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

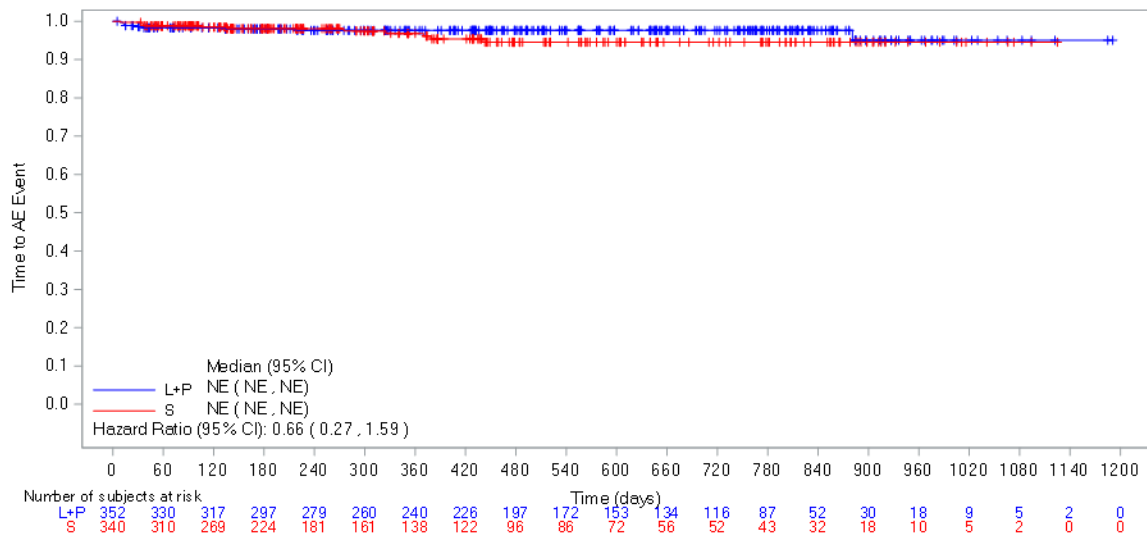


Abbildung 4-G3-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Gingivitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

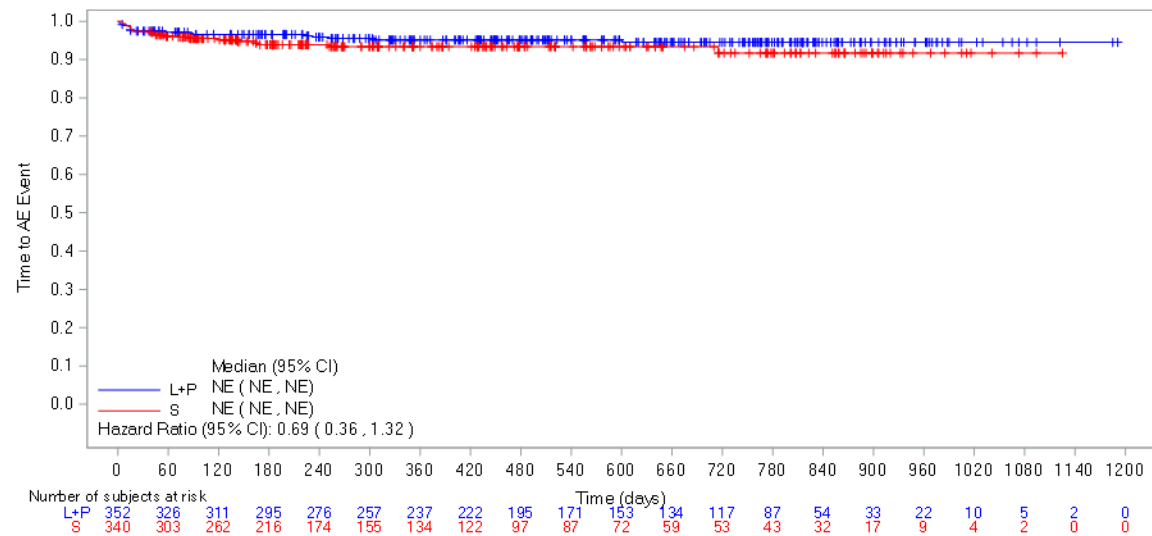


Abbildung 4-G3-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hämaturie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

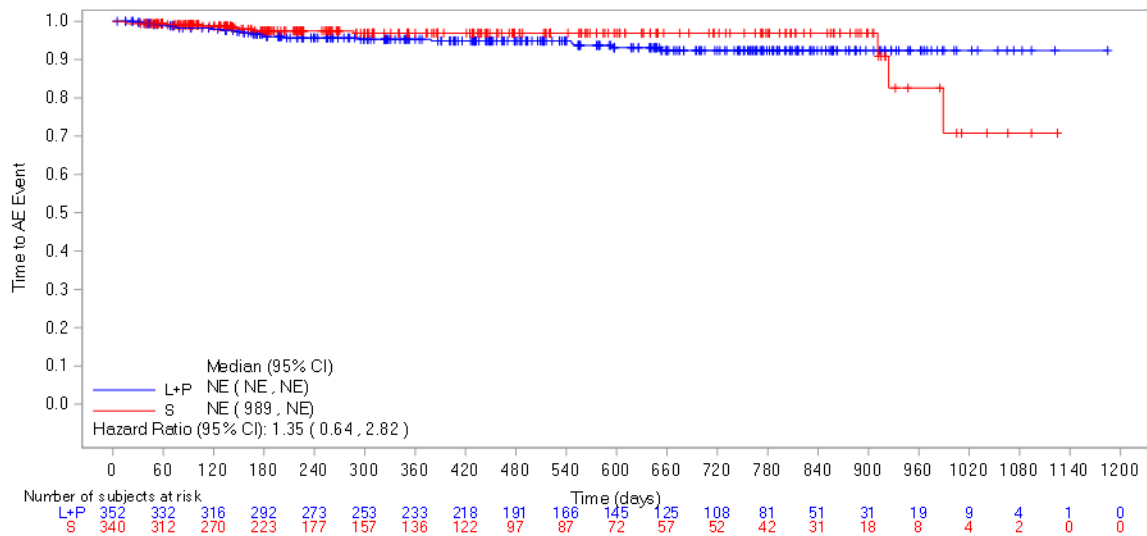


Abbildung 4-G3-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hämorrhoiden“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

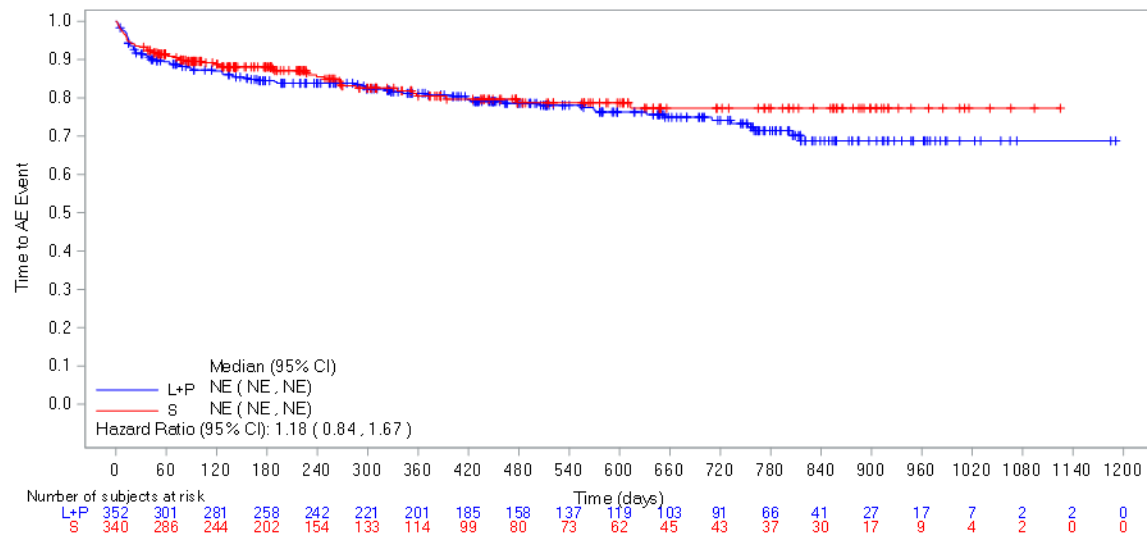


Abbildung 4-G3-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Kopfschmerzen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

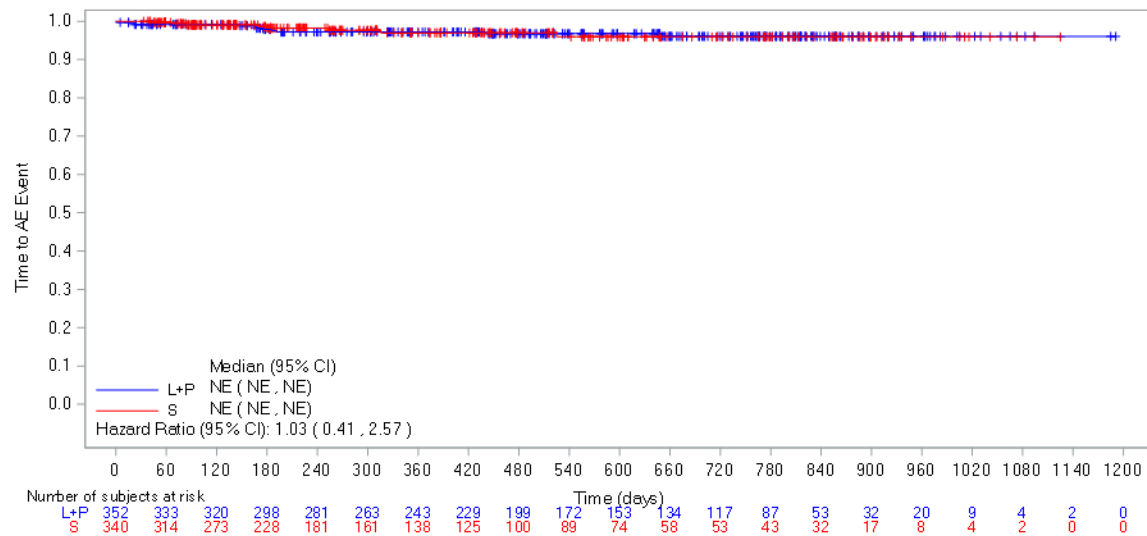


Abbildung 4-G3-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperkalzämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

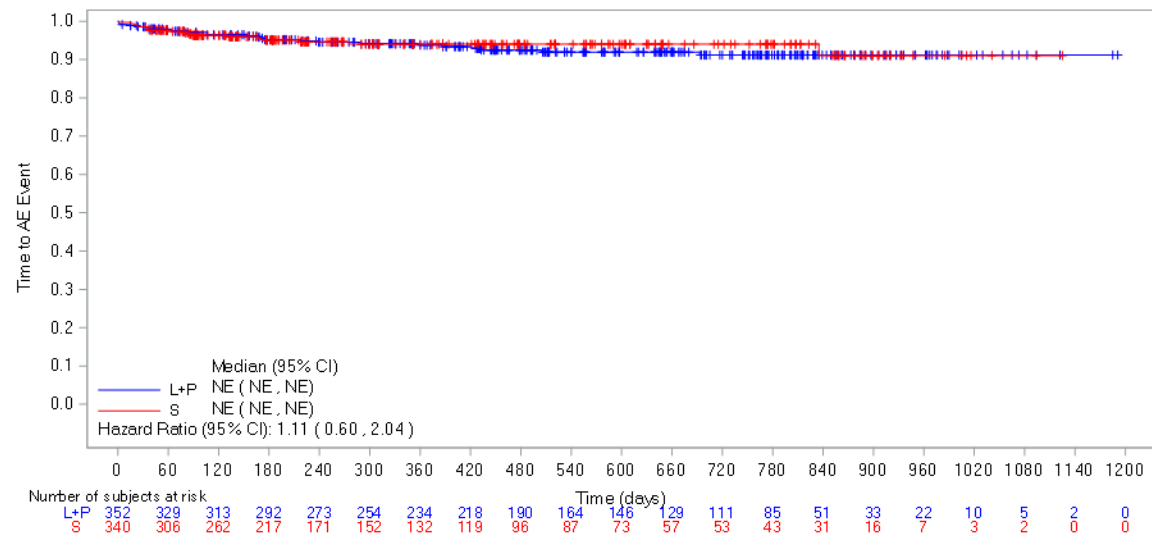


Abbildung 4-G3-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperglykämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

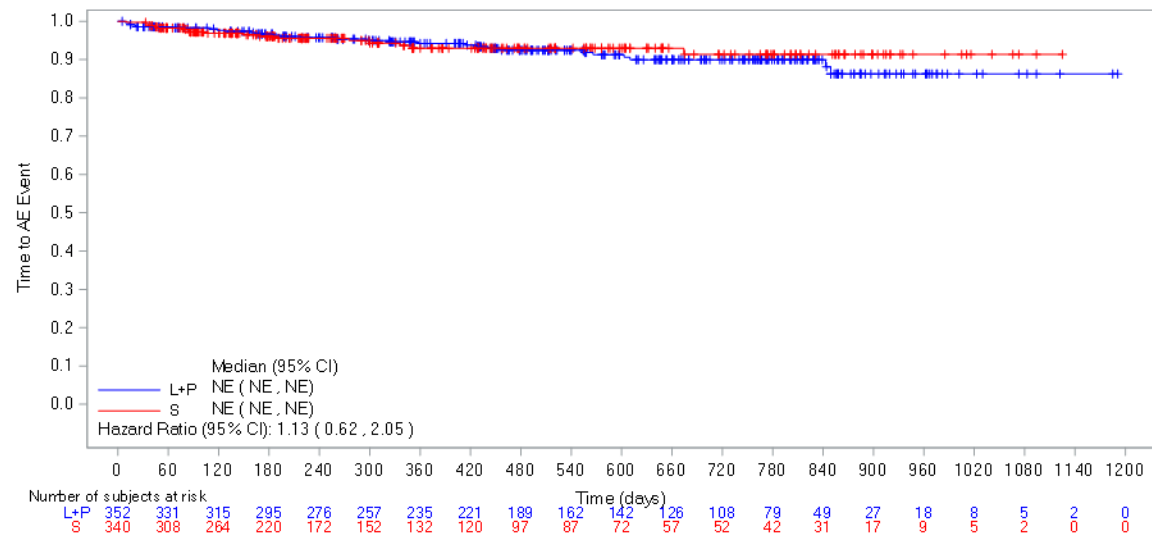


Abbildung 4-G3-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperkaliämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

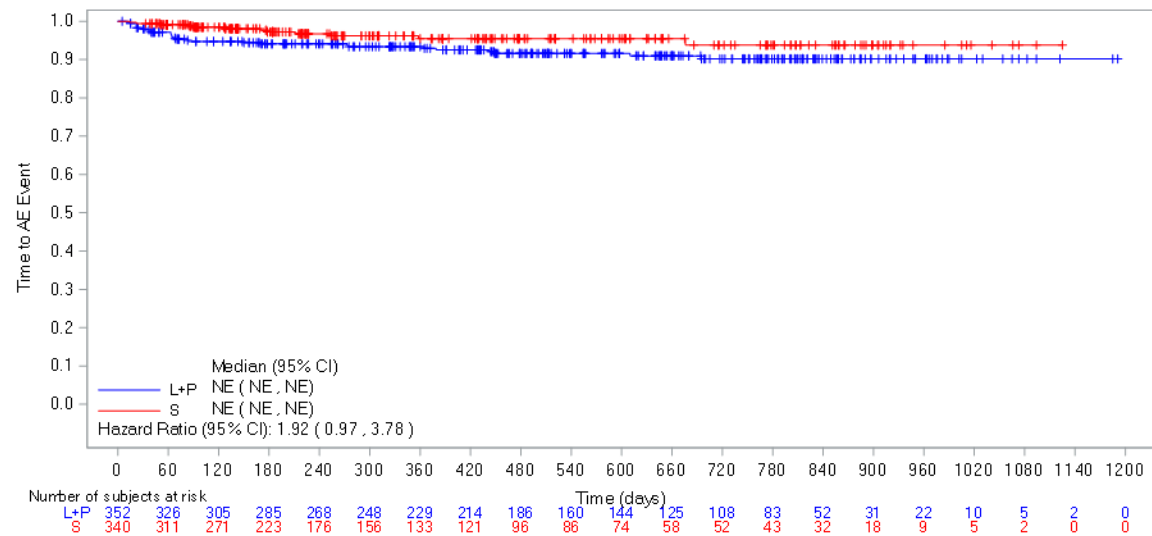


Abbildung 4-G3-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperthyroidismus“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

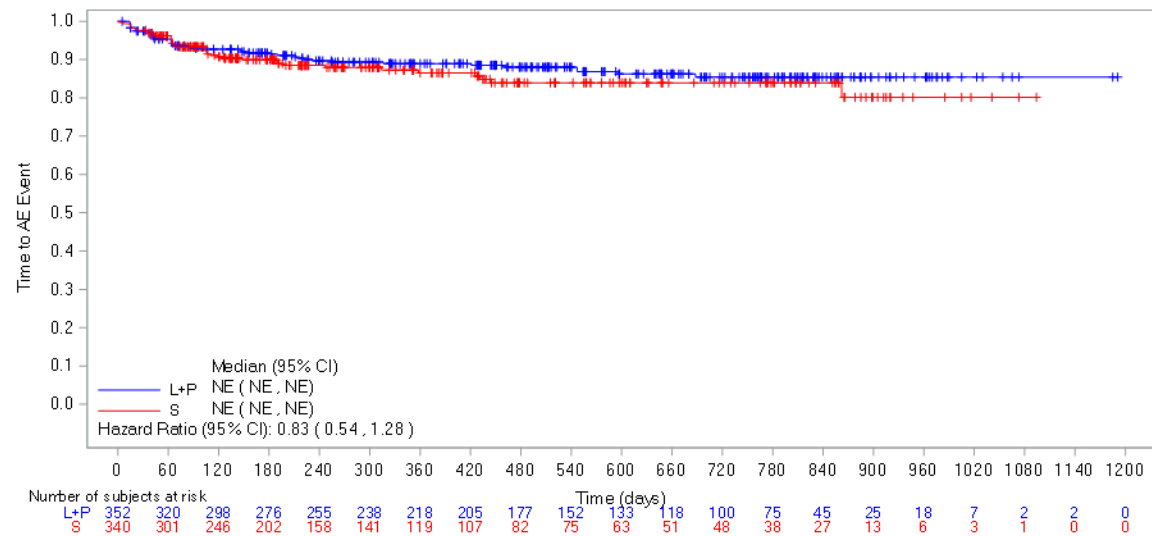


Abbildung 4-G3-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertriglyzeridämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

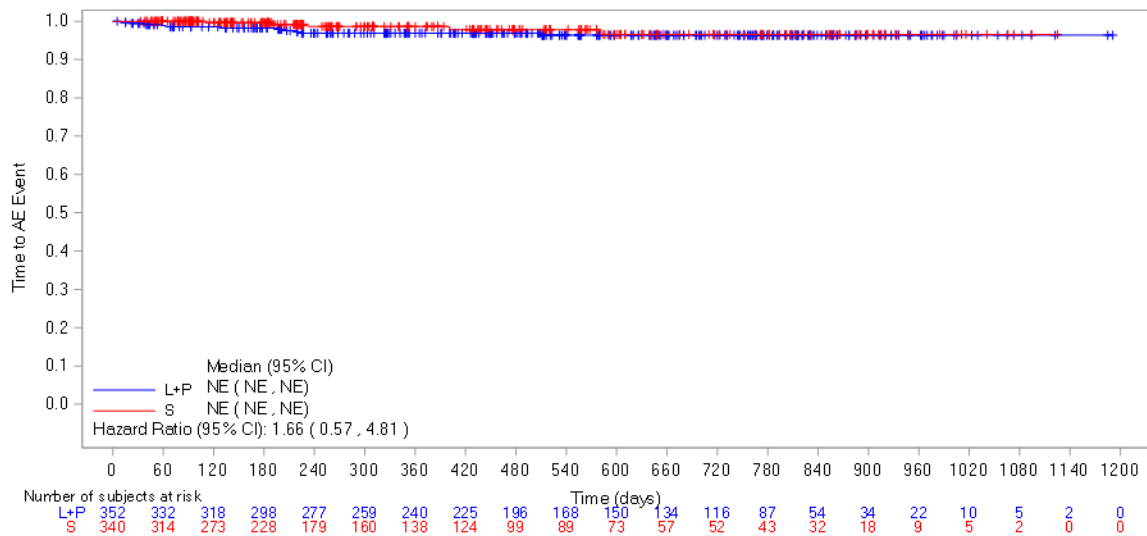


Abbildung 4-G3-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperurikämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

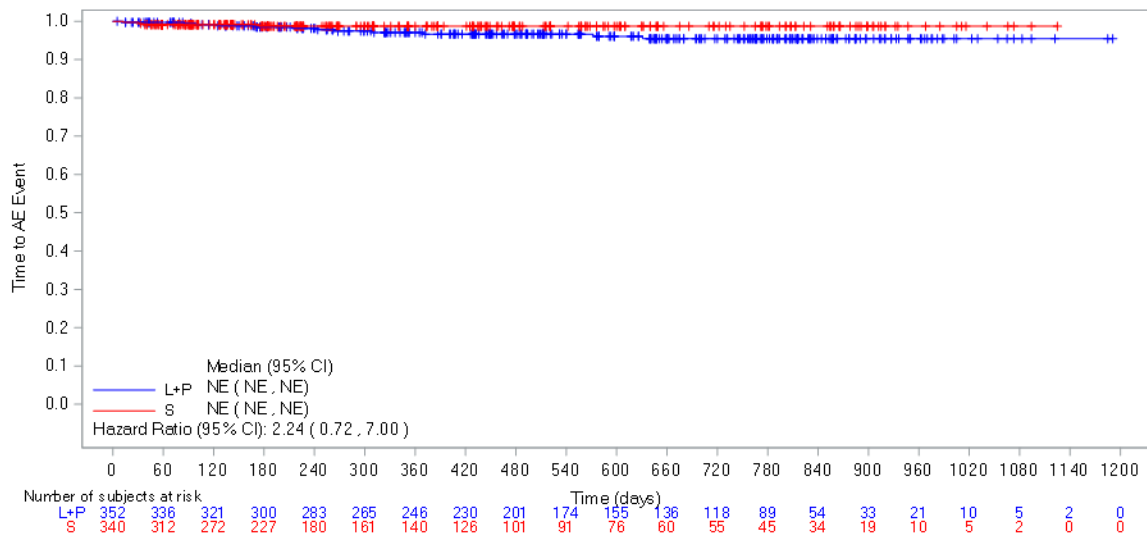


Abbildung 4-G3-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypalbuminämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

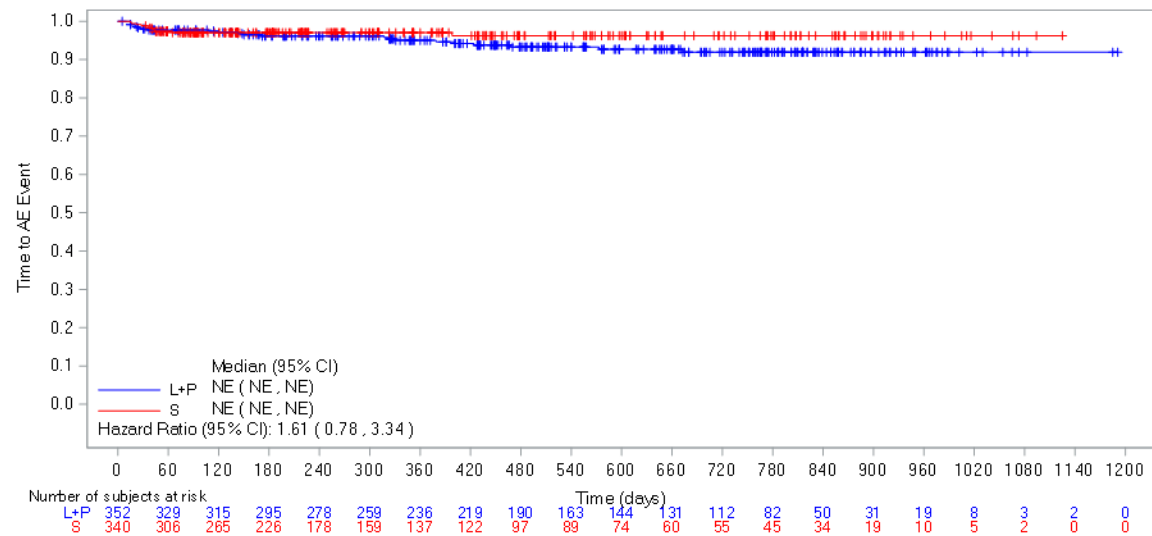


Abbildung 4-G3-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypokaliämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

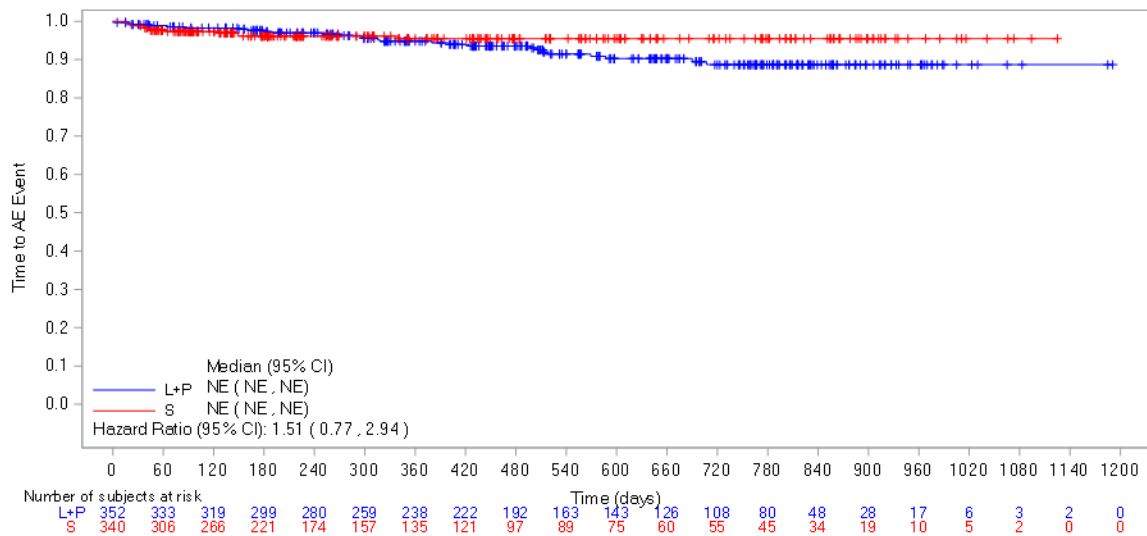


Abbildung 4-G3-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypomagnesiämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

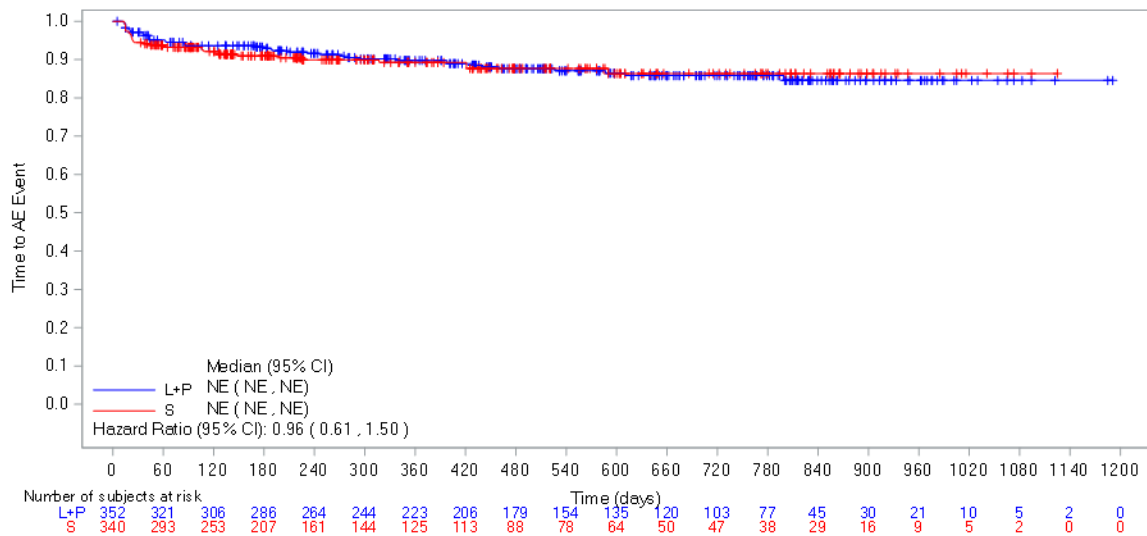


Abbildung 4-G3-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

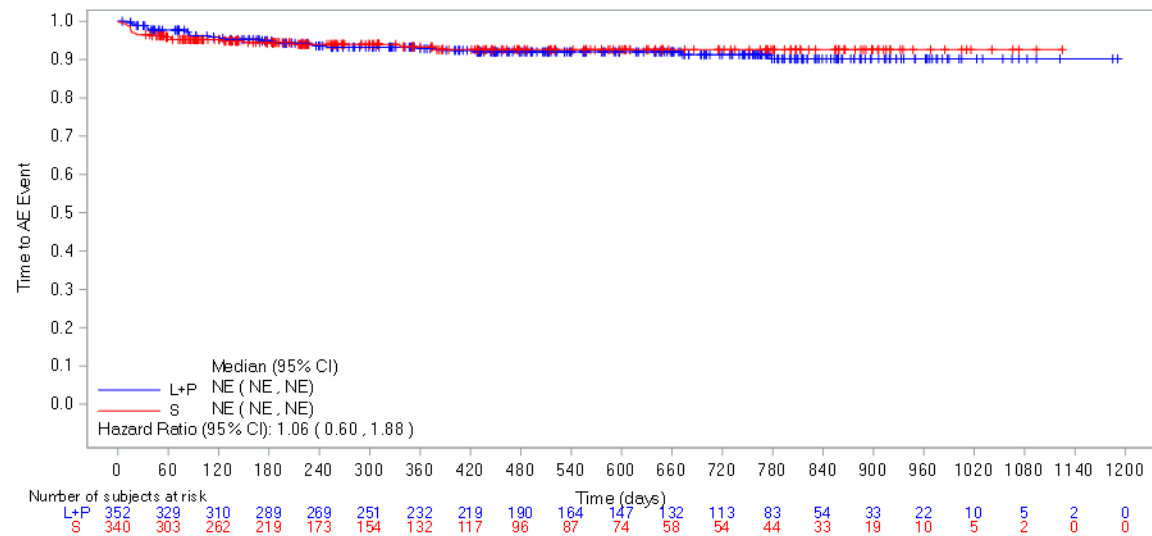


Abbildung 4-G3-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyponatriämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

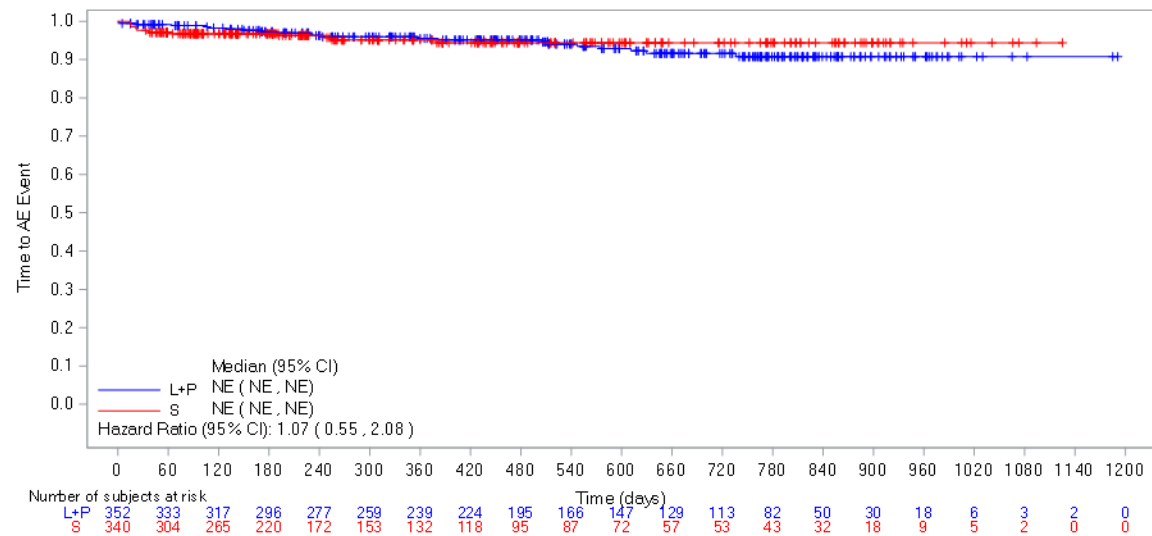


Abbildung 4-G3-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypophosphatämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

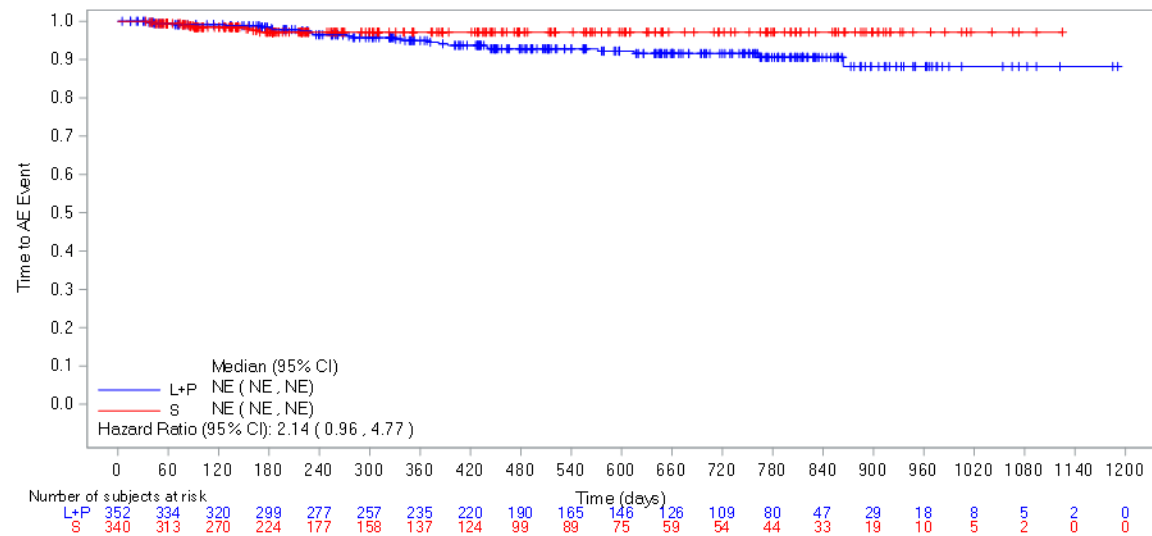


Abbildung 4-G3-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypotonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

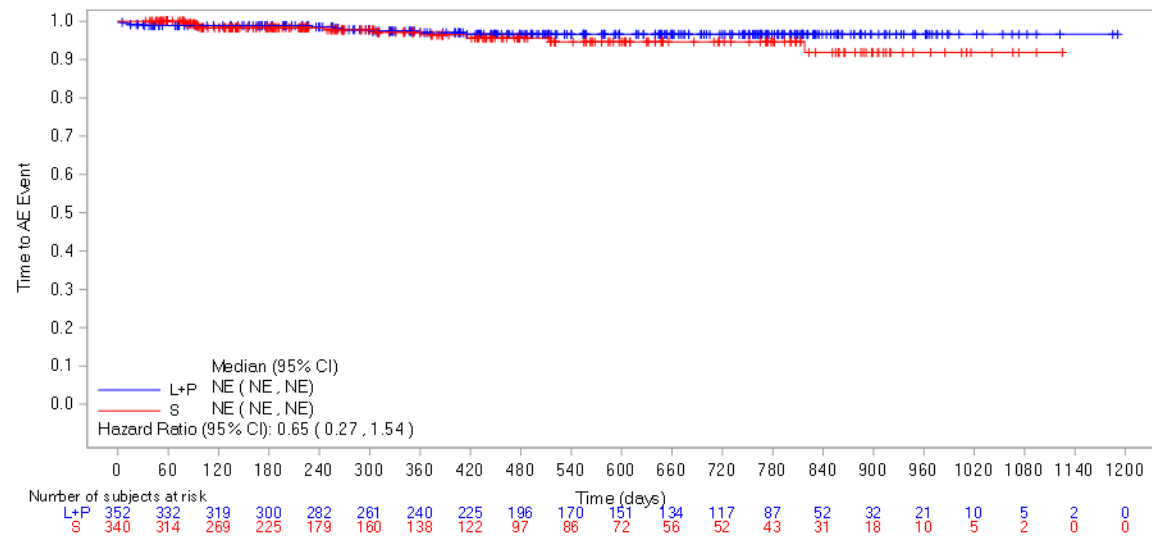


Abbildung 4-G3-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Grippe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

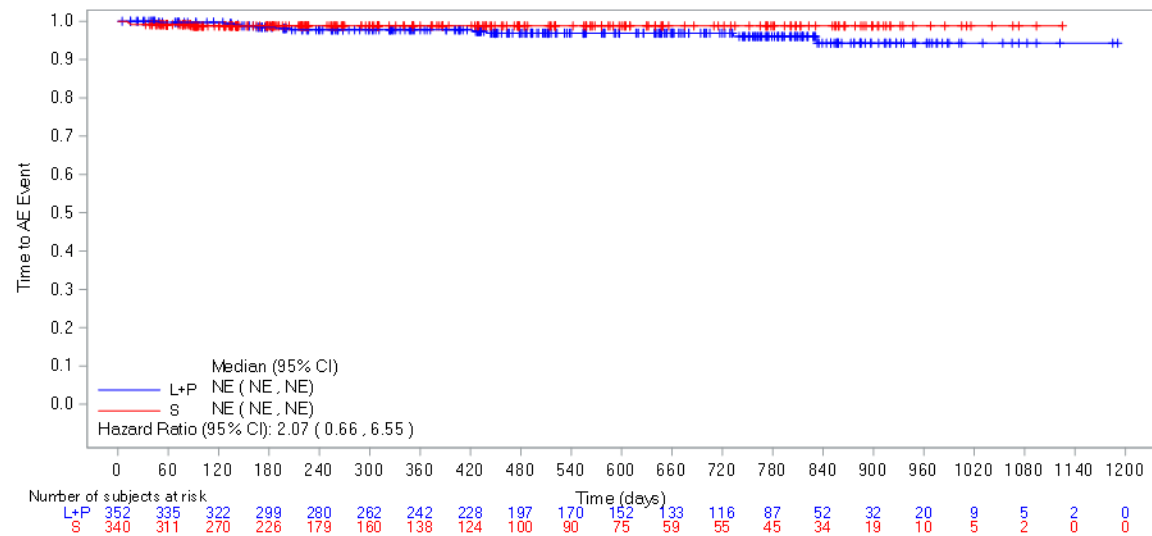


Abbildung 4-G3-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Grippeähnliche Erkrankung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

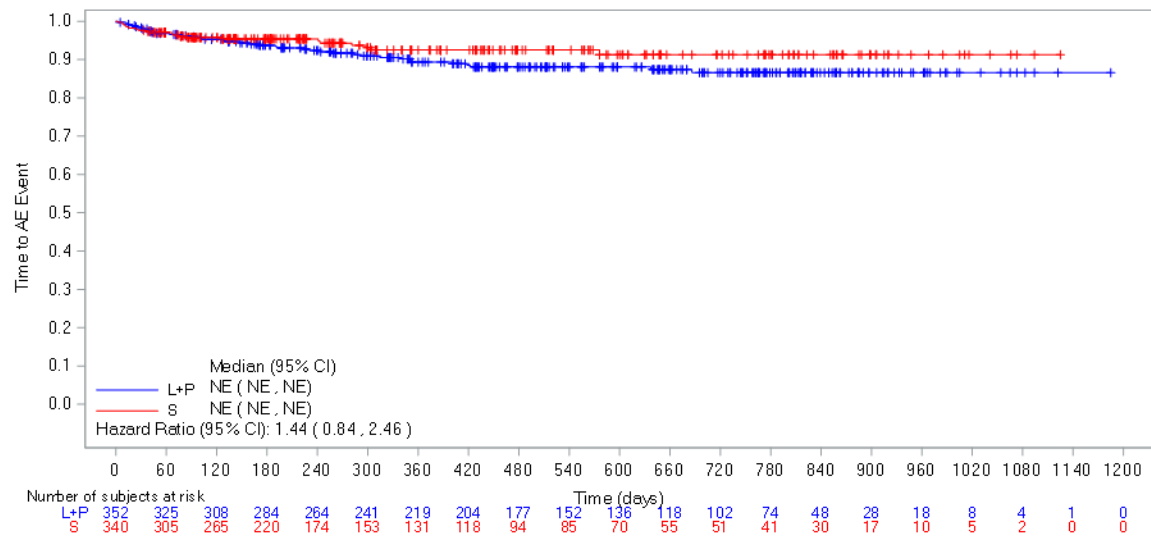


Abbildung 4-G3-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schlaflosigkeit“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

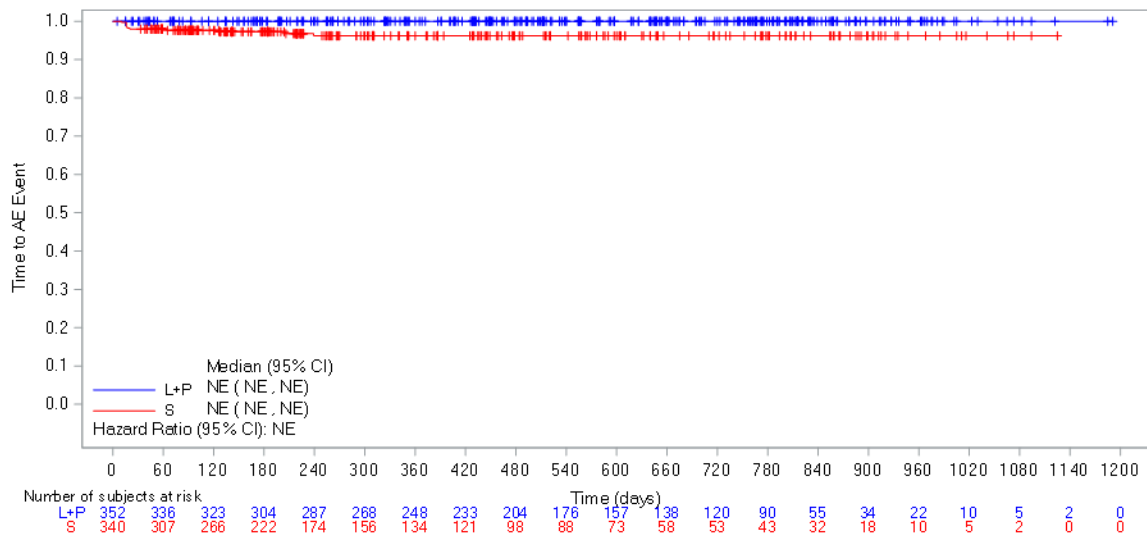


Abbildung 4-G3-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ikterus“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

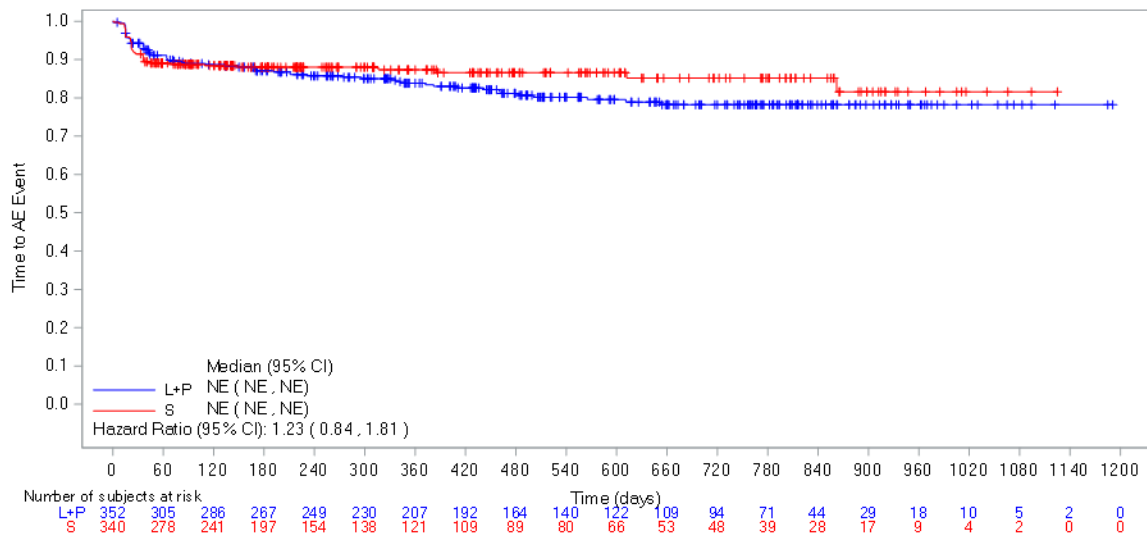


Abbildung 4-G3-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lipase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

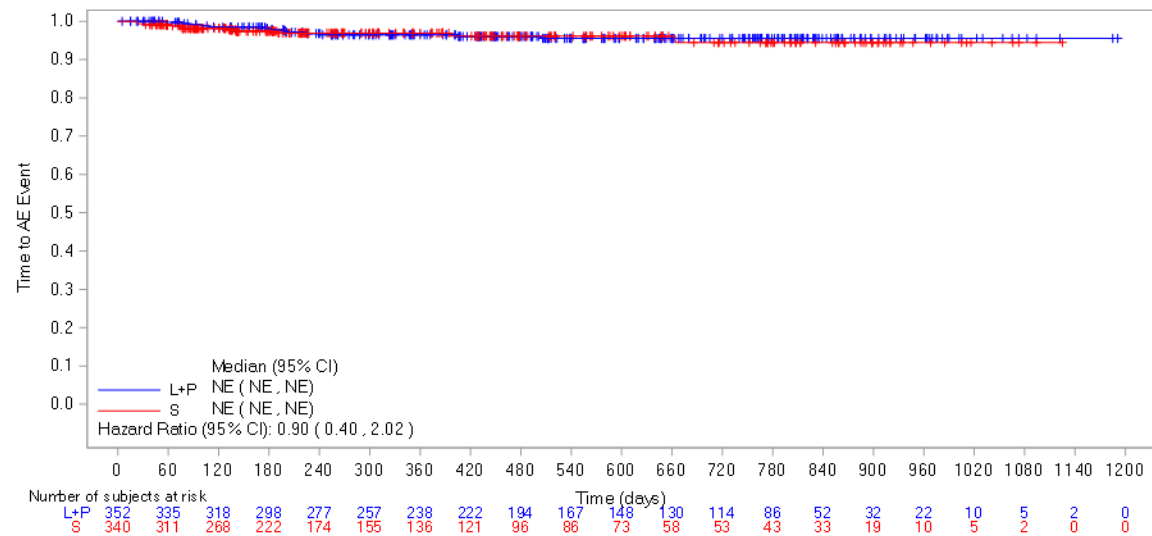


Abbildung 4-G3-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alopezie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

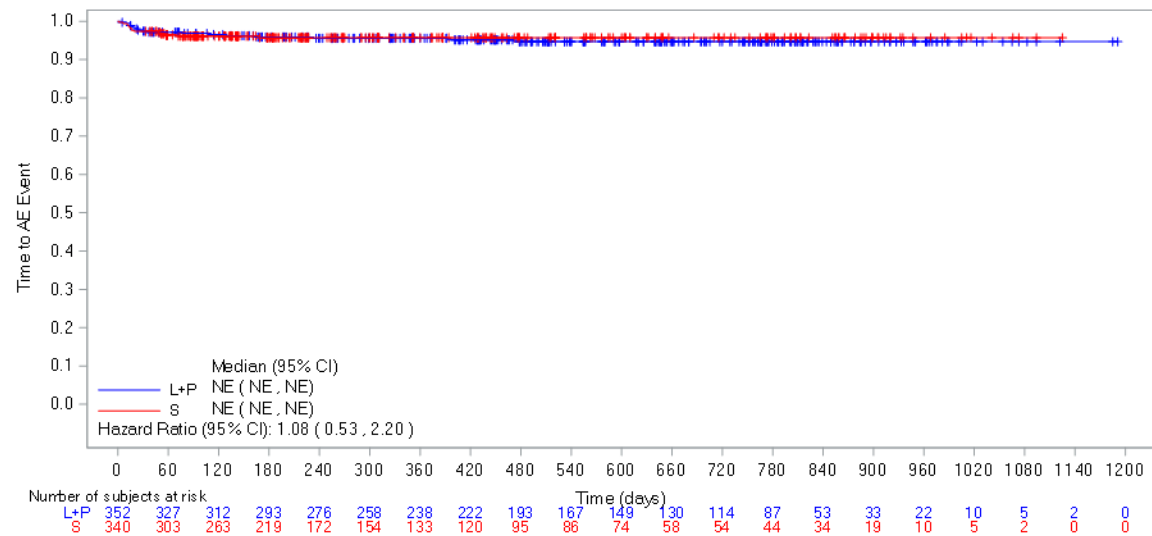


Abbildung 4-G3-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Unwohlsein“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

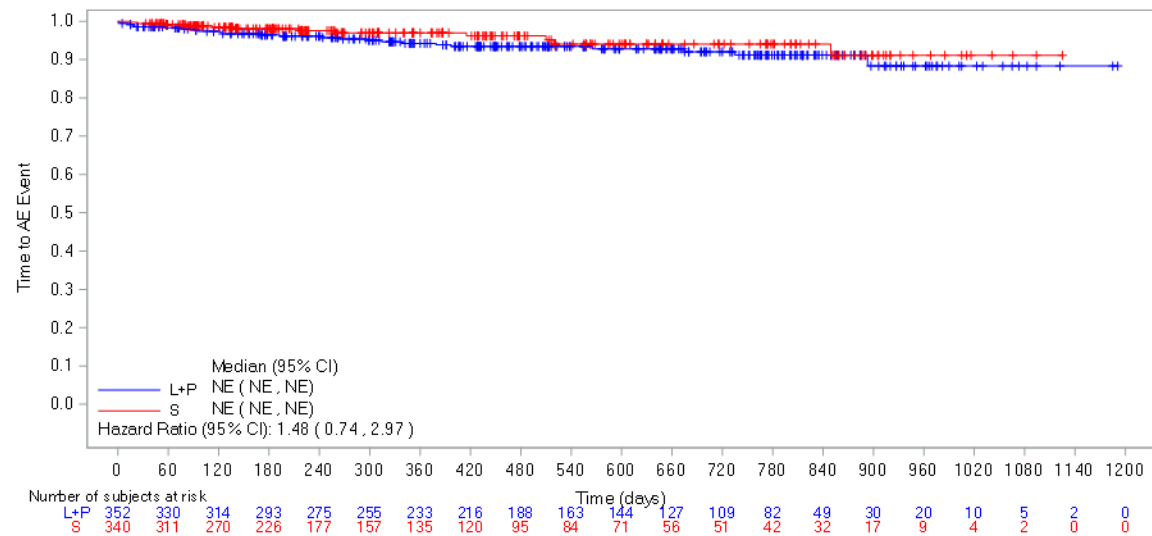


Abbildung 4-G3-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Muskelspasmen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

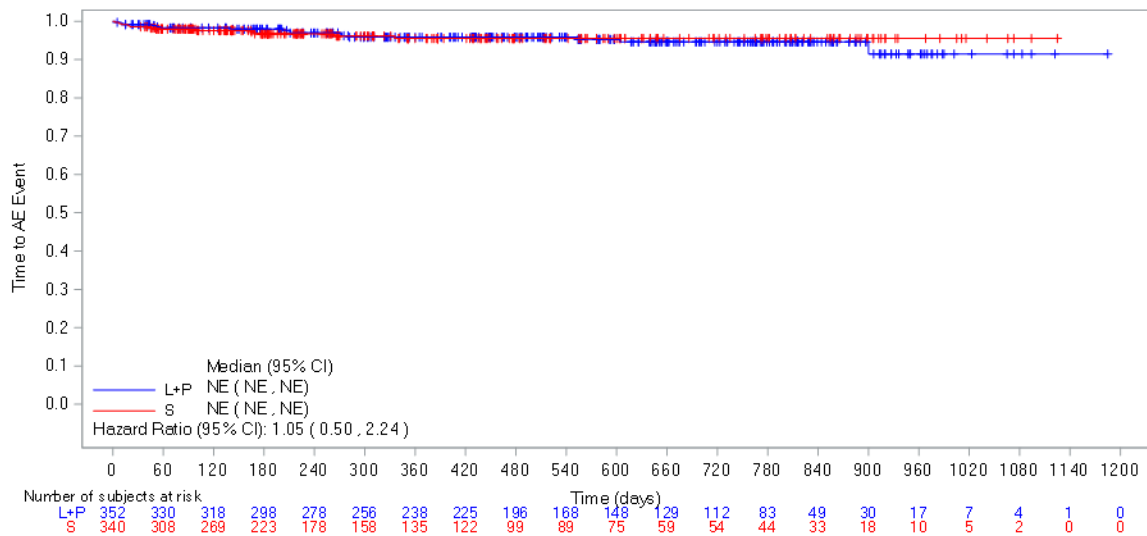


Abbildung 4-G3-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

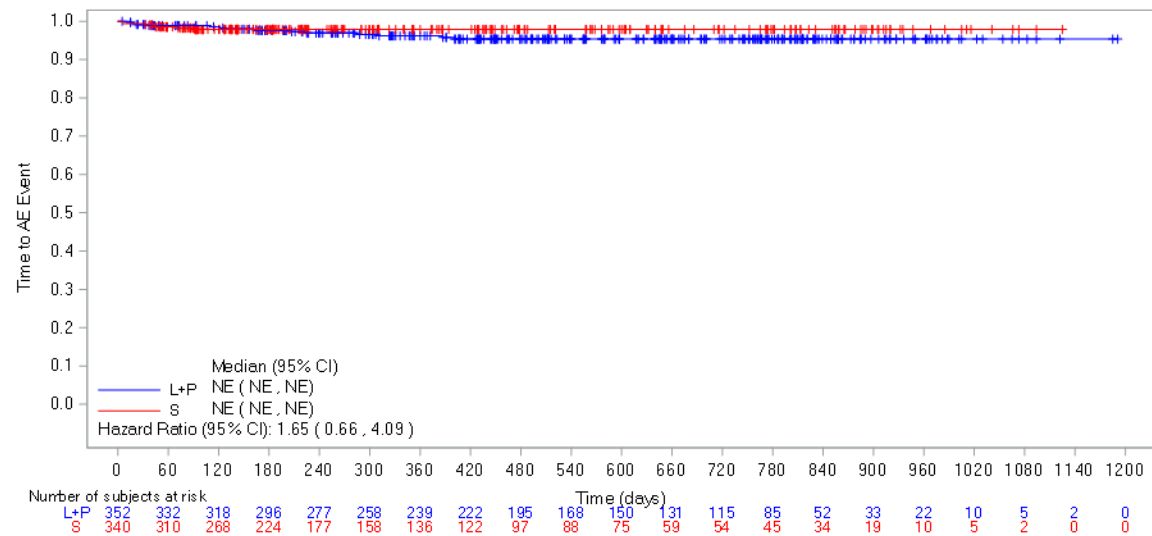


Abbildung 4-G3-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nasenverstopfung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

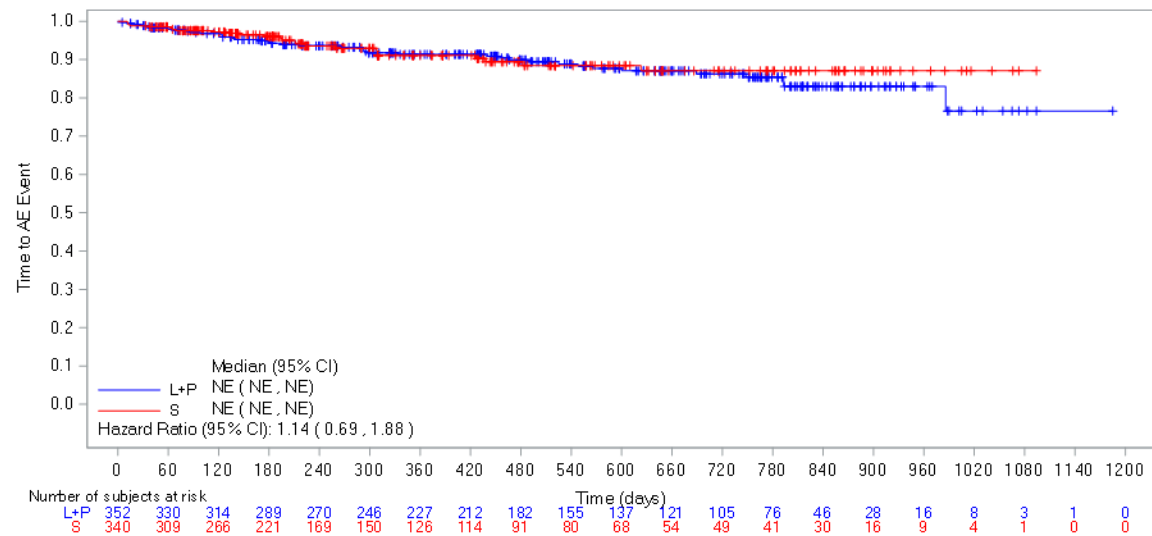


Abbildung 4-G3-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nasopharyngitis“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

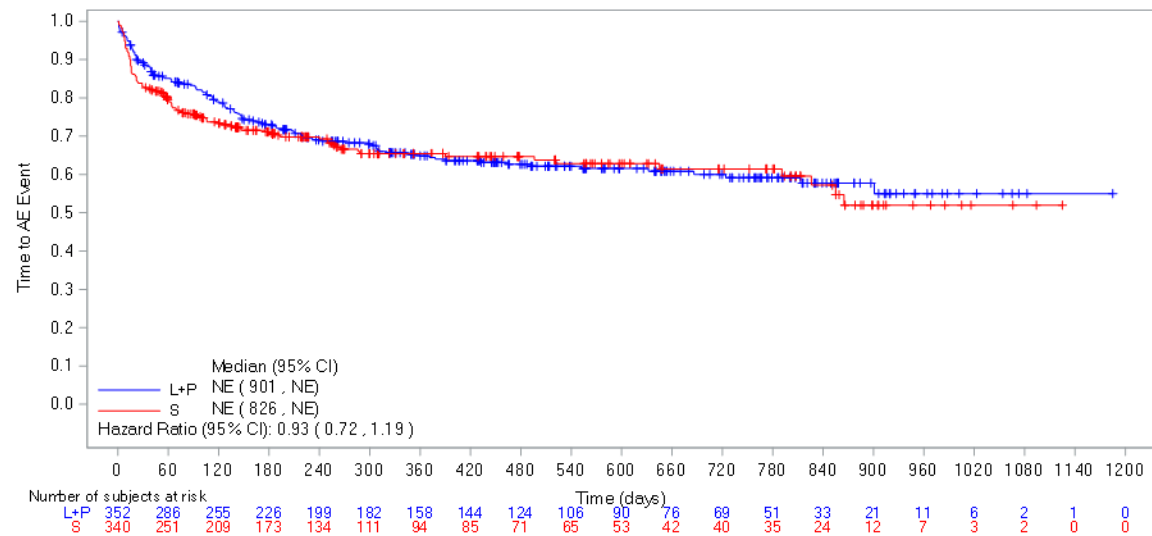


Abbildung 4-G3-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

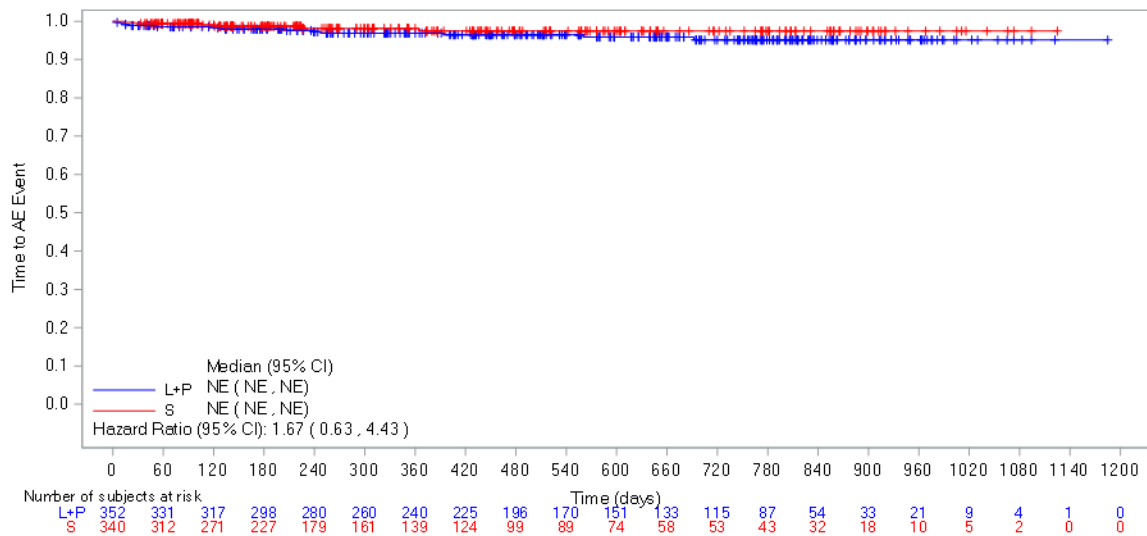


Abbildung 4-G3-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Nackenschmerzen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

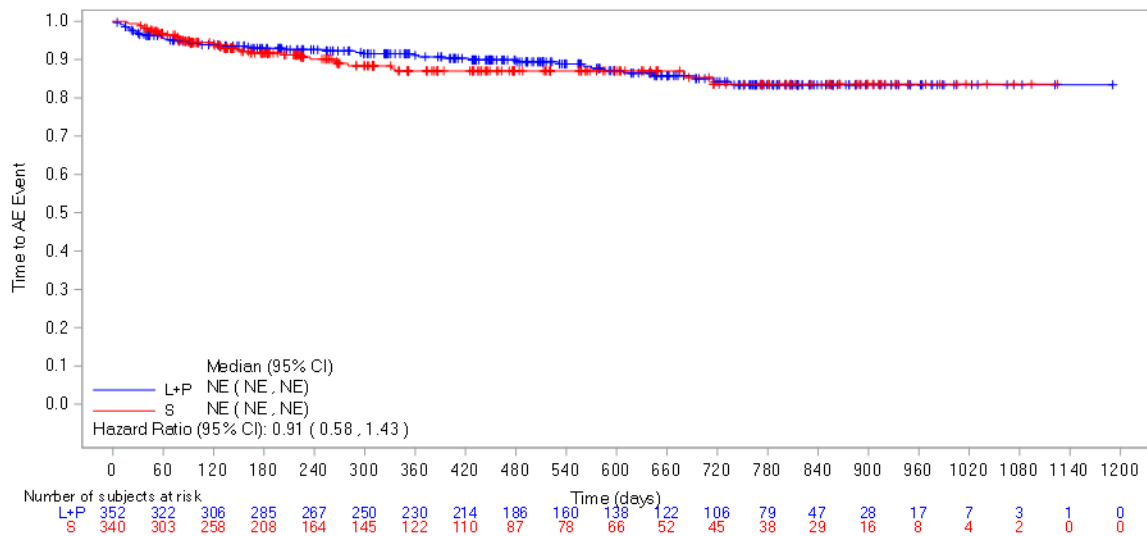


Abbildung 4-G3-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ödem peripher“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

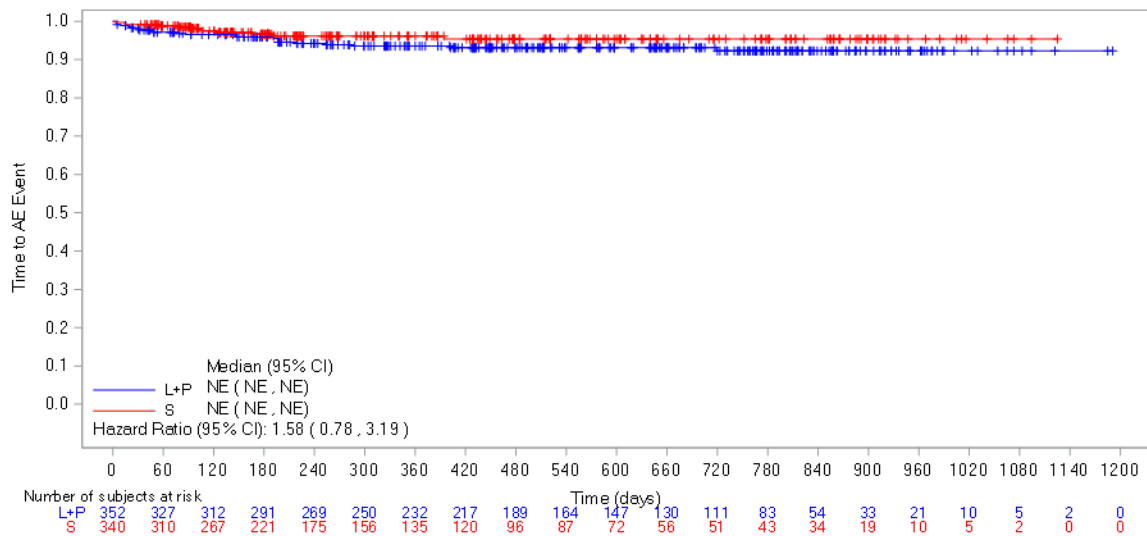


Abbildung 4-G3-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerzen im Oropharynx“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

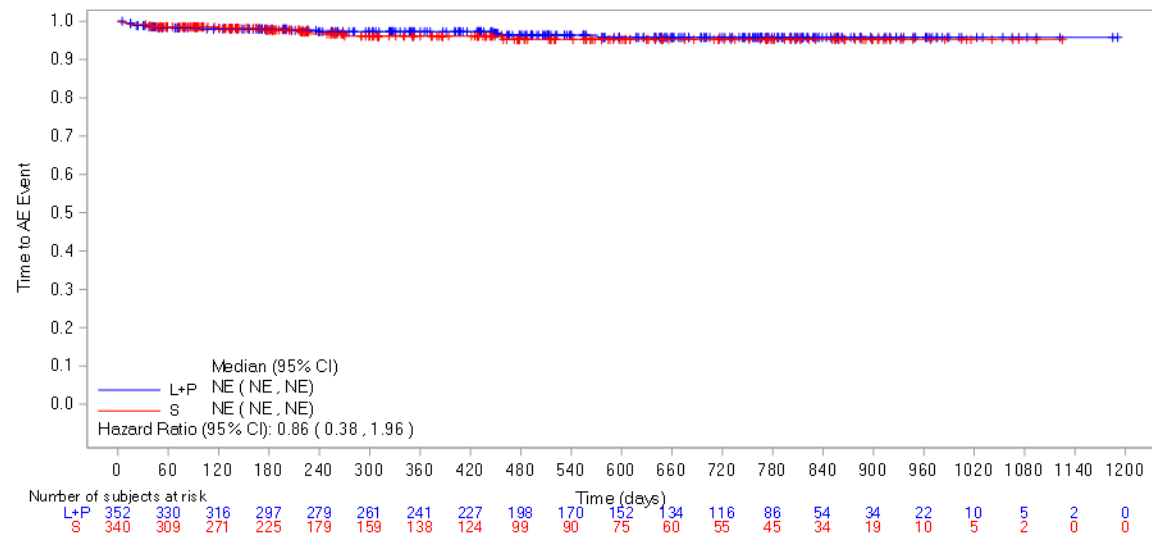


Abbildung 4-G3-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerz“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

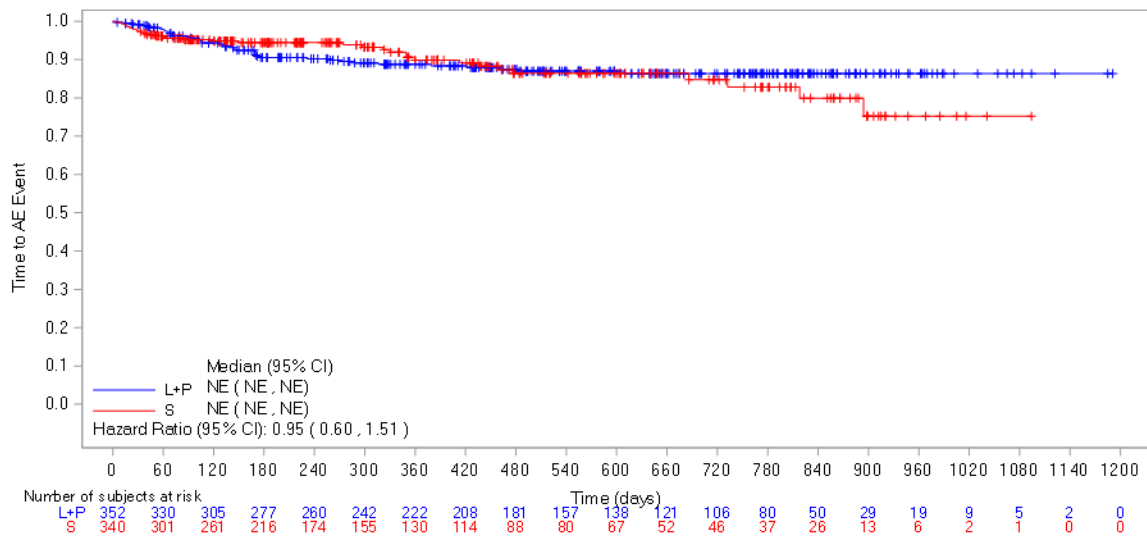


Abbildung 4-G3-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Schmerz in einer Extremität“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

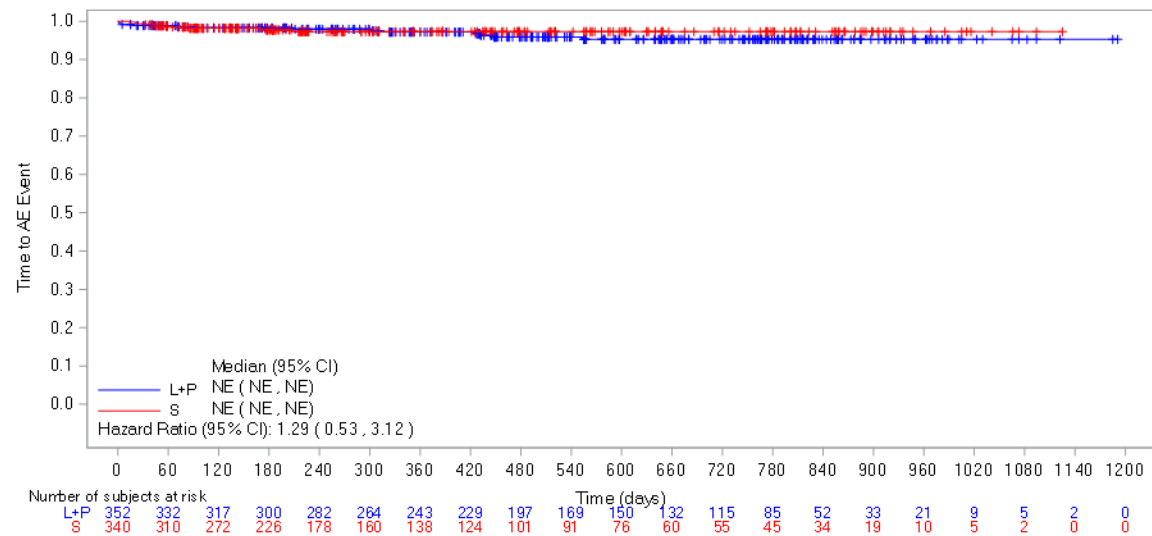


Abbildung 4-G3-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Parästhesie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

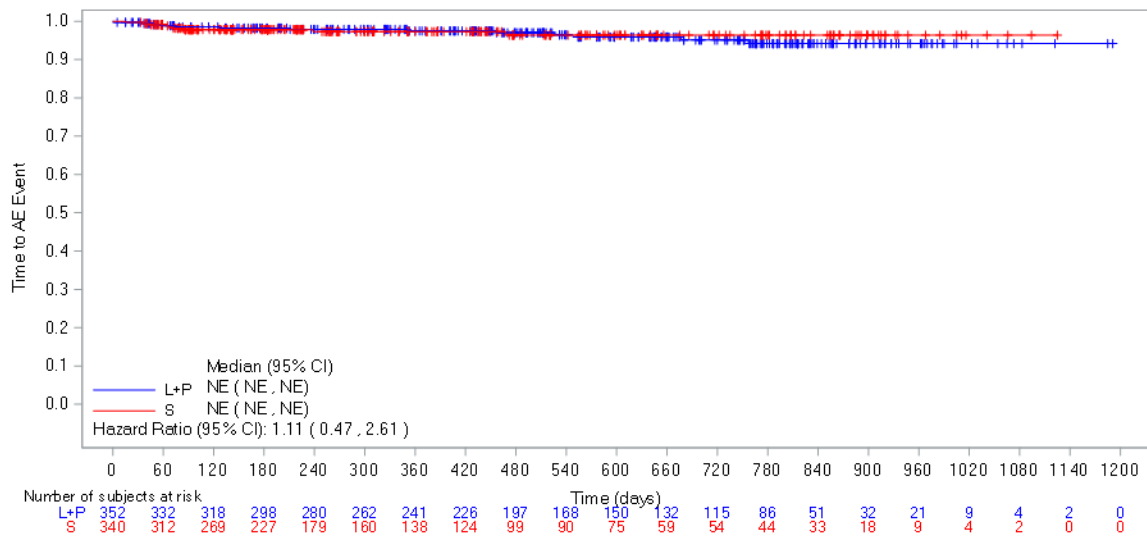


Abbildung 4-G3-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Periphere sensorische Neuropathie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

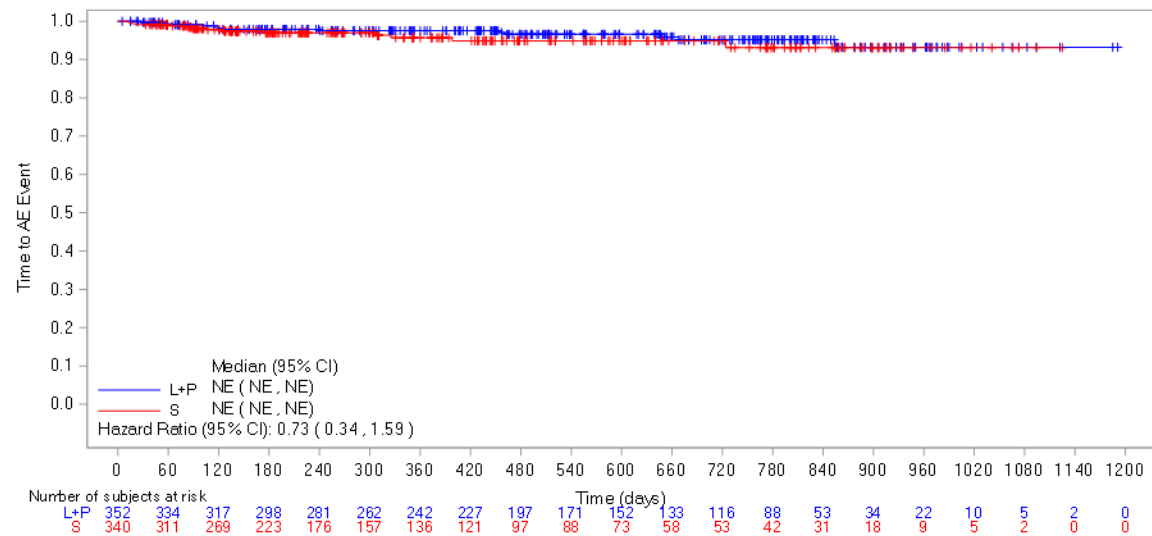


Abbildung 4-G3-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Pneumonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G3.3. Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

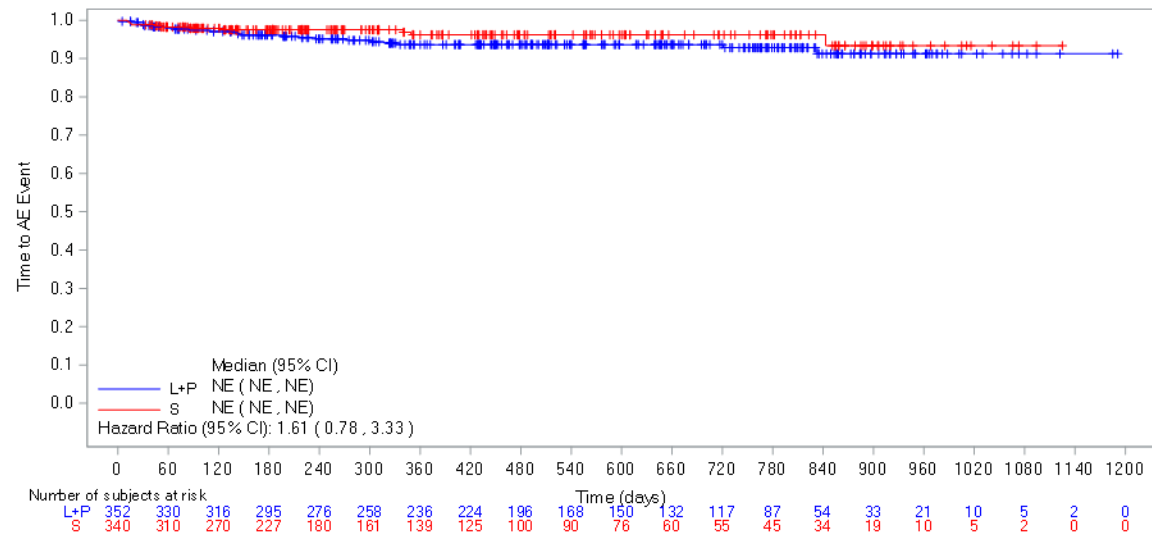


Abbildung 4-G3-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

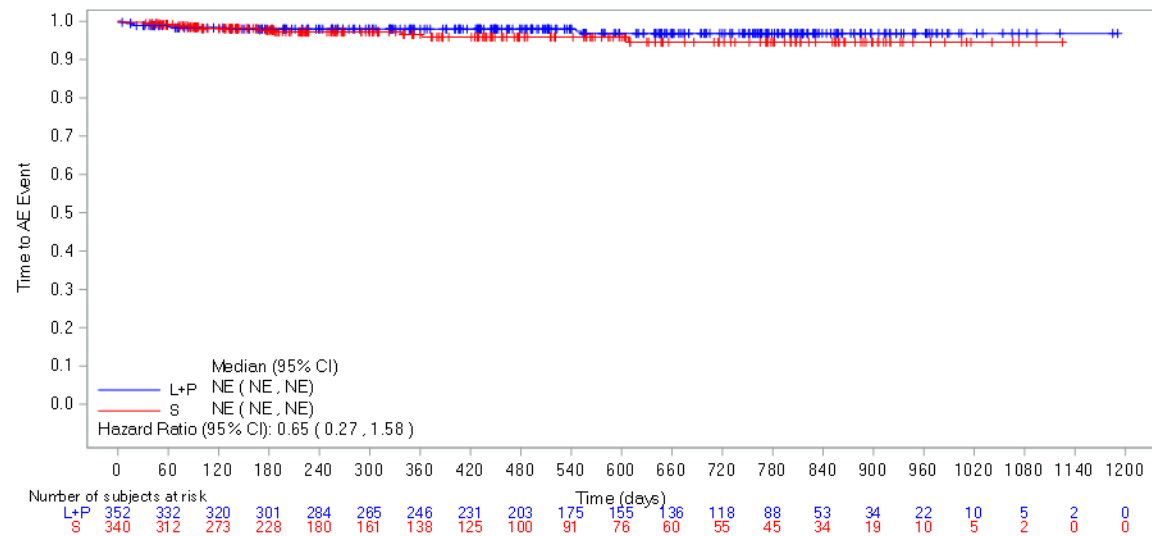


Abbildung 4-G3-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

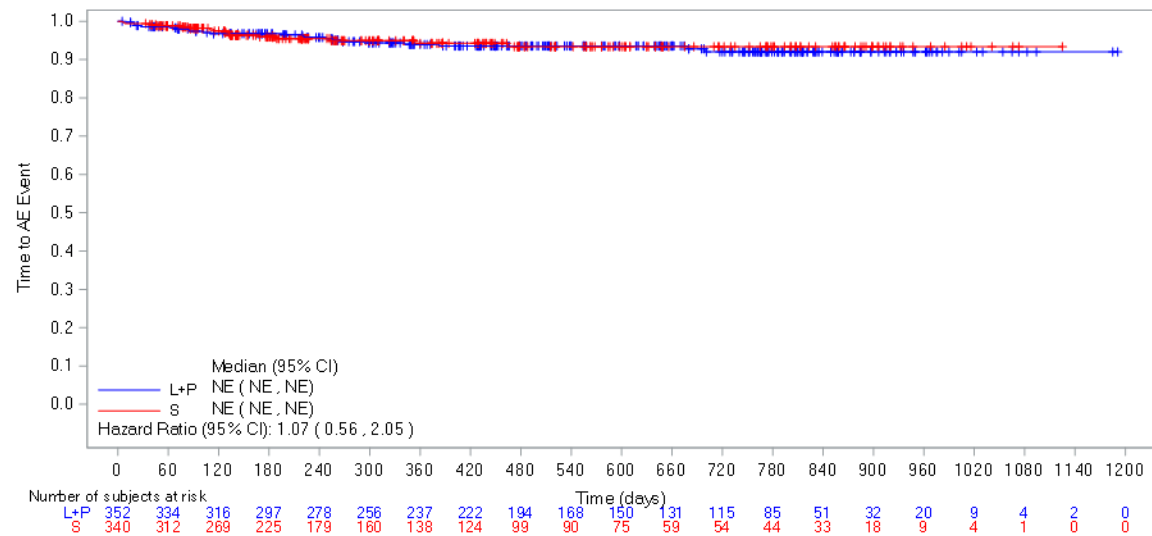


Abbildung 4-G3-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UNd mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

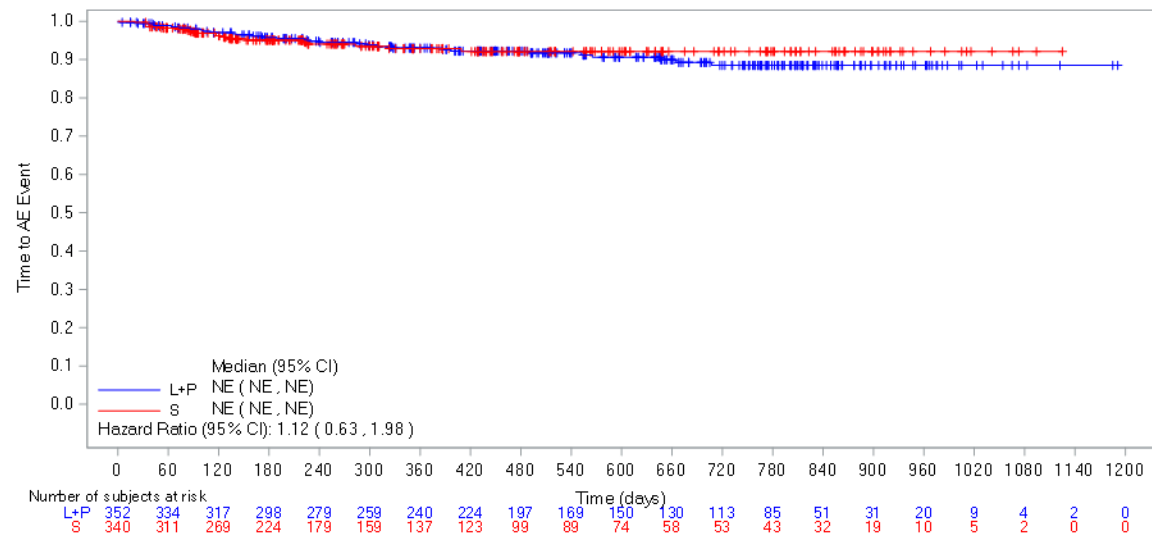


Abbildung 4-G3-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

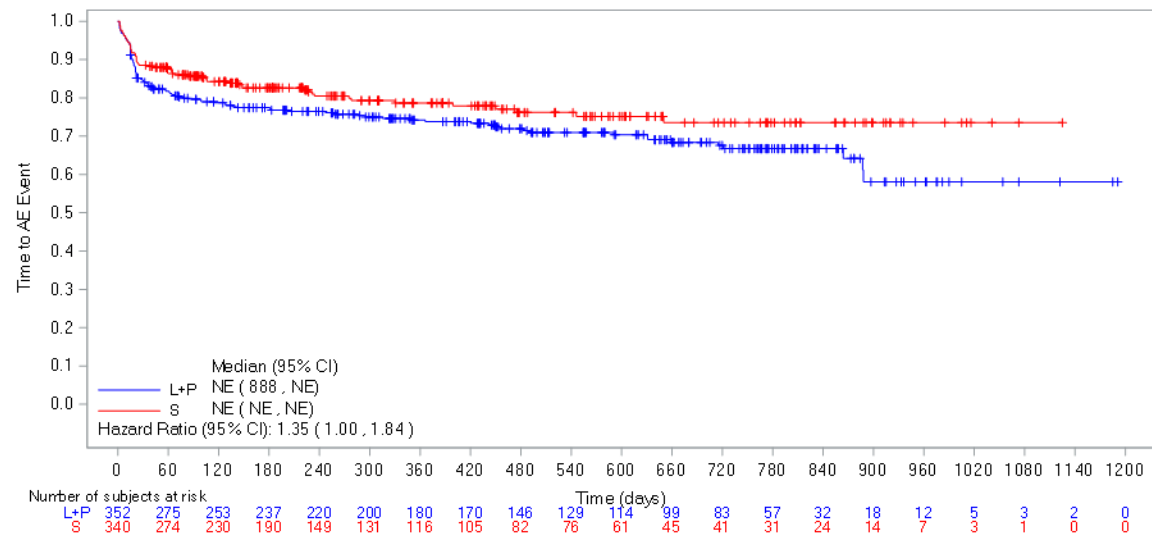


Abbildung 4-G3-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

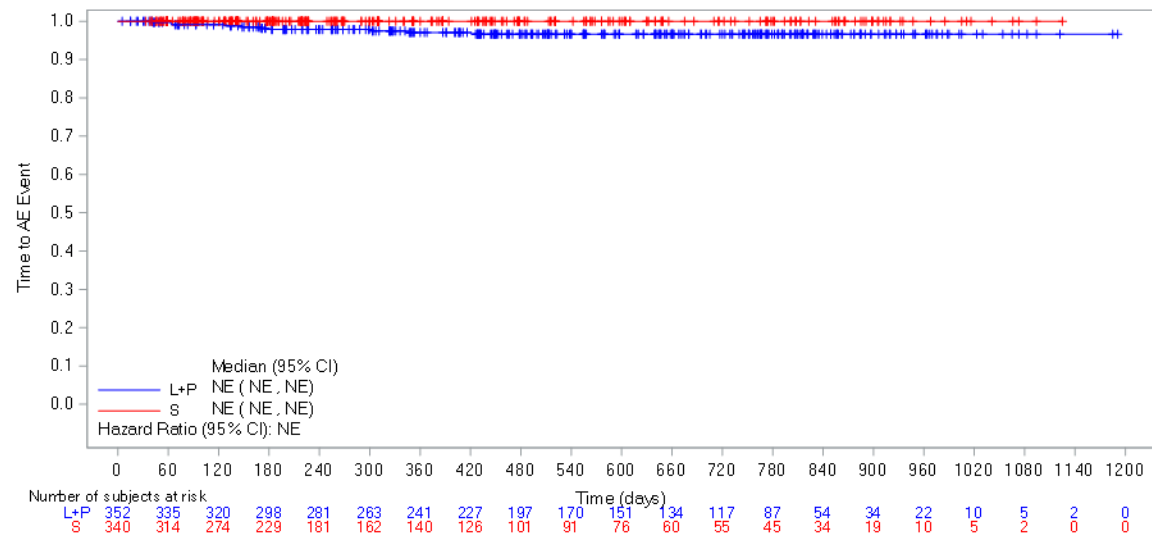


Abbildung 4-G3-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

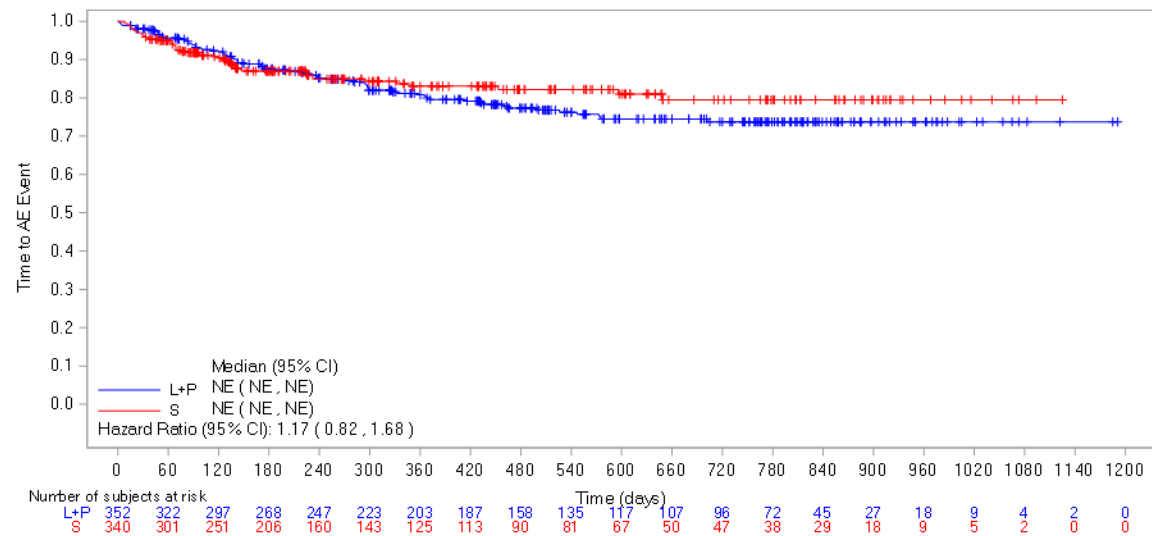


Abbildung 4-G3-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UNd mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

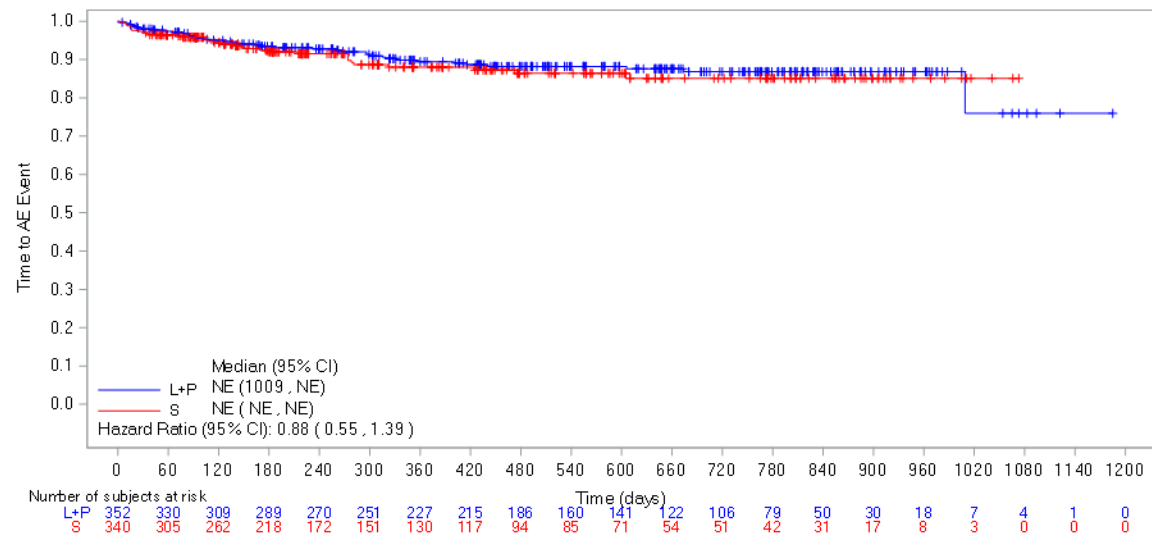


Abbildung 4-G3-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

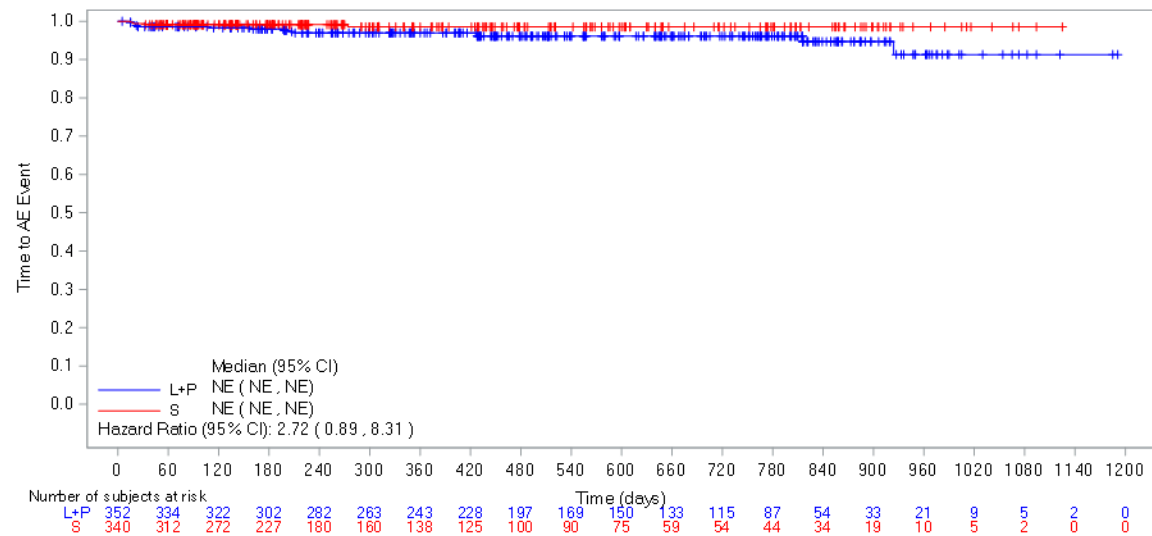


Abbildung 4-G3-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

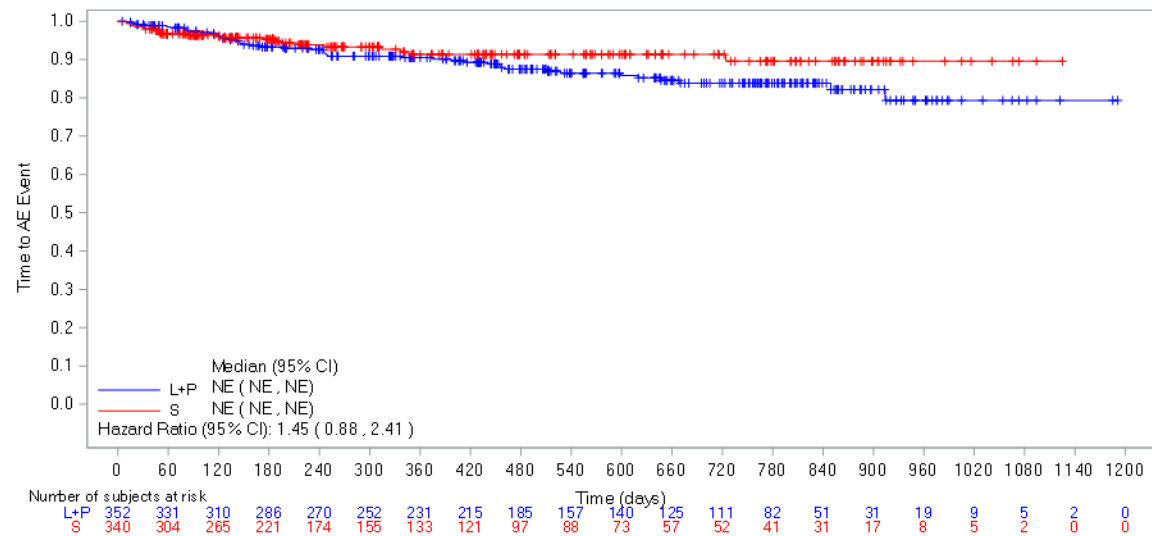


Abbildung 4-G3-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UNd mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

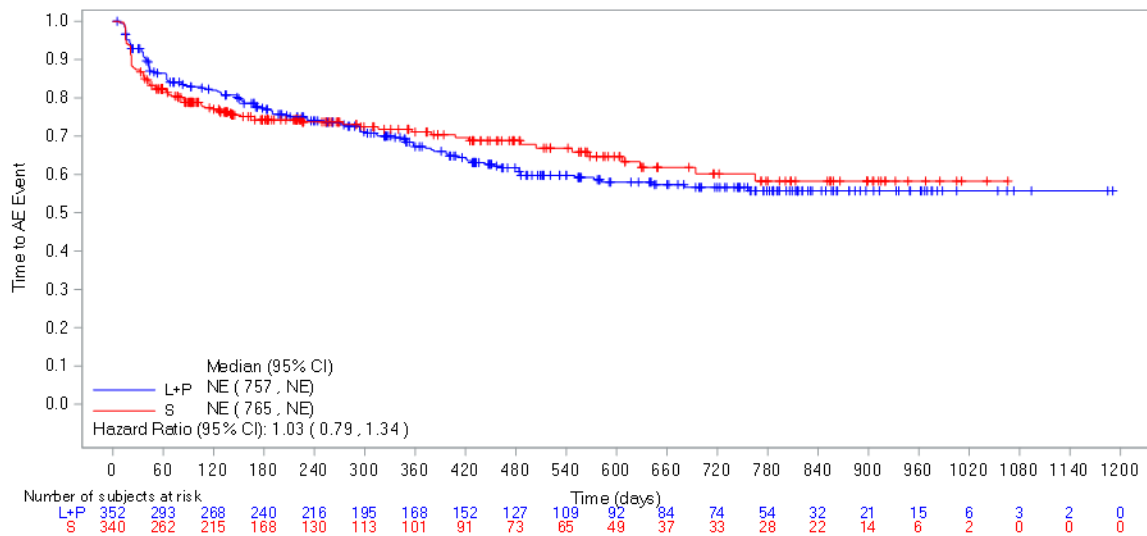


Abbildung 4-G3-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UN und mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

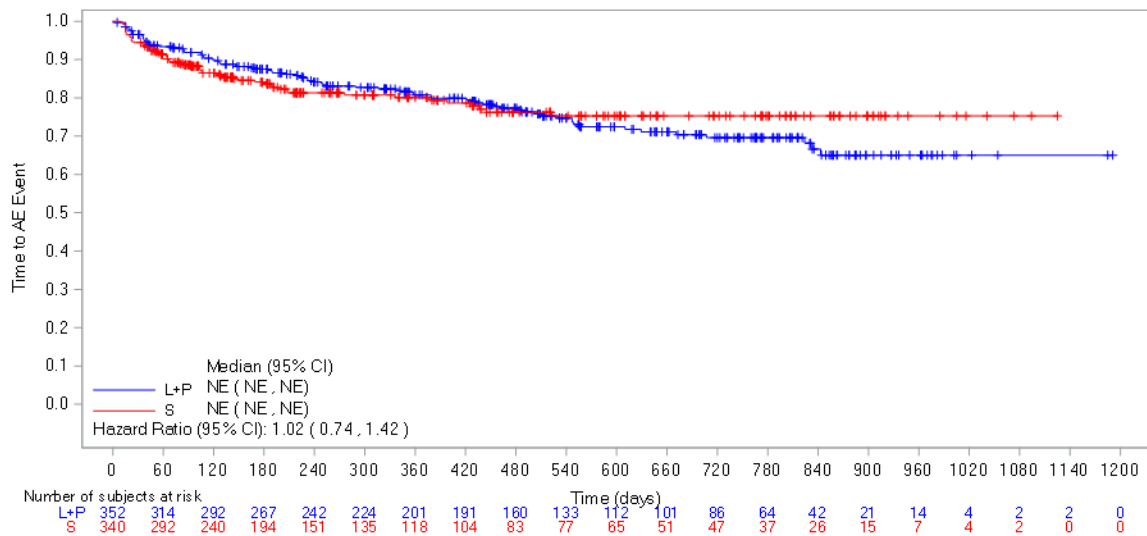


Abbildung 4-G3-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UNd mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G3.4. Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

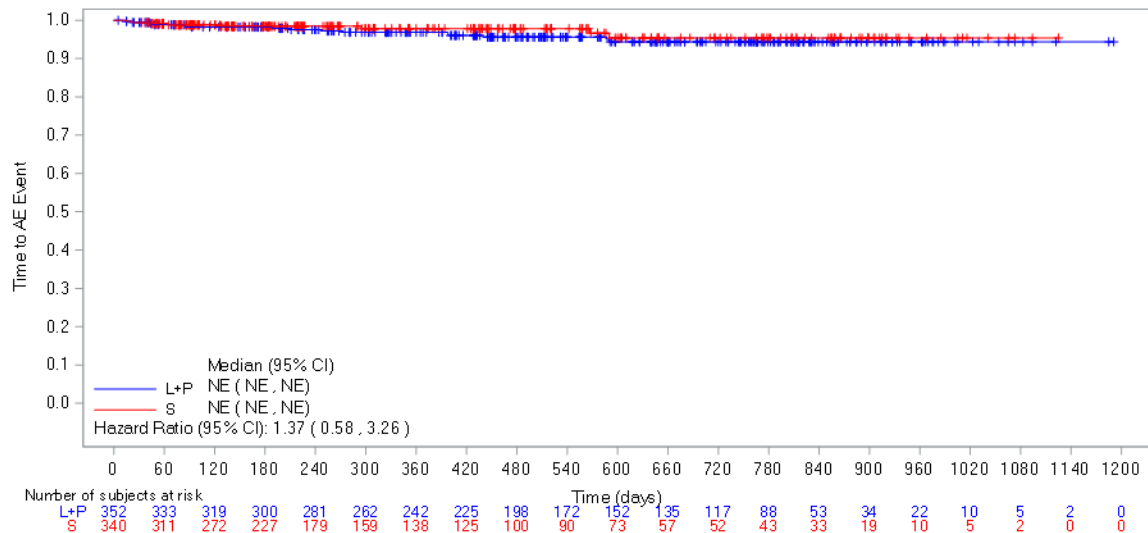


Abbildung 4-G3-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

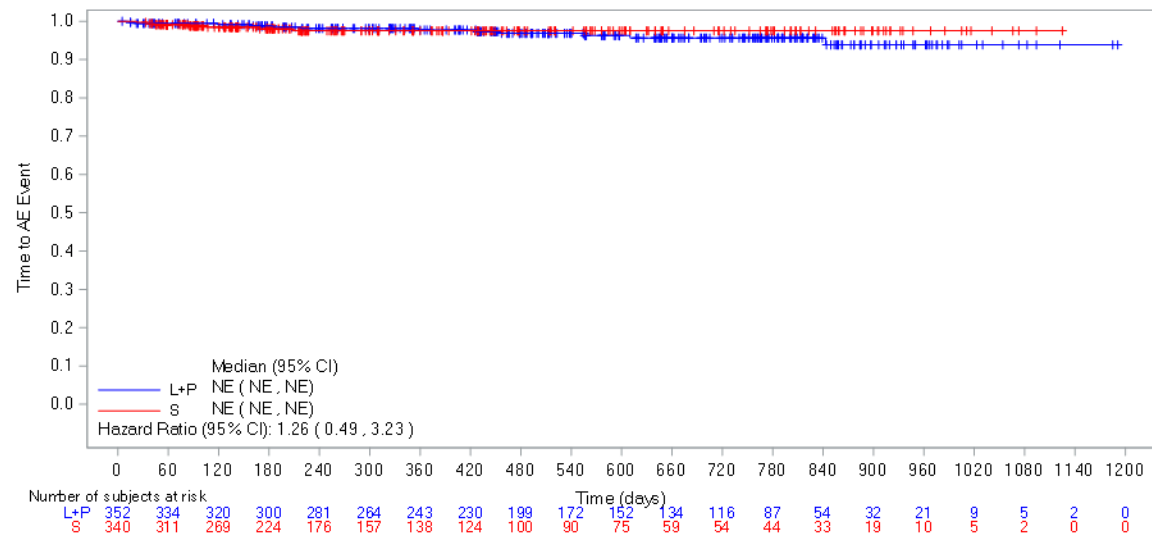


Abbildung 4-G3-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyperkaliämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

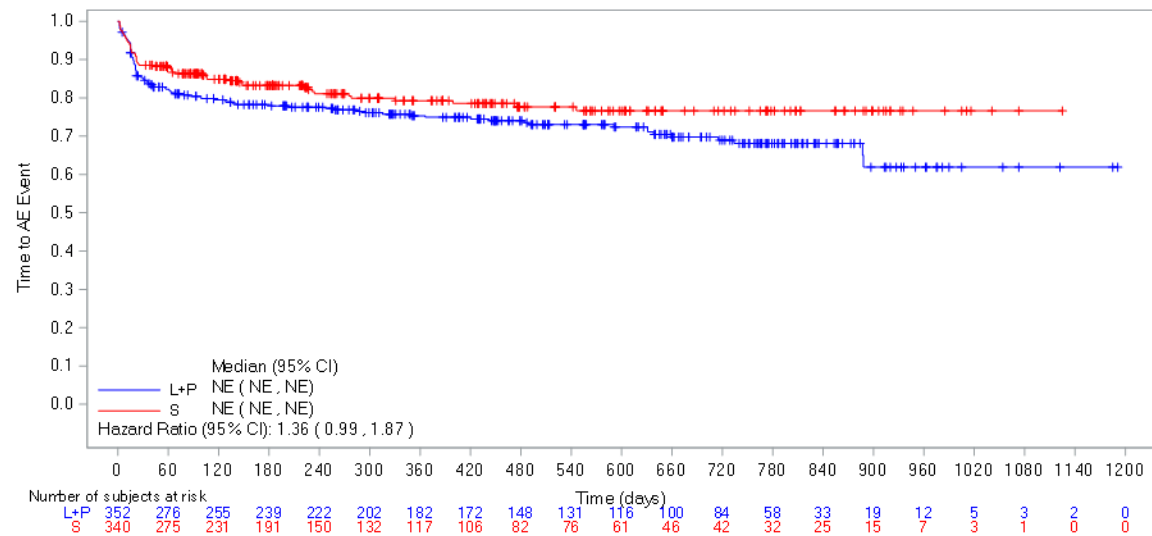


Abbildung 4-G3-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertonie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

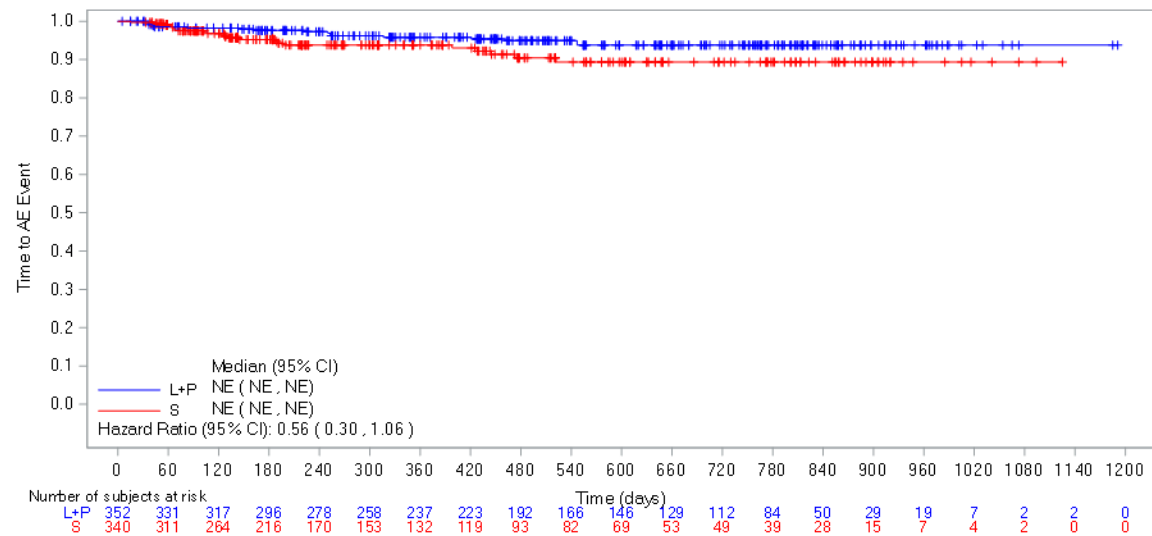


Abbildung 4-G3-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hypertriglyzeridämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

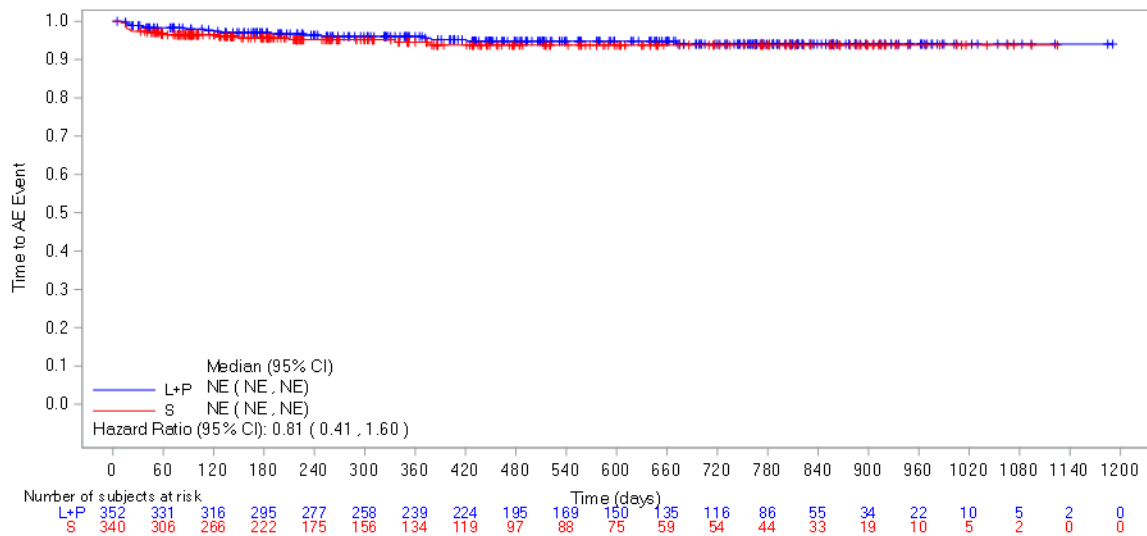


Abbildung 4-G3-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UN und mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Hyponatriämie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

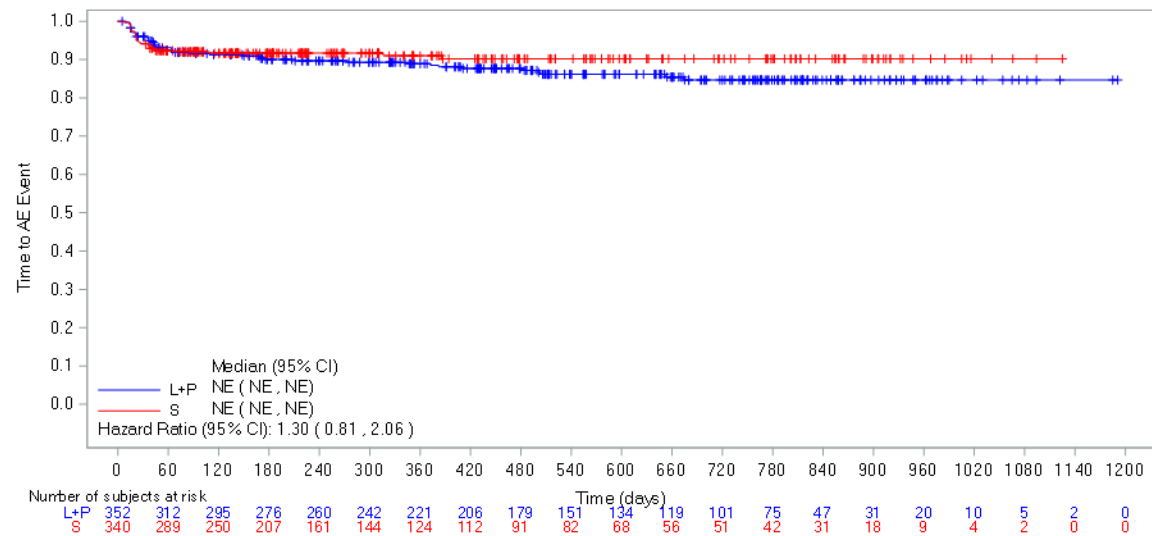


Abbildung 4-G3-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Lipase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

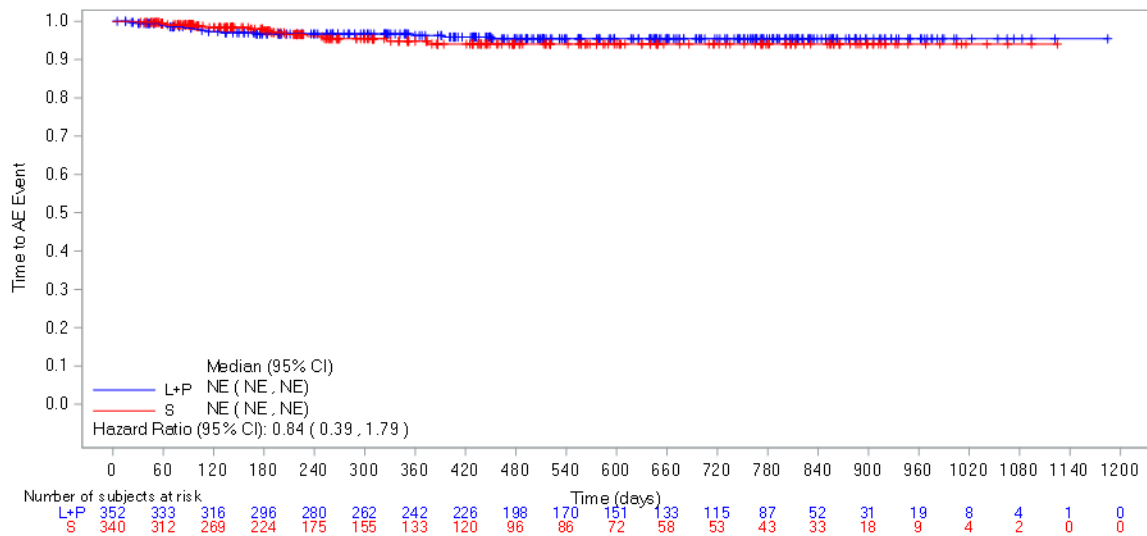


Abbildung 4-G3-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

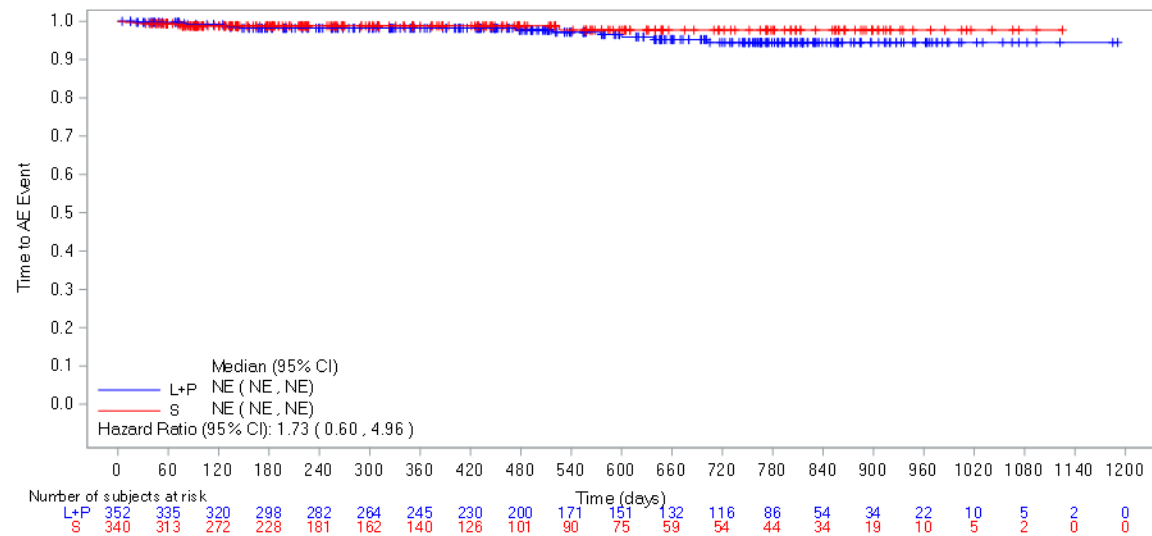


Abbildung 4-G3-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

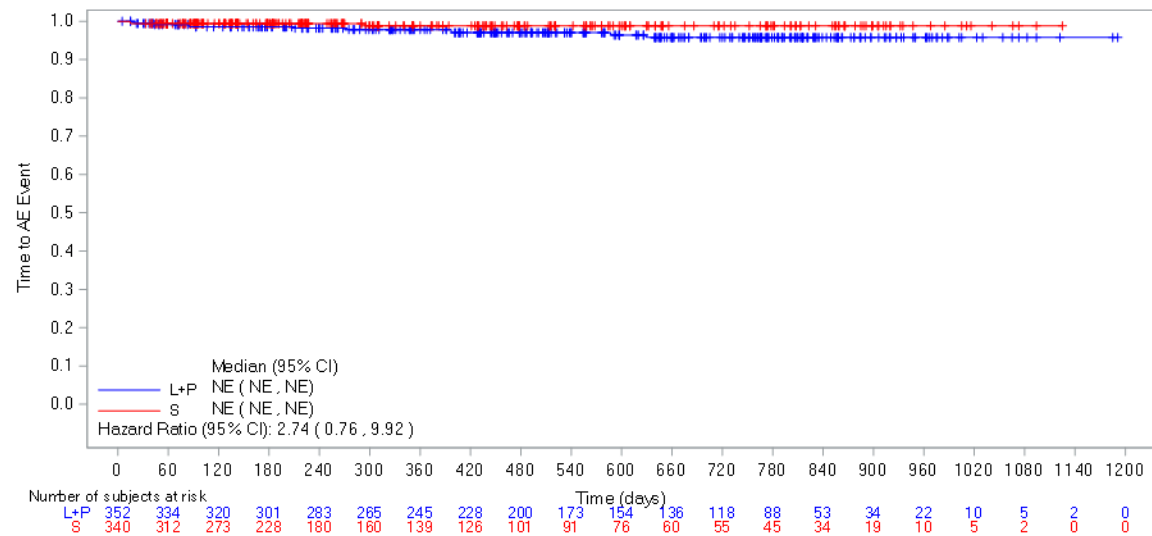


Abbildung 4-G3-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

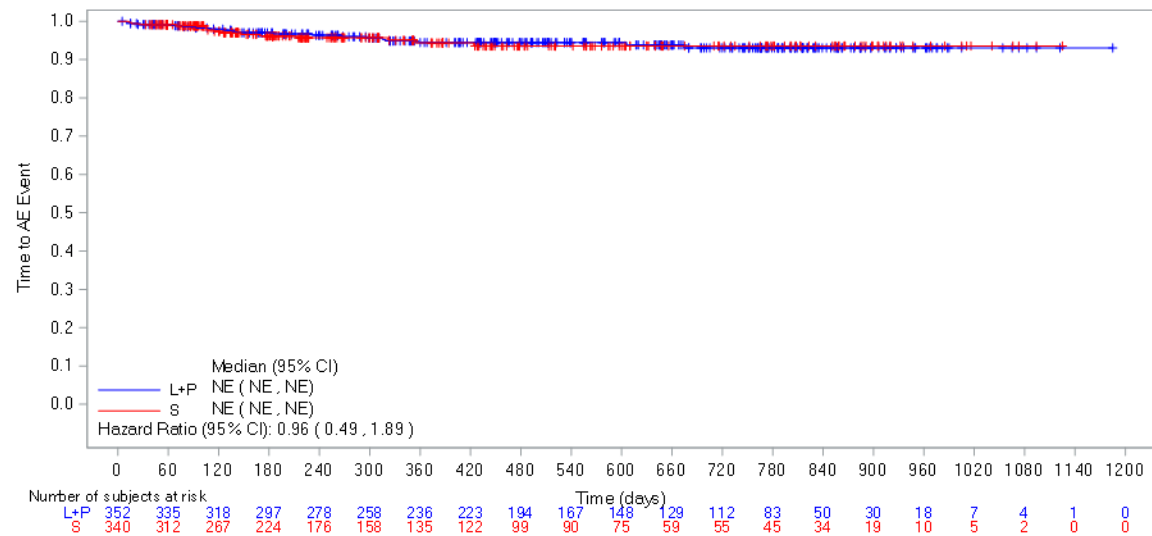


Abbildung 4-G3-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Asthenie“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

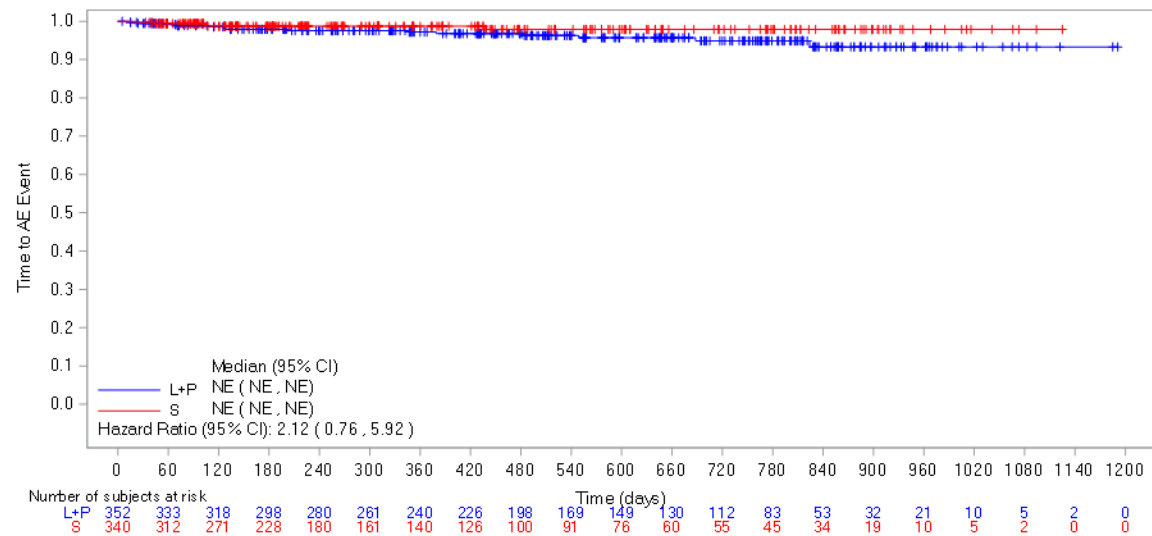


Abbildung 4-G3-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

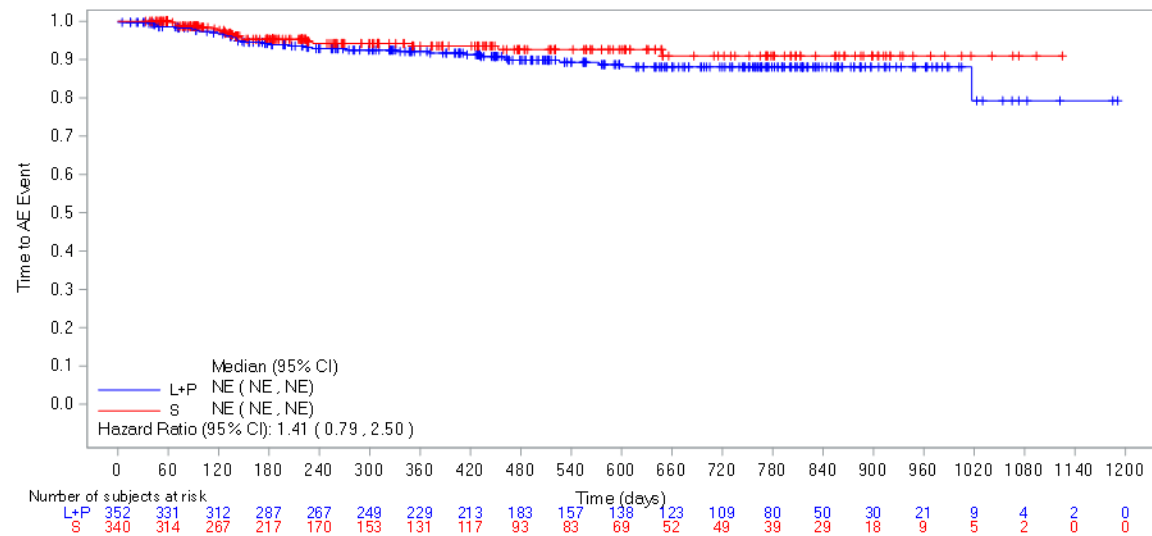


Abbildung 4-G3-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UNd mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

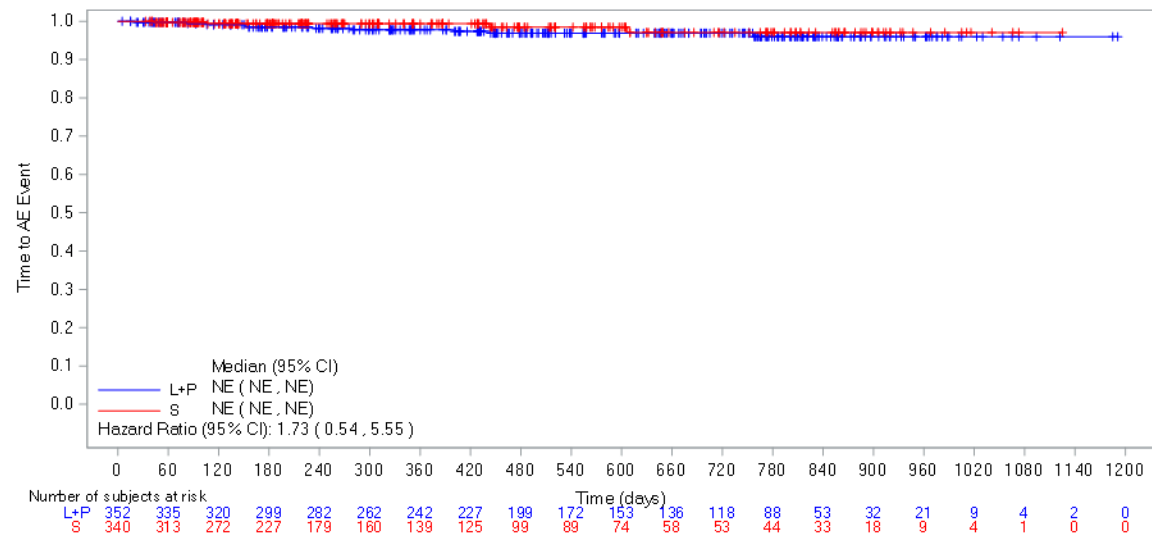


Abbildung 4-G3-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Elektrokardiogramm QT verlängert“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

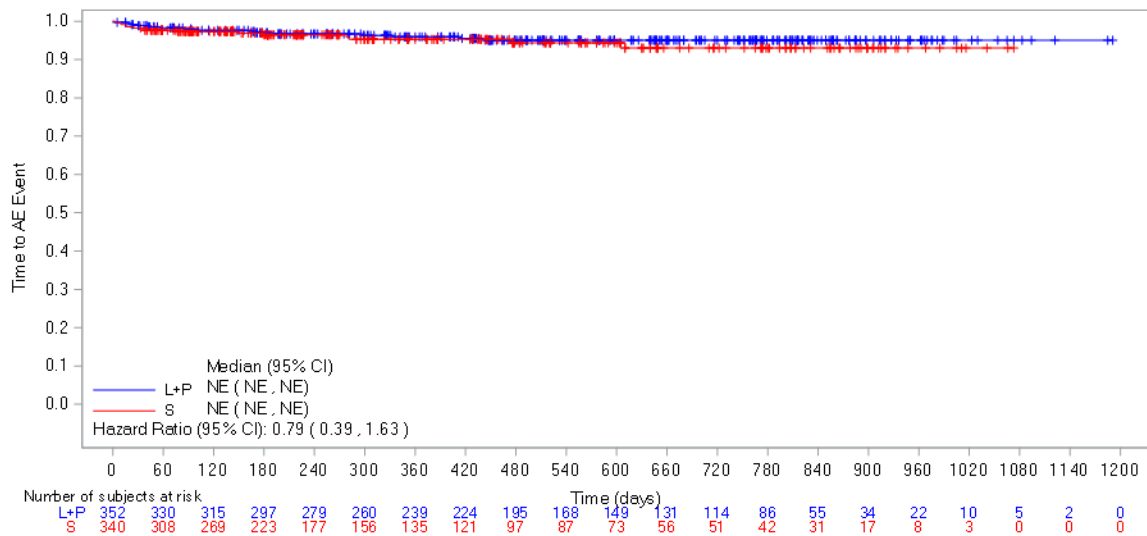


Abbildung 4-G3-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Ermüdung“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G3.5. Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

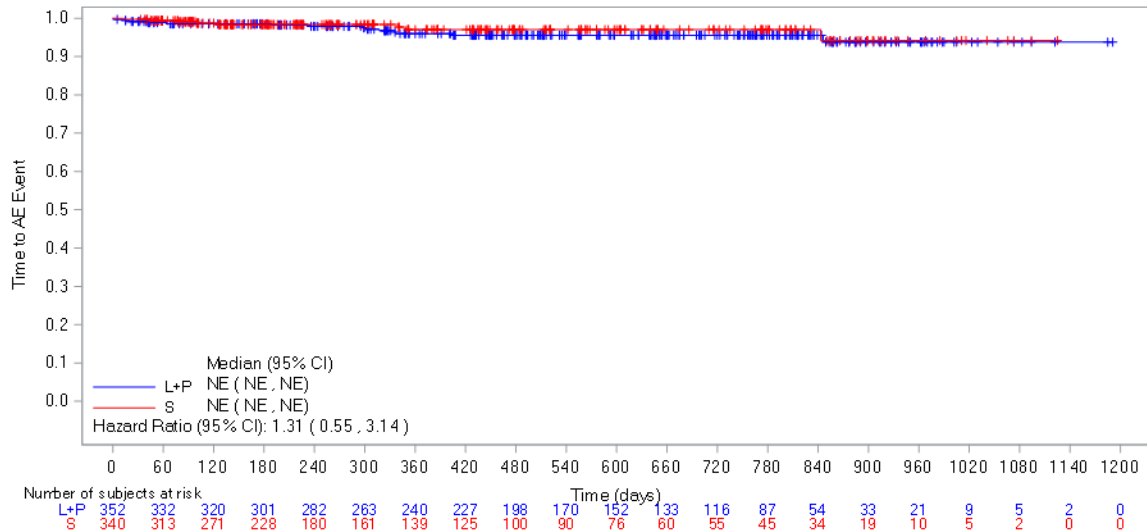


Abbildung 4-G3-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

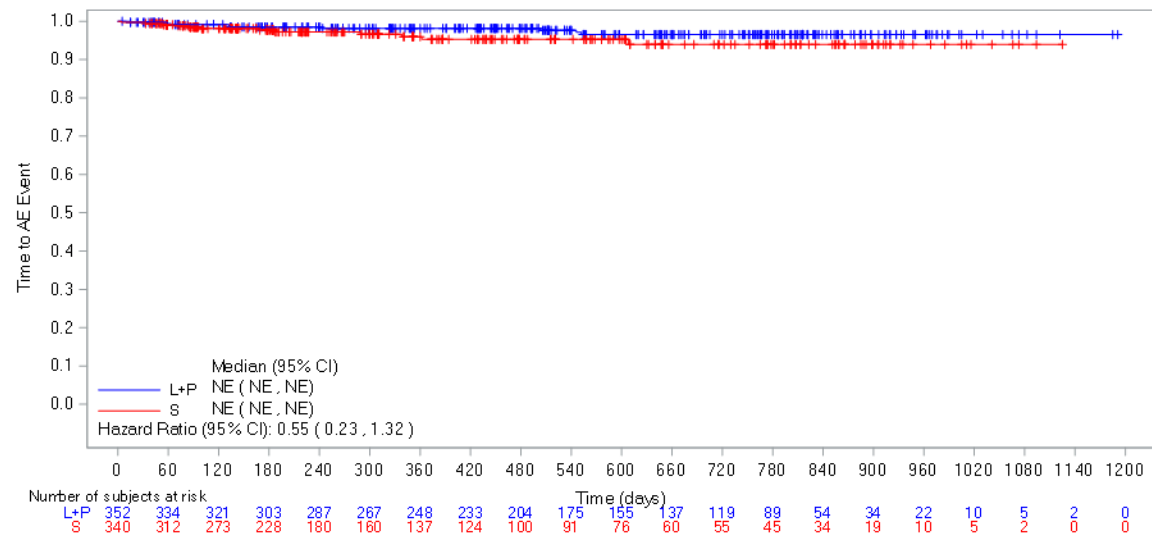


Abbildung 4-G3-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

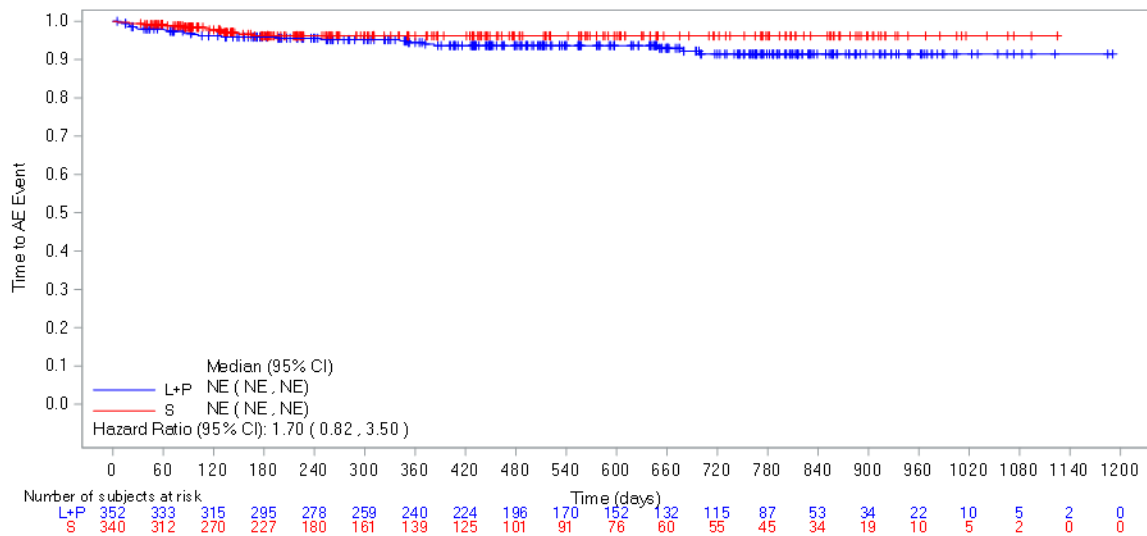


Abbildung 4-G3-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

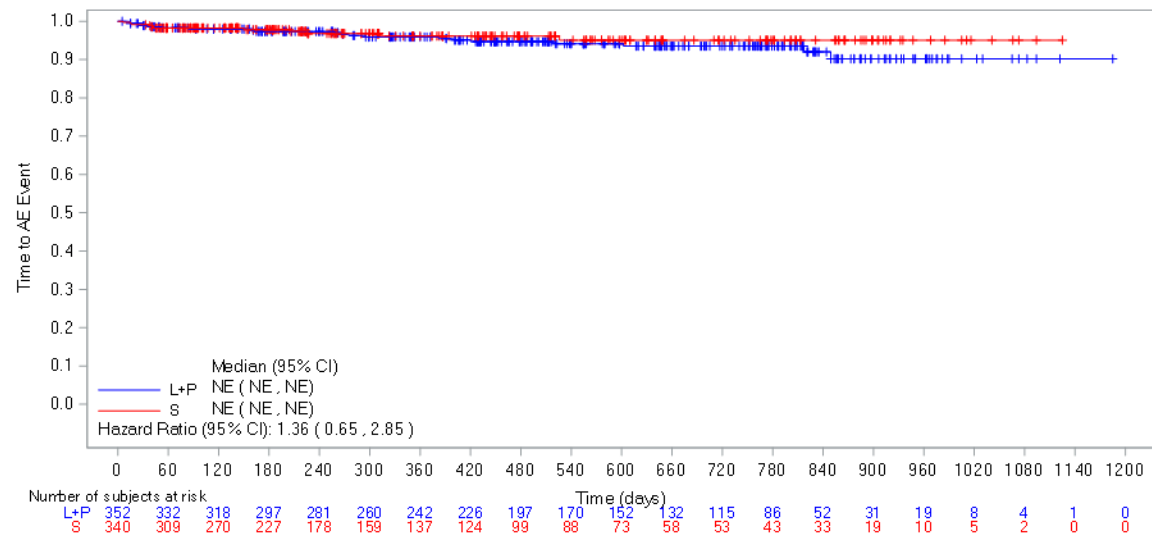


Abbildung 4-G3-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

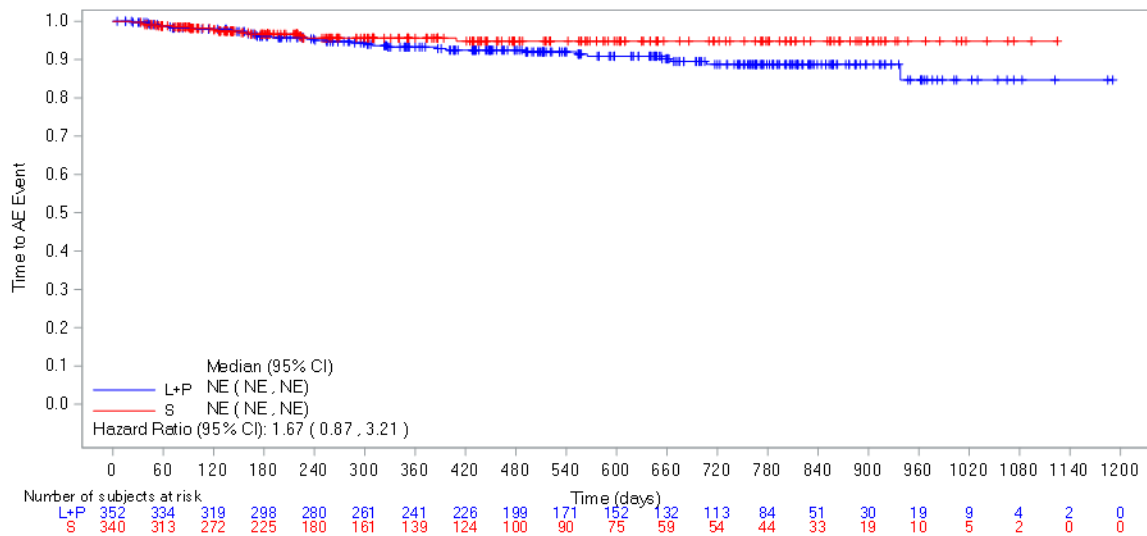


Abbildung 4-G3-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

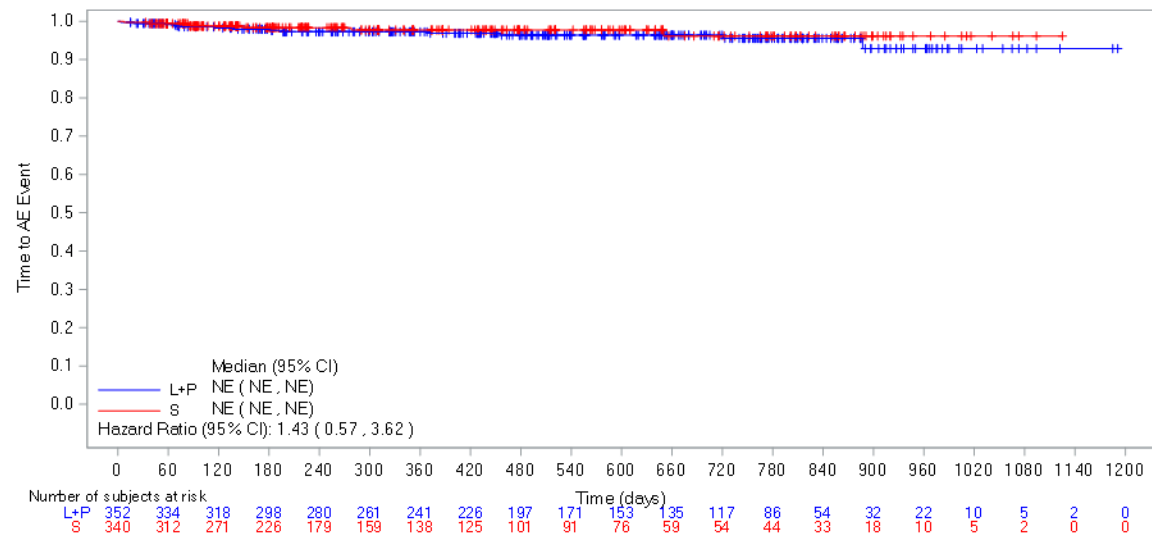


Abbildung 4-G3-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

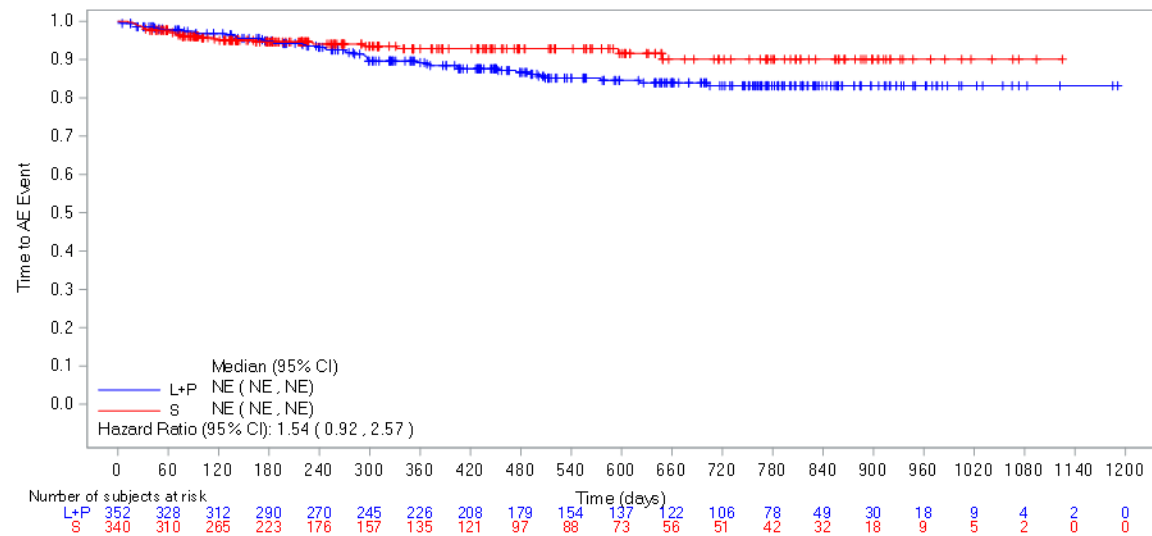


Abbildung 4-G3-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

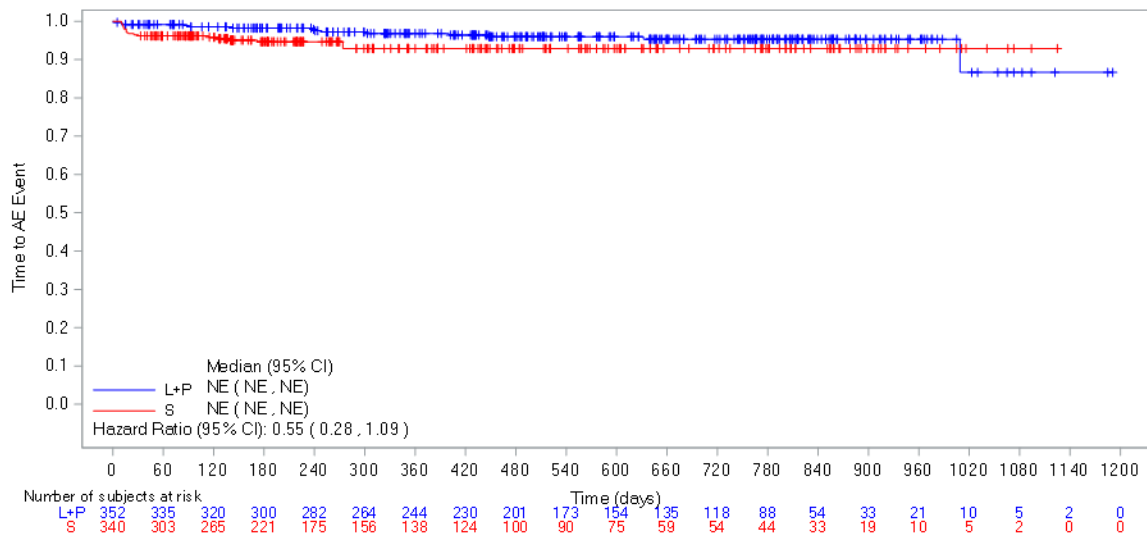


Abbildung 4-G3-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

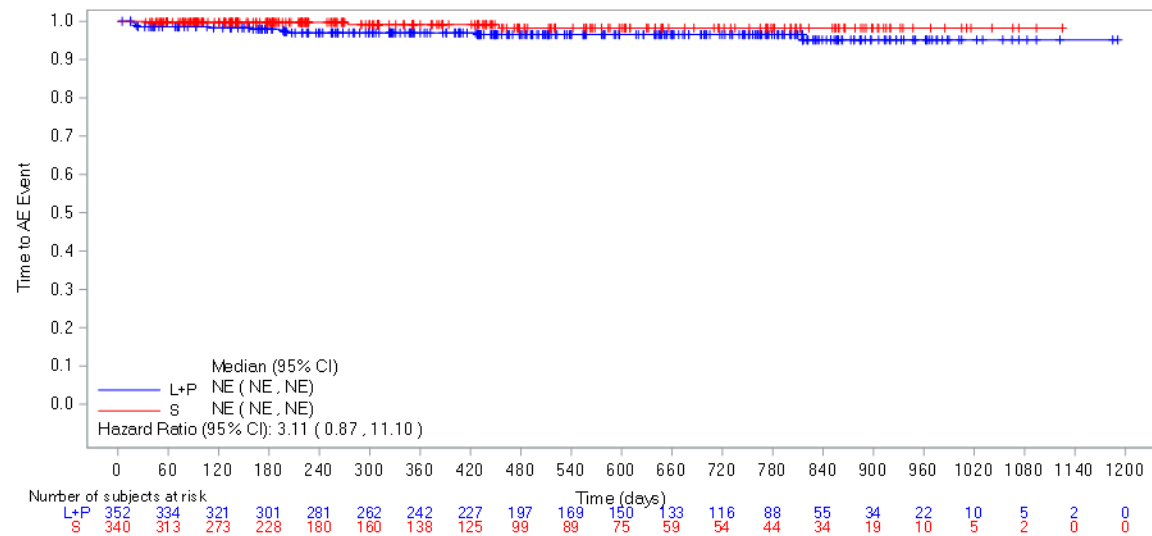


Abbildung 4-G3-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

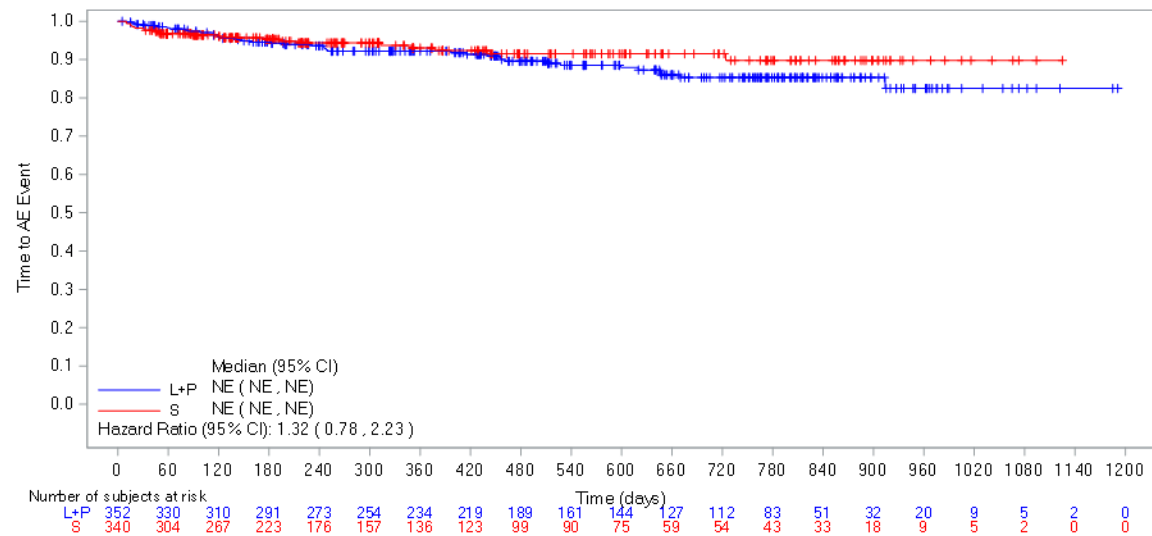


Abbildung 4-G3-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

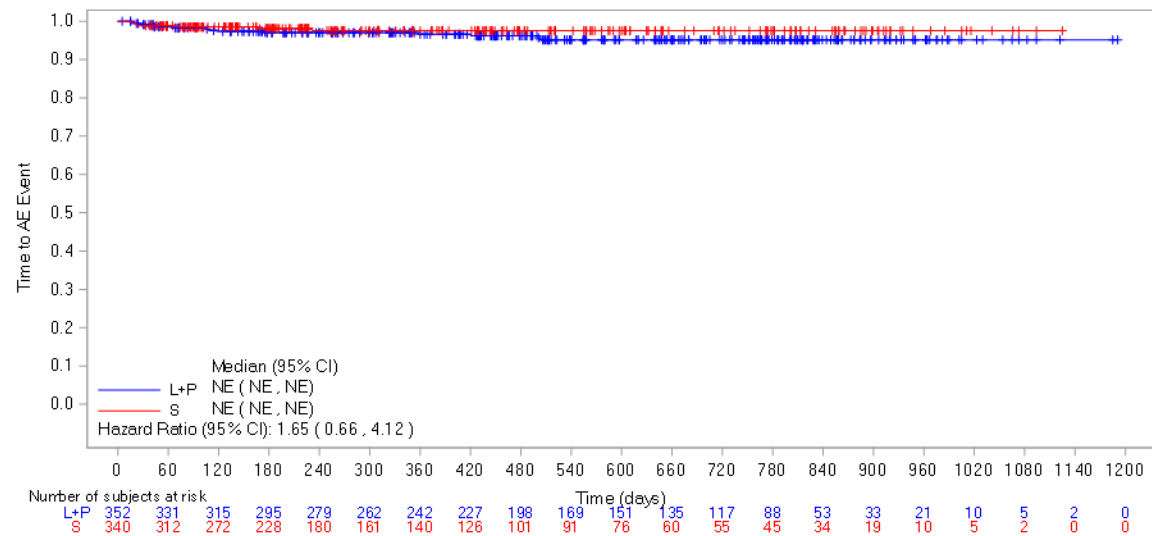


Abbildung 4-G3-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

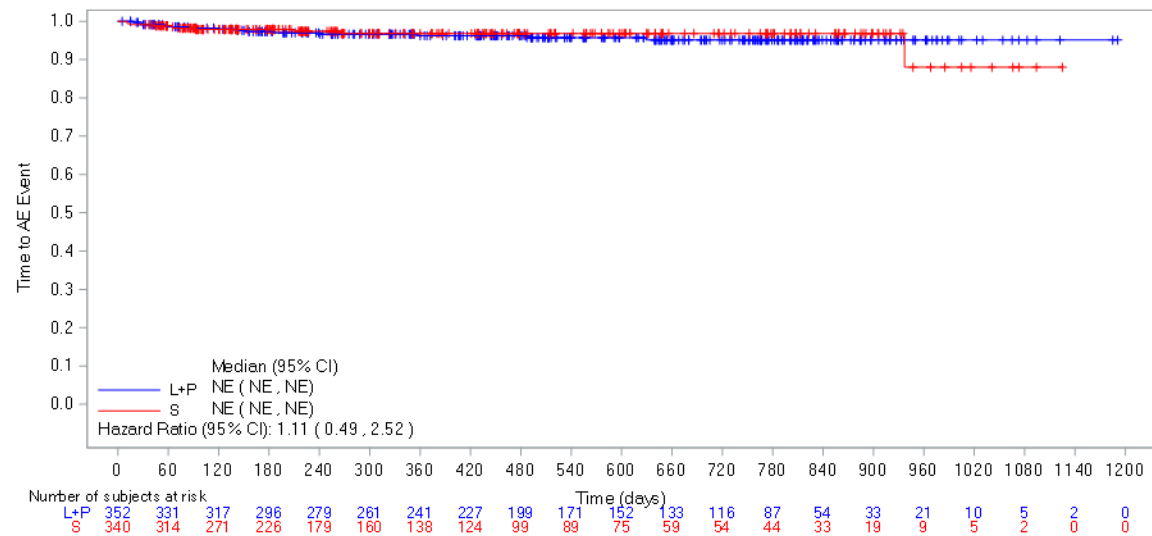


Abbildung 4-G3-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G3.6. Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen

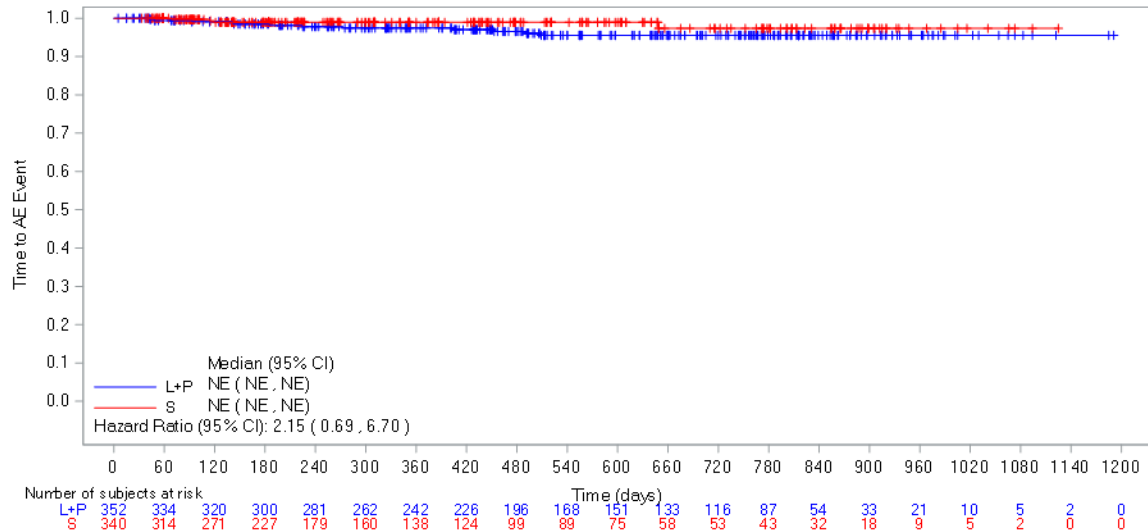


Abbildung 4-G3-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Diarrhoe“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

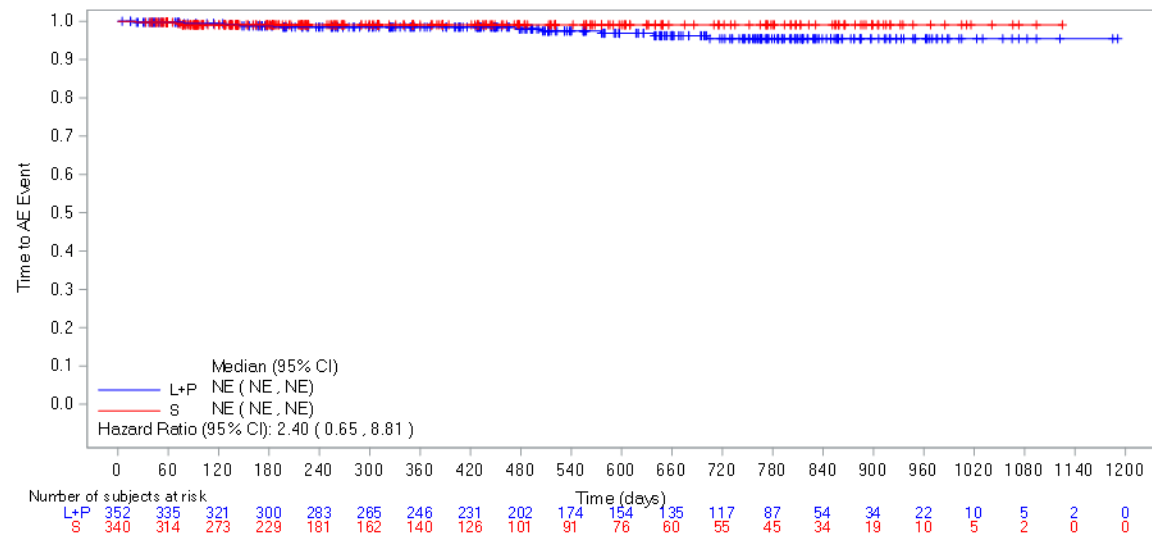


Abbildung 4-G3-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten (oder bei mindestens 10 UND mindestens 1 % der Patienten) in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“ aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); NE: Not Estimable (nicht erreicht / nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G4: Ergänzende Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik

Anhang 4-G4.1. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline

Tabelle 4-G4-1: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt: 28.08.2020						
Erschöpfung / Fatigue	233/329 (70,8)	18,29 [12,14; 24,29]	218/320 (68,1)	12,14 [9,00; 15,14]	0,85 [0,70; 1,02]	0,0872
Schmerz	271/330 (82,1)	7,14 [6,29; 9,29]	240/320 (75,0)	9,86 [9,14; 14,71]	1,09 [0,91; 1,30]	0,4106
Übelkeit und Erbrechen	241/329 (73,3)	21,14 [18,14; 27,29]	203/320 (63,4)	16,00 [12,29; 21,14]	0,96 [0,80; 1,16]	0,7300
Atemnot	190/329 (57,8)	39,29 [24,43; 51,00]	189/319 (59,2)	21,14 [15,43; 32,71]	0,79 [0,64; 0,97]	0,0233
Insomnie	217/328 (66,2)	21,29 [15,29; 28,00]	184/320 (57,5)	19,14 [15,00; 30,43]	1,01 [0,83; 1,23]	0,9215
Appetitverlust	251/329 (76,3)	18,29 [15,14; 21,71]	233/320 (72,8)	9,14 [6,29; 15,14]	0,81 [0,68; 0,97]	0,0281
Obstipation	192/329 (58,4)	31,29 [24,14; 55,71]	166/320 (51,9)	32,71 [24,14; 50,86]	0,96 [0,78; 1,19]	0,7343
Diarrhoe	266/329 (80,9)	15,43 [12,71; 20,86]	232/320 (72,5)	15,14 [12,14; 15,43]	0,87 [0,73; 1,04]	0,1318
Finanzielle Probleme	158/330 (47,9)	76,14 [51,00; NE]	118/319 (37,0)	120,29 [58,57; NE]	1,01 [0,79; 1,28]	0,9564
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population</p>						

Eisai Inc. 2021a

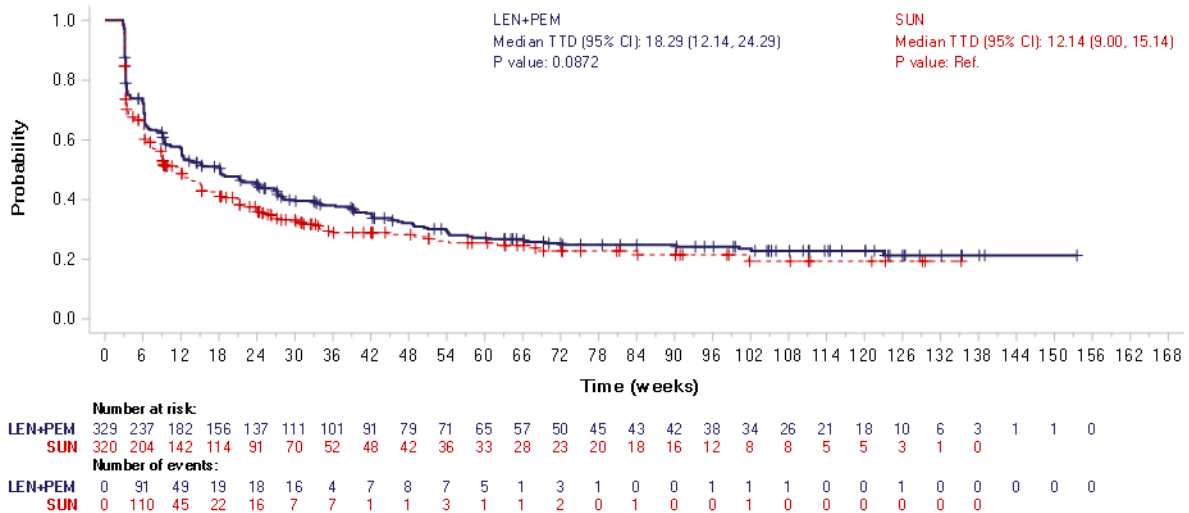


Abbildung 4-G4-1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

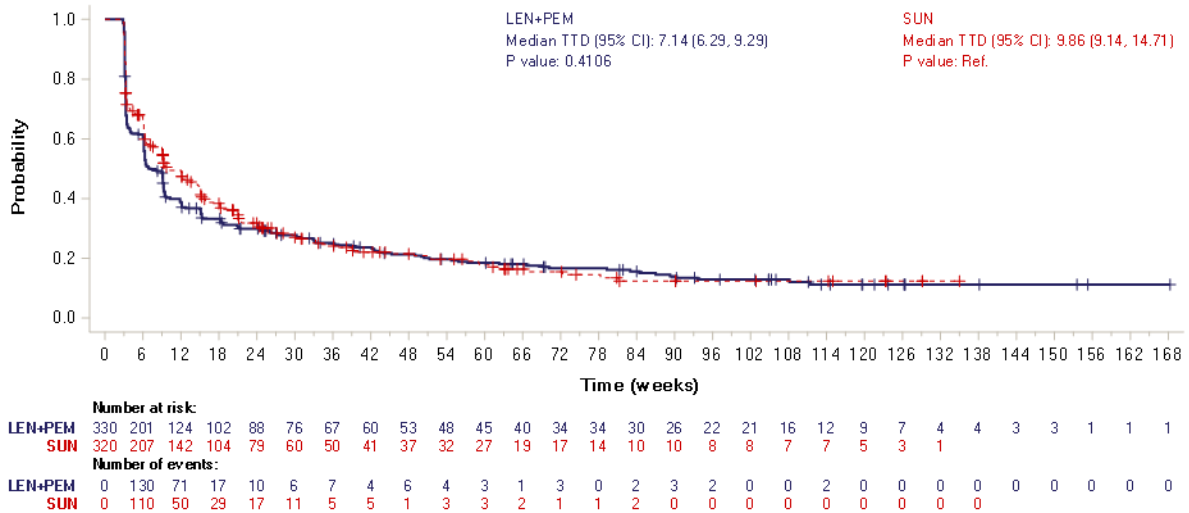


Abbildung 4-G4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

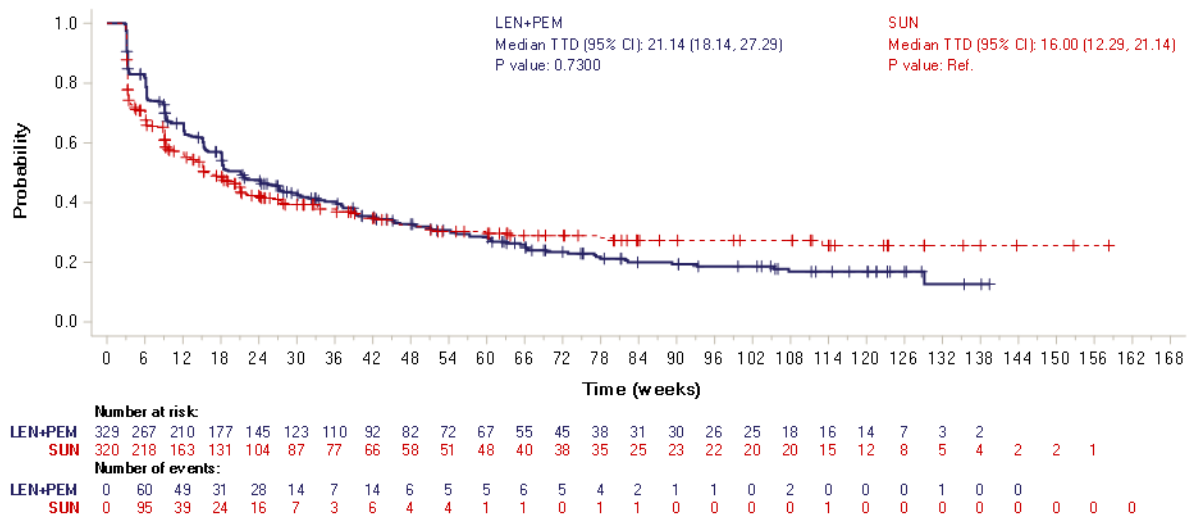


Abbildung 4-G4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

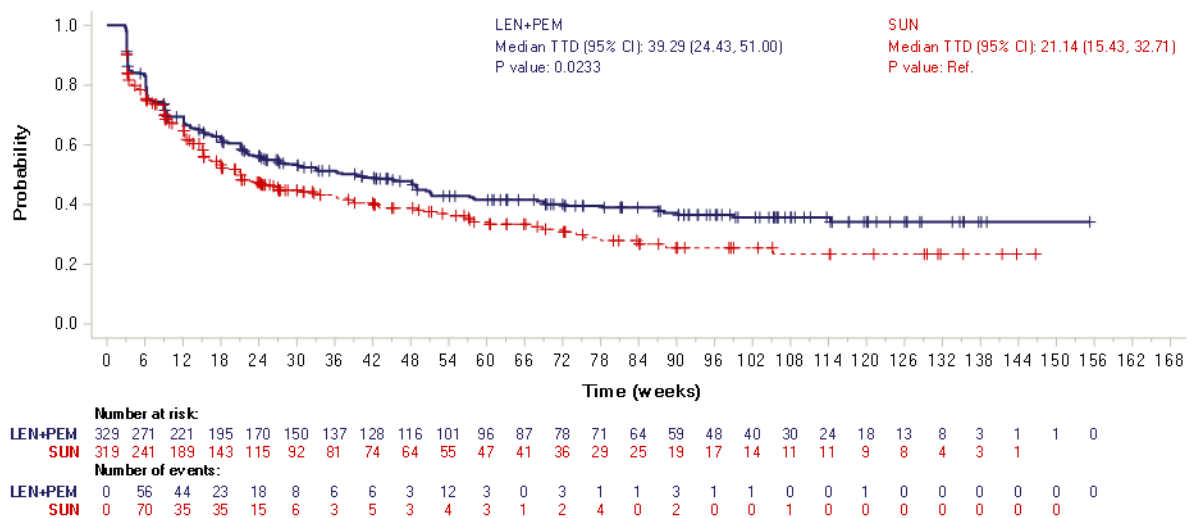


Abbildung 4-G4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

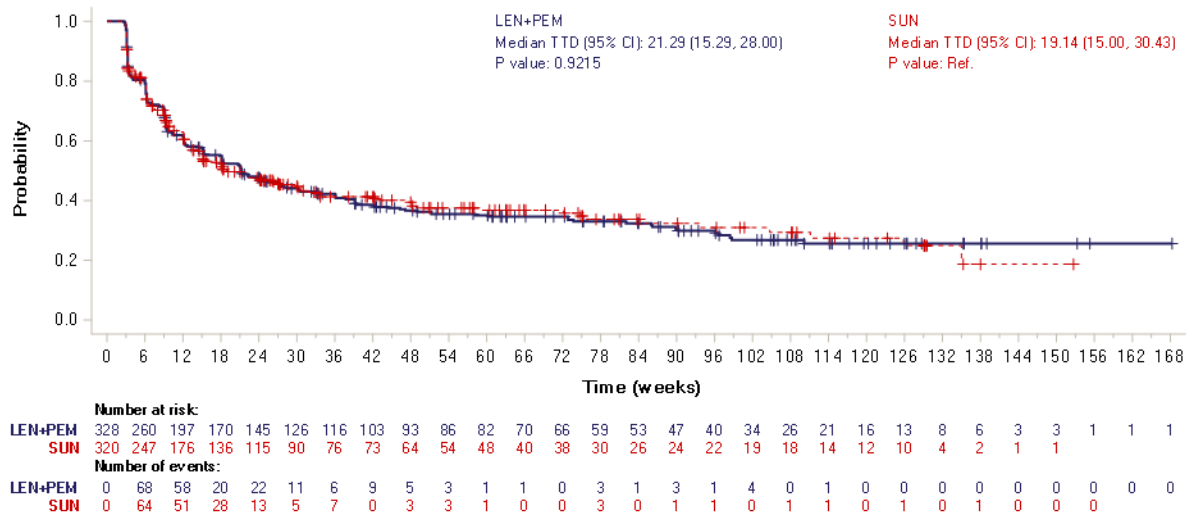


Abbildung 4-G4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

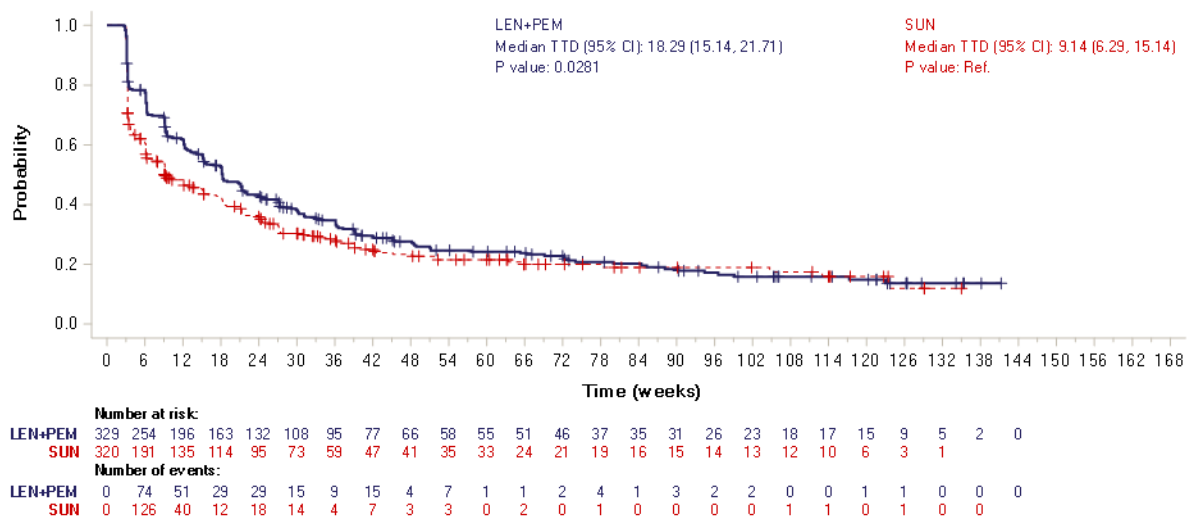


Abbildung 4-G4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

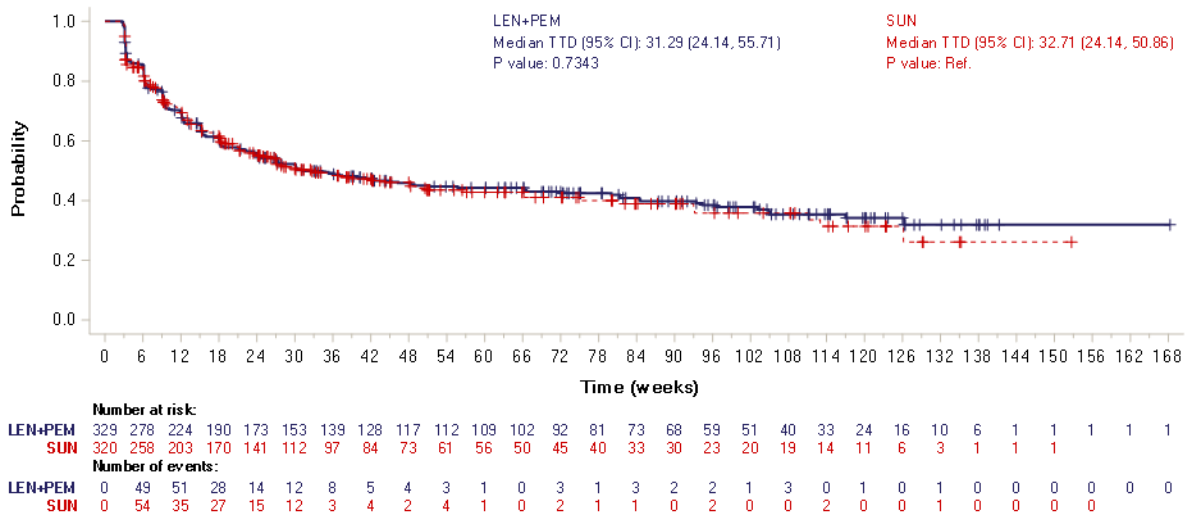


Abbildung 4-G4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

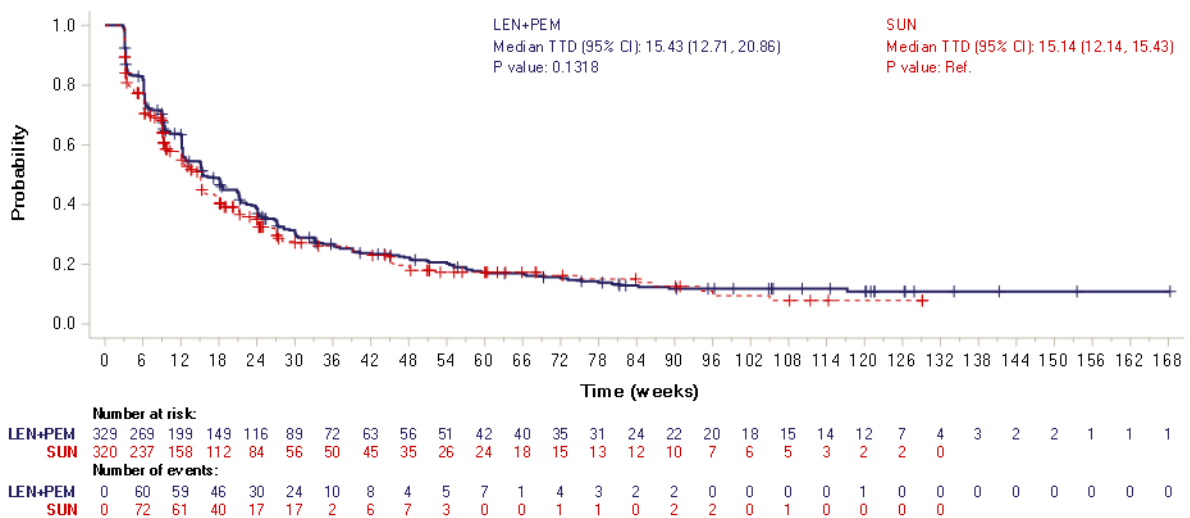


Abbildung 4-G4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

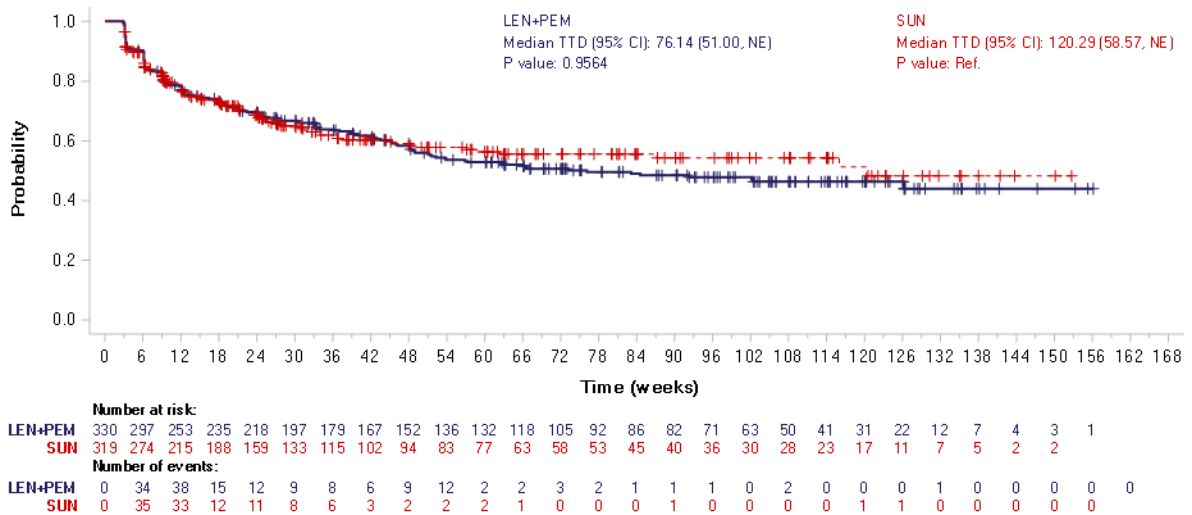


Abbildung 4-G4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G4.2. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline

Tabelle 4-G4-2: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt: 28.08.2020						
Erschöpfung / Fatigue	96/329 (29,2)	150,29 [122,29; NE]	118/320 (36,9)	117,14 [88,29; 120,29]	0,52 [0,40; 0,69]	<0,0001
Schmerz	128/330 (38,8)	119,71 [105,29; 138,29]	122/320 (38,1)	105,29 [75,29; 130,29]	0,68 [0,53; 0,88]	0,0030
Übelkeit und Erbrechen	74/329 (22,5)	147,29 [143,86; 165,00]	82/320 (25,6)	131,29 [120,57; NE]	0,54 [0,39; 0,75]	0,0002
Atemnot	80/329 (24,3)	153,14 [134,14; NE]	90/319 (28,2)	126,14 [108,14; NE]	0,55 [0,41; 0,75]	0,0001
Insomnie	91/328 (27,7)	156,14 [128,71; NE]	91/320 (28,4)	126,14 [111,14; 146,71]	0,62 [0,46; 0,83]	0,0014
Appetitverlust	89/329 (27,1)	139,00 [134,71; NE]	98/320 (30,6)	129,29 [117,29; 146,71]	0,59 [0,44; 0,79]	0,0003
Obstipation	52/329 (15,8)	NE [NE; NE]	71/320 (22,2)	NE [126,14; NE]	0,48 [0,33; 0,68]	<0,0001
Diarrhoe	106/329 (32,2)	126,29 [117,14; 146,29]	97/320 (30,3)	120,43 [105,14; 131,29]	0,64 [0,48; 0,85]	0,0017
Finanzielle Probleme	80/330 (24,2)	153,57 [153,57; NE]	67/319 (21,0)	NE [NE; NE]	0,80 [0,57; 1,11]	0,1855
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population</p> <p>Eisai Inc. 2021a</p>						

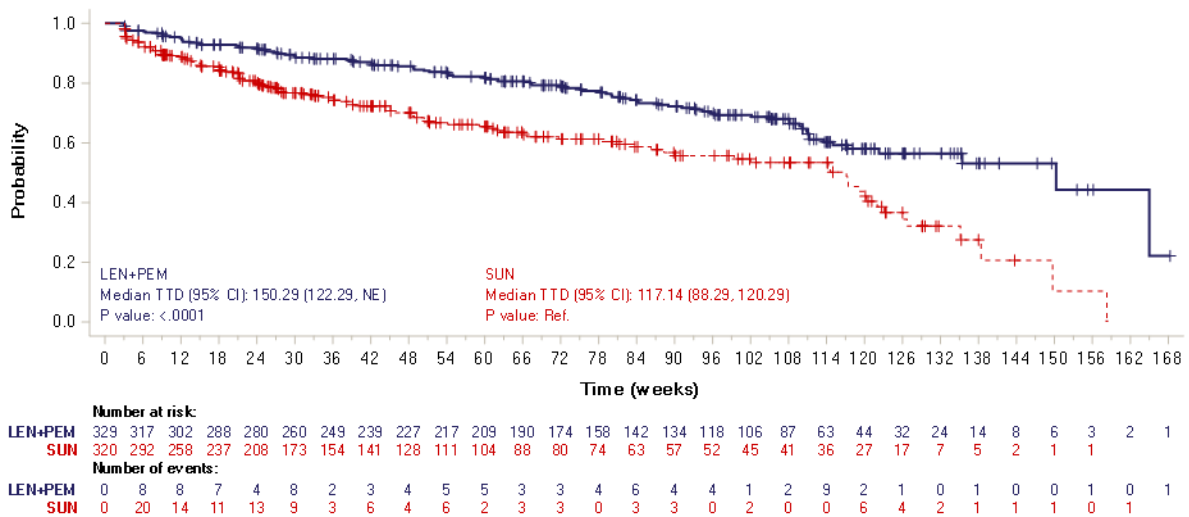


Abbildung 4-G4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

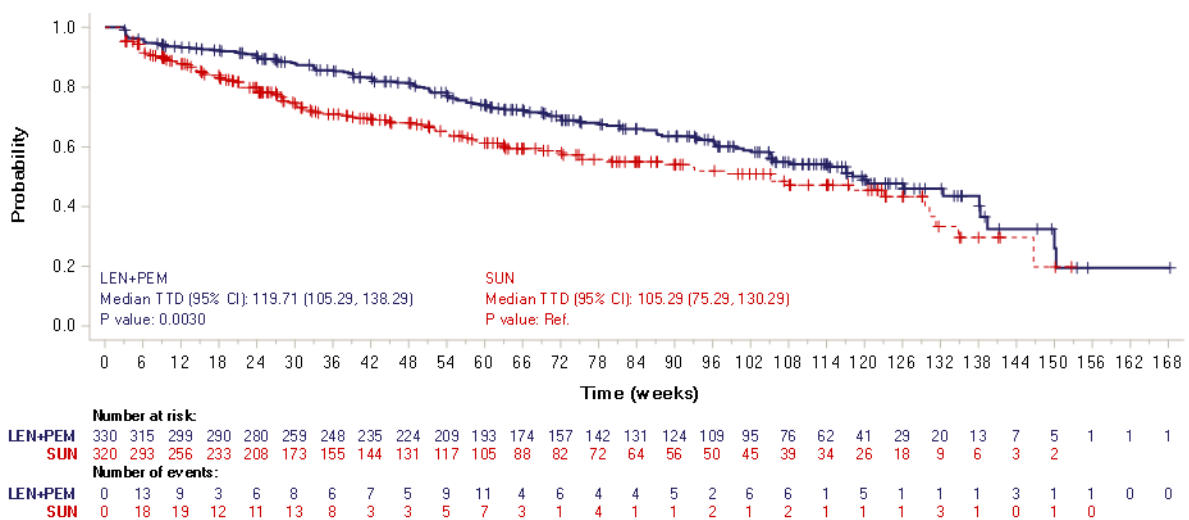


Abbildung 4-G4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Schmerz) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

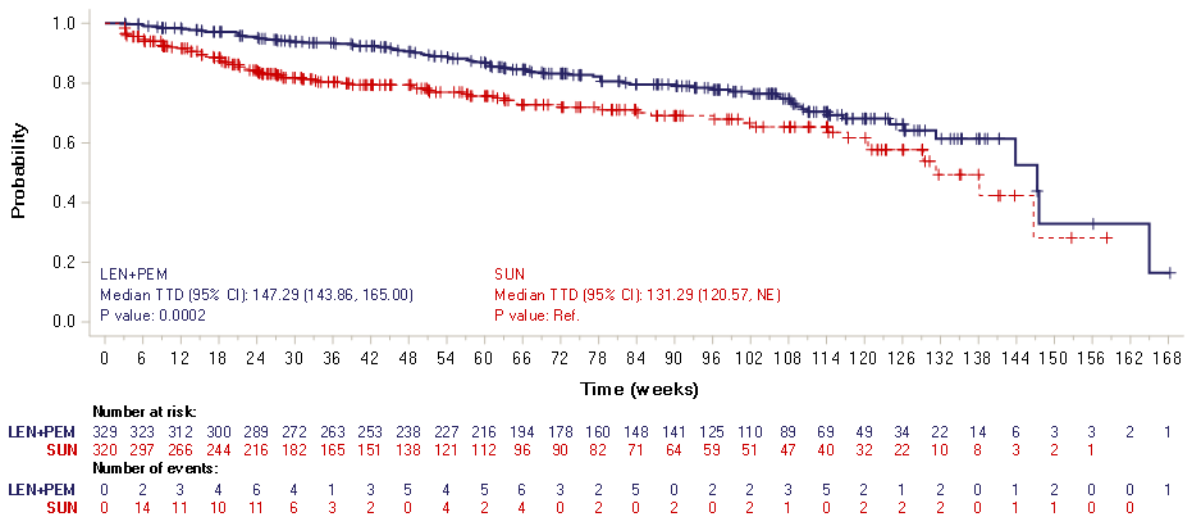


Abbildung 4-G4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

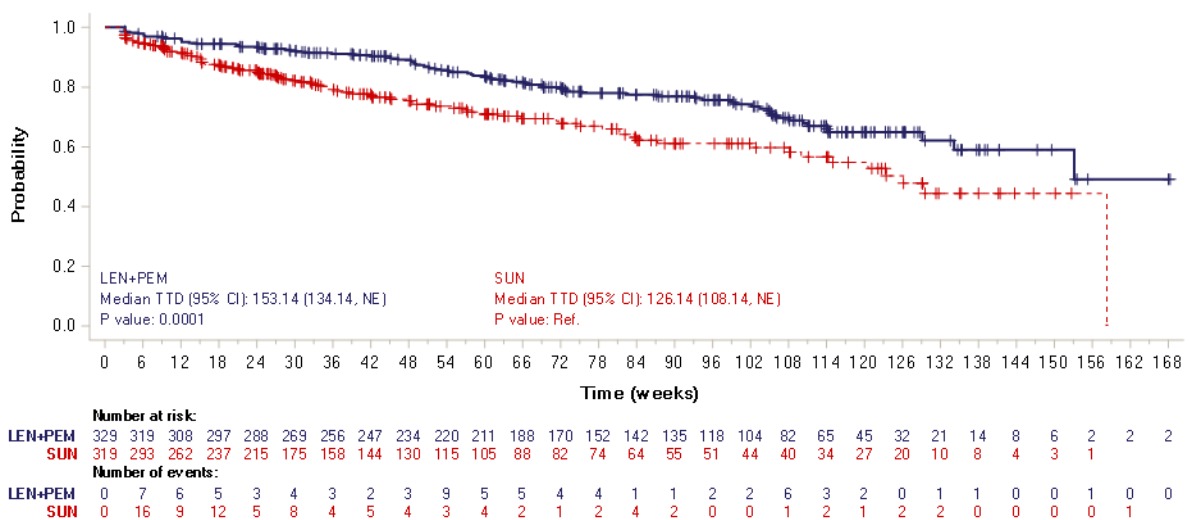


Abbildung 4-G4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Atemnot) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

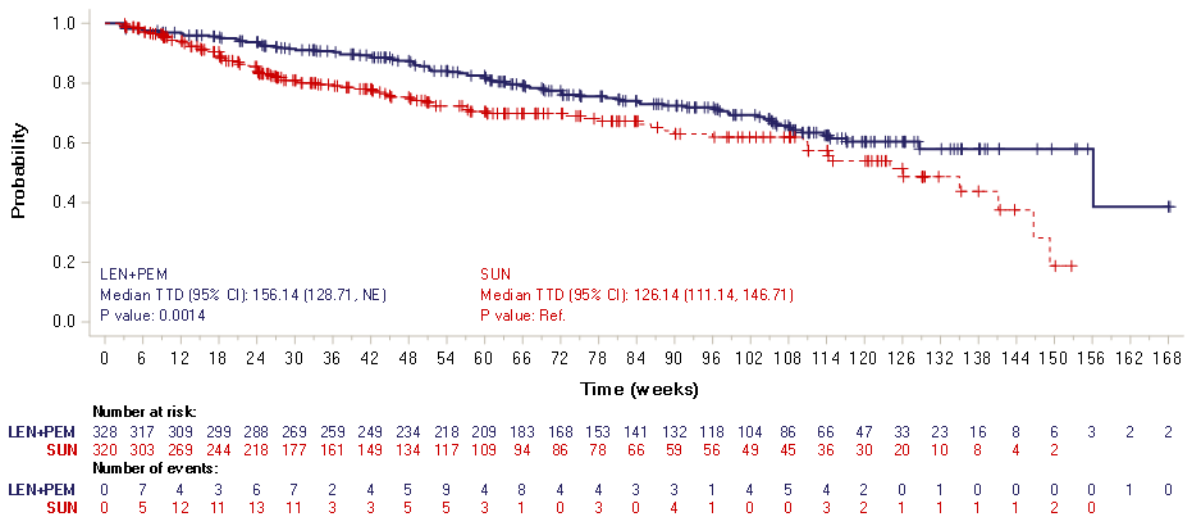


Abbildung 4-G4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Insomnie) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

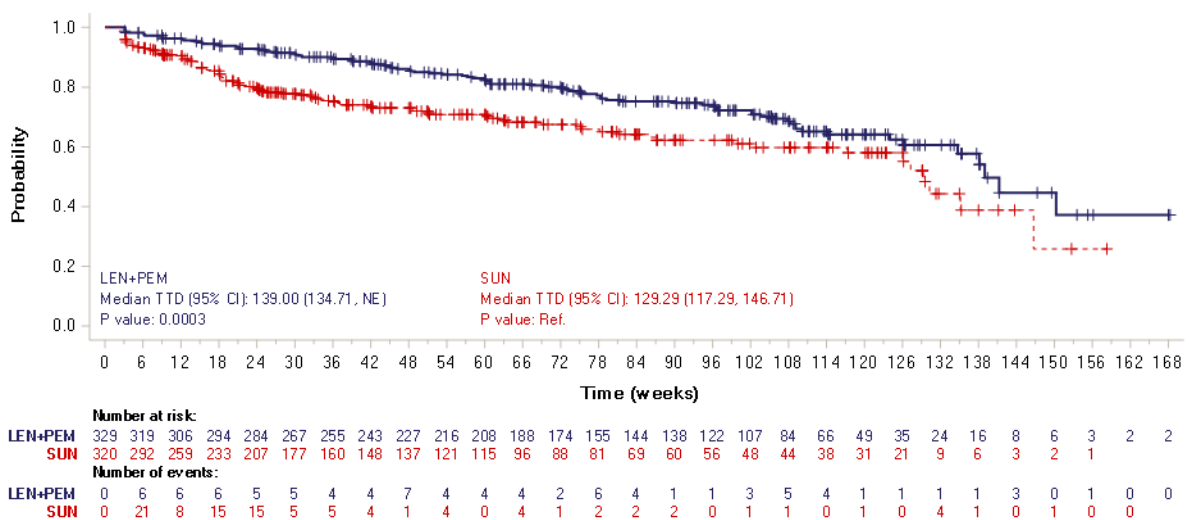


Abbildung 4-G4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

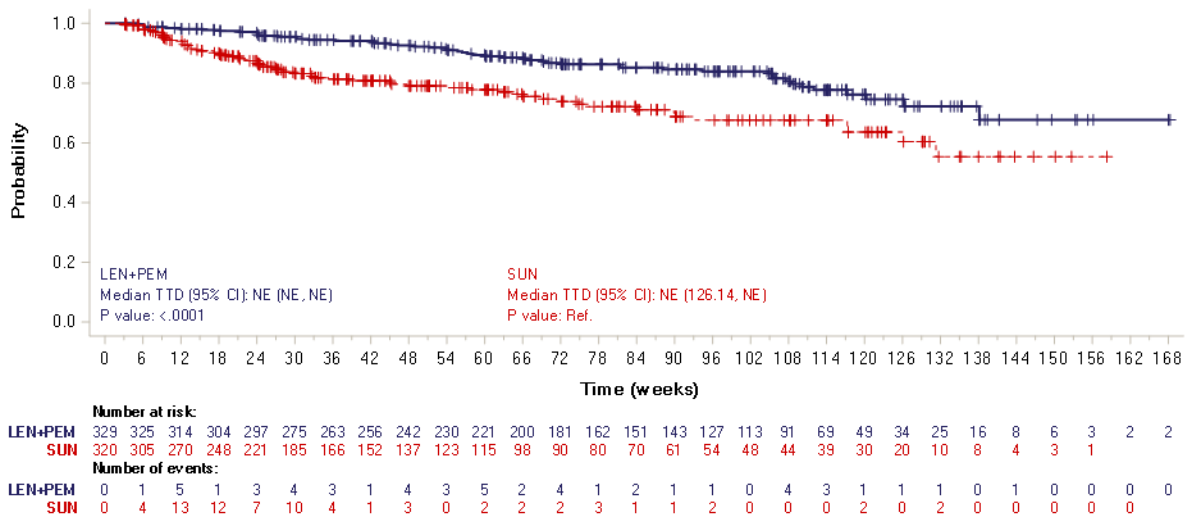


Abbildung 4-G4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Obstipation) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

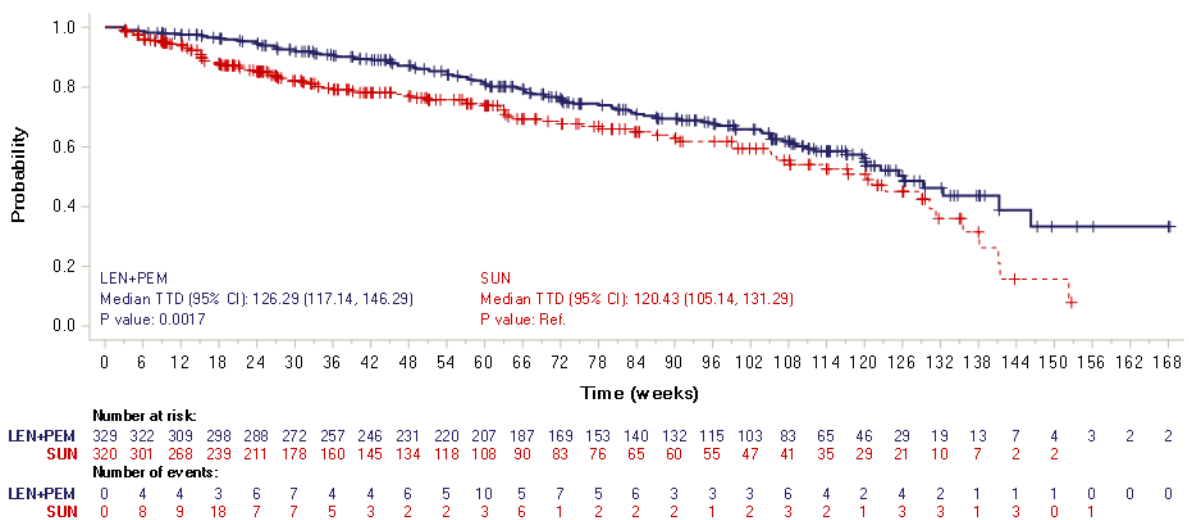


Abbildung 4-G4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

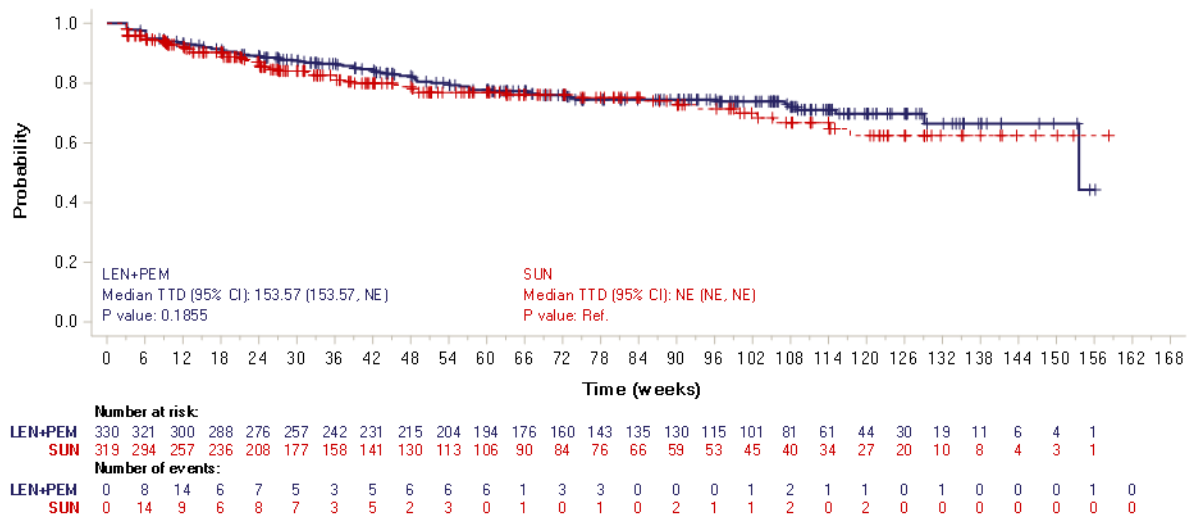


Abbildung 4-G4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G5: Ergänzende Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS**Anhang 4-G5.1. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 und 10 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline**

Tabelle 4-G5-1: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 und 10 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Ereignisse/N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt: 28.08.2020						
EQ-5D VAS (7 mm)	246/332 (74,1)	9,43 [6,43; 12,29]	246/315 (78,1)	9,14 [6,29; 12,00]	0,83 [0,70; 1,00]	0,0411
EQ-5D VAS (10 mm)	242/332 (72,9)	9,43 [8,14; 12,57]	237/315 (75,2)	9,29 [7,43; 12,29]	0,87 [0,72; 1,04]	0,1159
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; VAS: visuellen Analogskala (visual analogue scale)</p> <p>Eisai Inc. 2021a</p>						

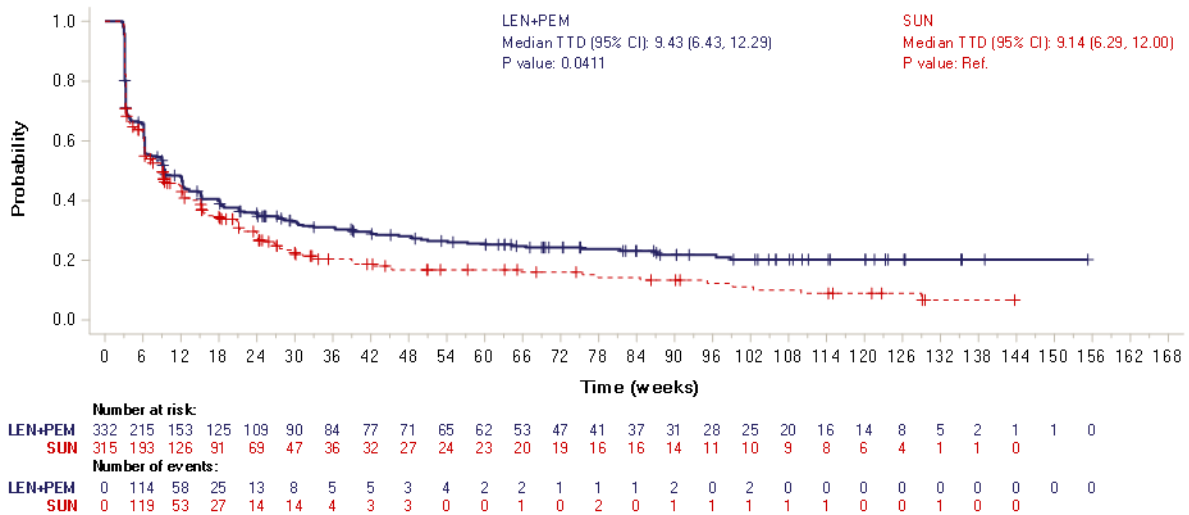


Abbildung 4-G5-1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

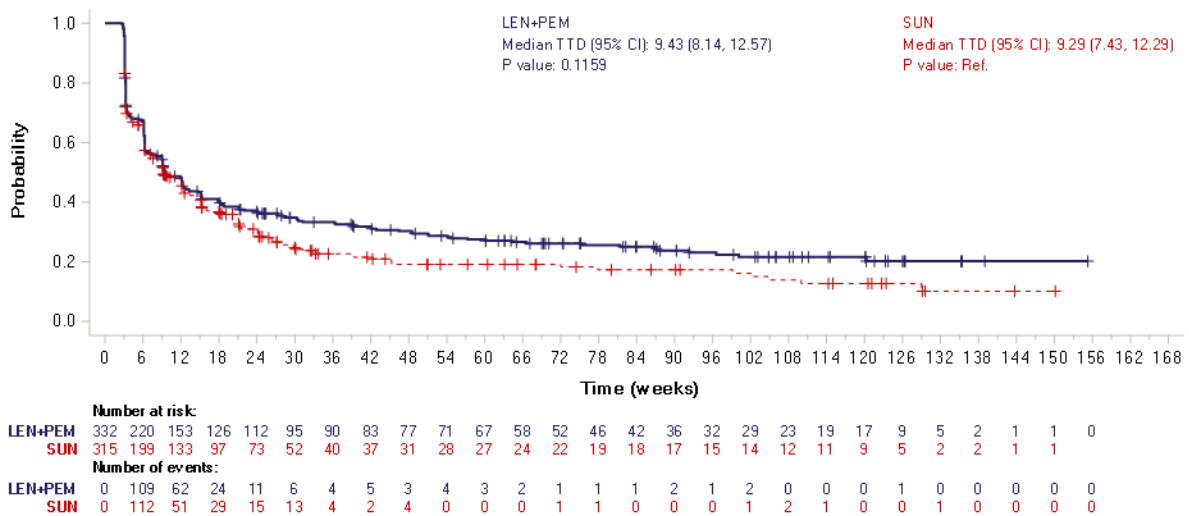


Abbildung 4-G5-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G5.2. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 7 und 10 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline

Tabelle 4-G5-2: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 7 und 10 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt: 28.08.2020						
EQ-5D VAS (7 mm)	141/332 (42,5)	124,86 [94,71; 134,57]	144/315 (45,7)	74,86 [54,14; 96,00]	0,68 [0,53; 0,86]	0,0012
EQ-5D VAS (10 mm)	136/332 (41,0)	126,14 [100,57; 135,14]	137/315 (43,5)	89,86 [57,43; 117,29]	0,67 [0,53; 0,86]	0,0013
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; VAS: visuellen Analogskala (visual analogue scale)</p> <p>Eisai Inc. 2021a</p>						

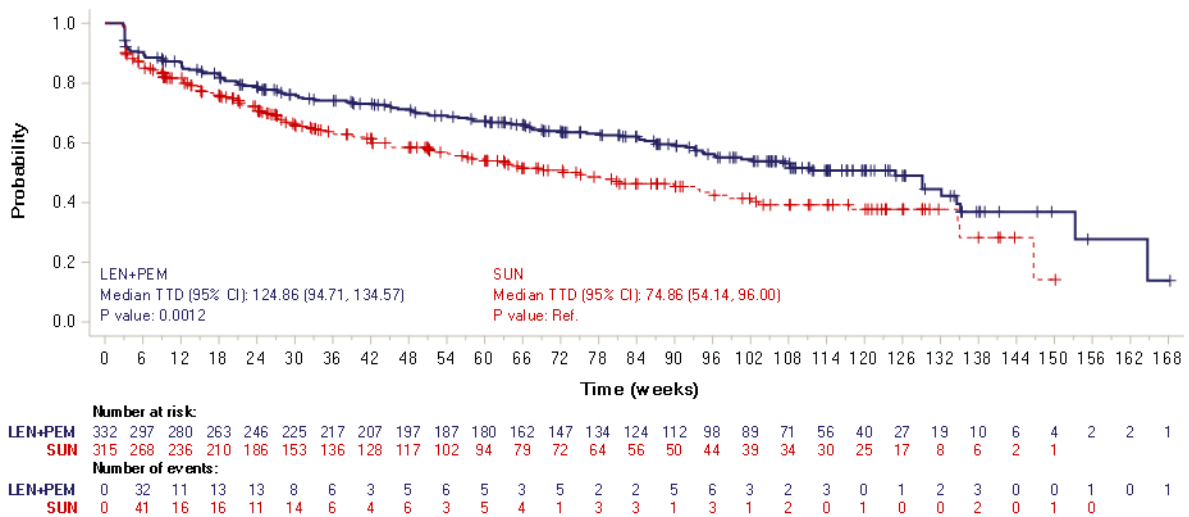


Abbildung 4-G5-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 7 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

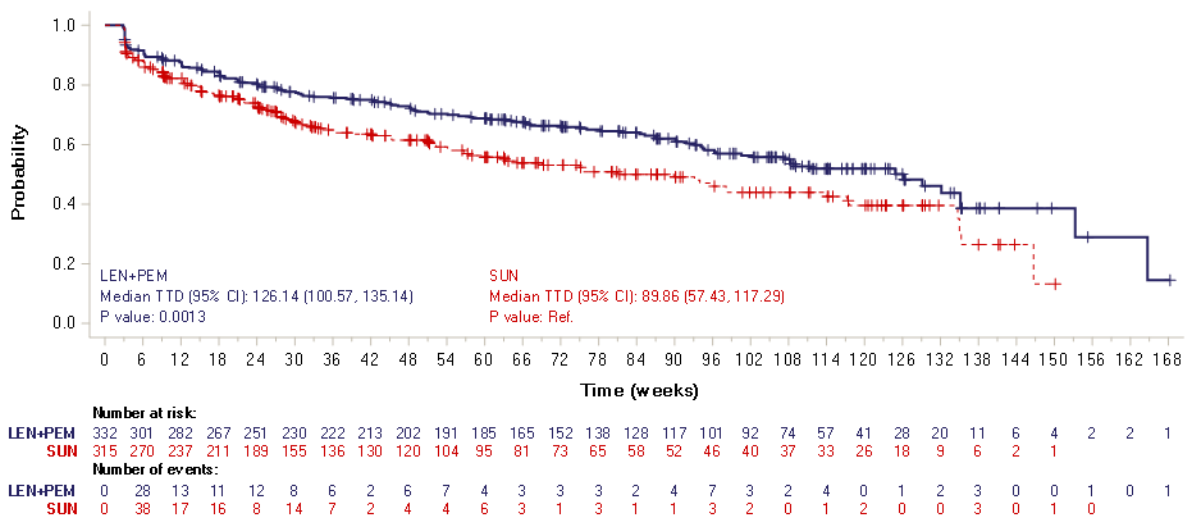


Abbildung 4-G5-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 mm auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G6: Ergänzende Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus

Anhang 4-G6.1. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline

Tabelle 4-G6-1: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt: 28.08.2020						
Physische Funktion	206/329 (62,6)	33,43 [24,14; 46,29]	180/320 (56,3)	24,57 [20,71; 42,00]	0,90 [0,74; 1,11]	0,3259
Rollenfunktion	254/329 (77,2)	9,14 [6,29; 12,14]	245/320 (76,6)	9,29 [6,29; 12,29]	0,94 [0,79; 1,12]	0,4309
Emotionale Funktion	188/330 (57,0)	45,14 [29,86; 68,14]	157/320 (49,1)	39,14 [22,43; 67,29]	0,95 [0,76; 1,17]	0,5966
Kognitive Funktion	232/330 (70,3)	15,14 [12,14; 21,29]	199/320 (62,2)	16,00 [13,14; 21,29]	1,04 [0,86; 1,26]	0,7119
Soziale Funktion	247/330 (74,8)	12,14 [9,14; 15,14]	224/320 (70,0)	12,29 [9,14; 15,29]	0,97 [0,81; 1,17]	0,7650
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	255/330 (77,3)	12,00 [7,29; 15,14]	242/320 (75,6)	9,14 [6,29; 12,14]	0,88 [0,74; 1,06]	0,1739

a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.

b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.

c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population

Eisai Inc. 2021a

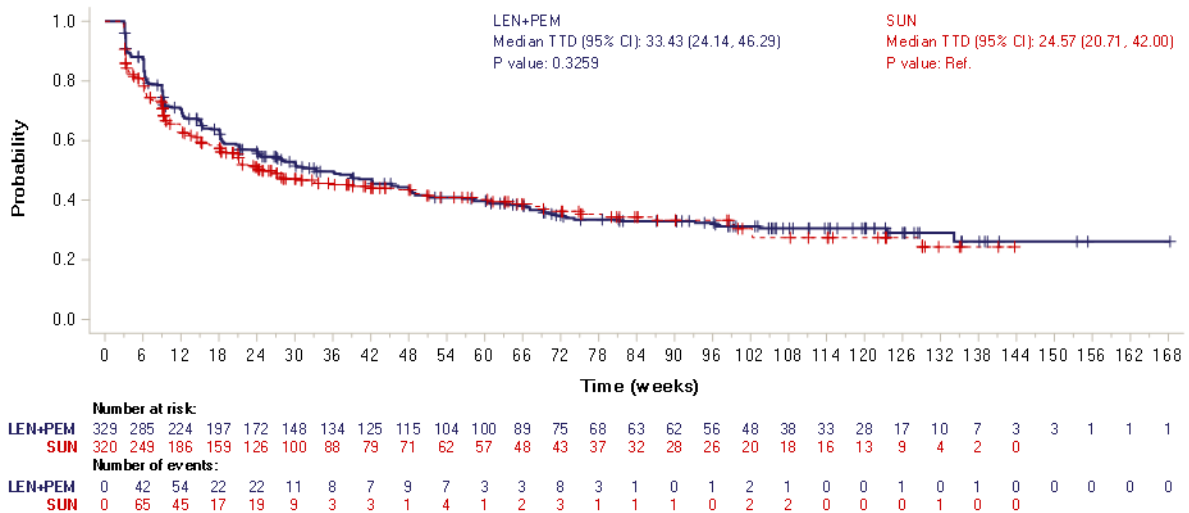


Abbildung 4-G6-1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)
 LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib
 CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration
 Quelle: Eisai Inc. 2021a

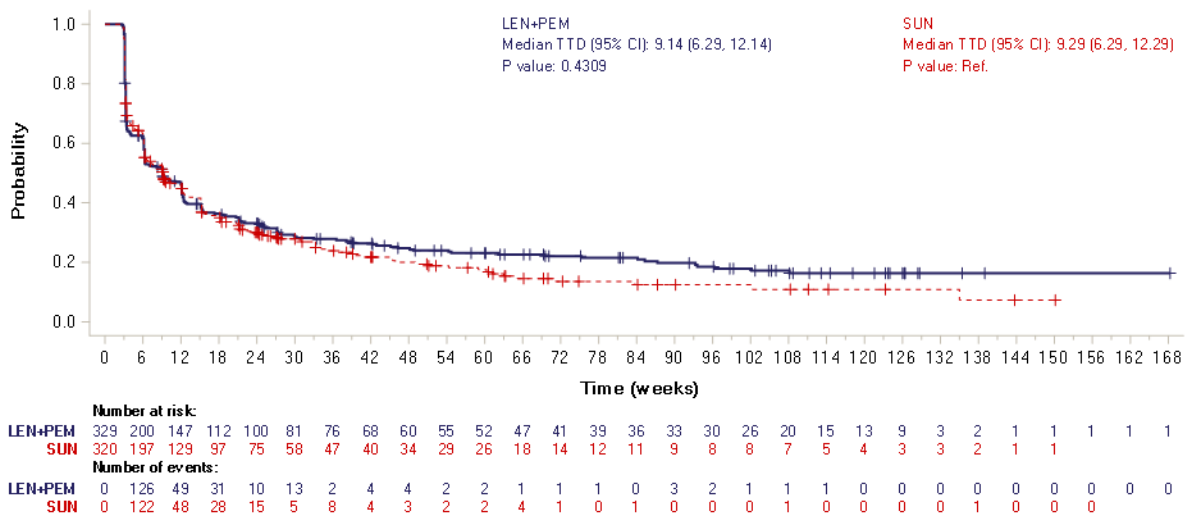


Abbildung 4-G6-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)
 LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib
 CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration
 Quelle: Eisai Inc. 2021a

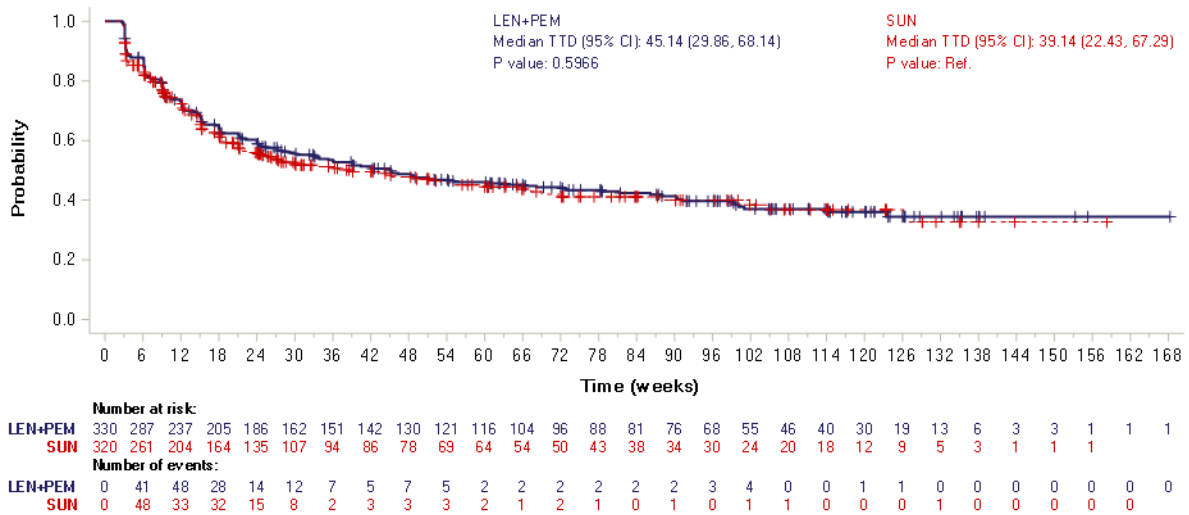


Abbildung 4-G6-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

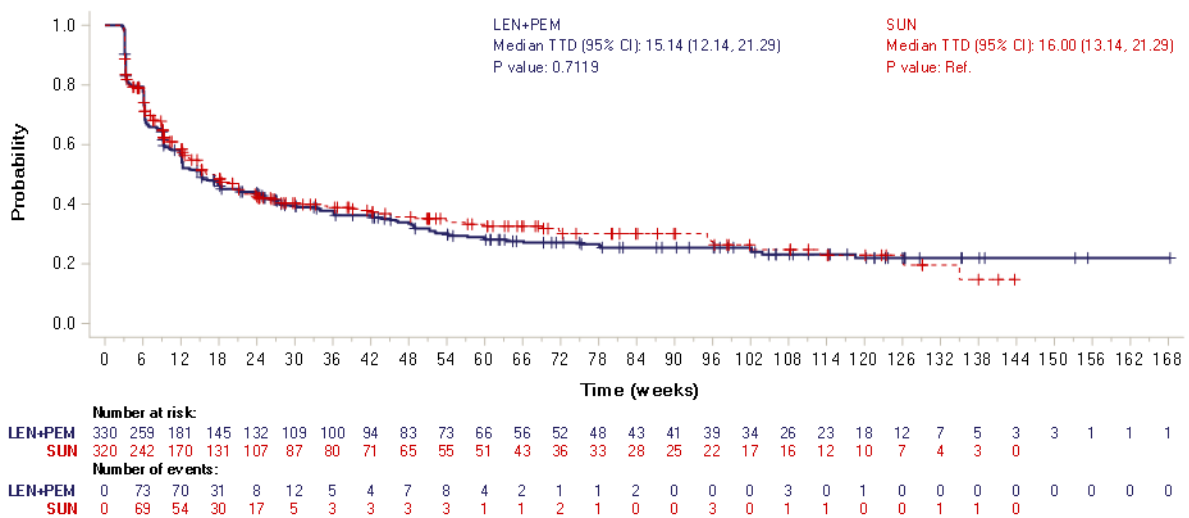


Abbildung 4-G6-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

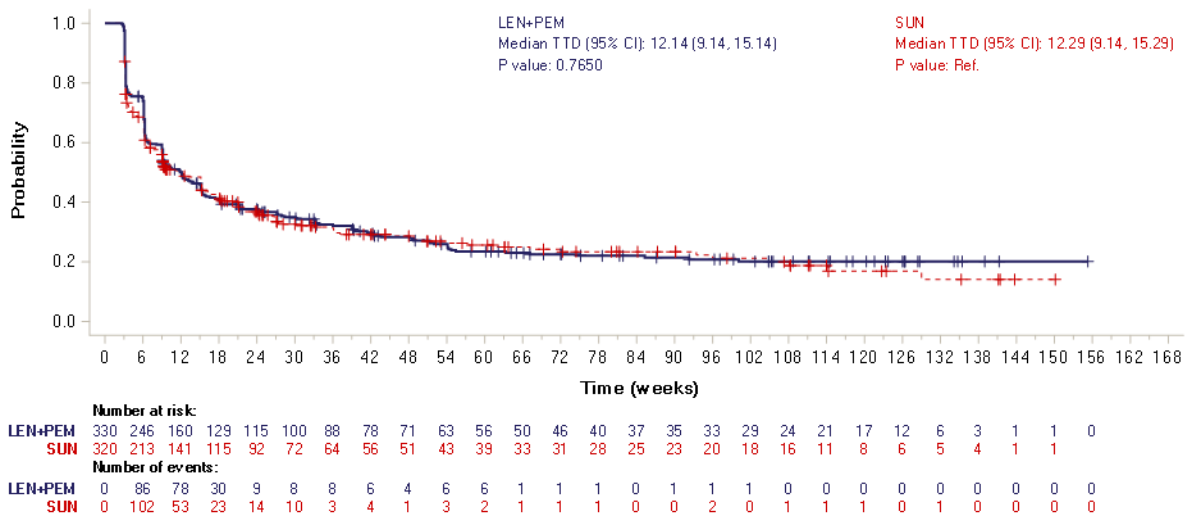


Abbildung 4-G6-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib
 CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration
 Quelle: Eisai Inc. 2021a

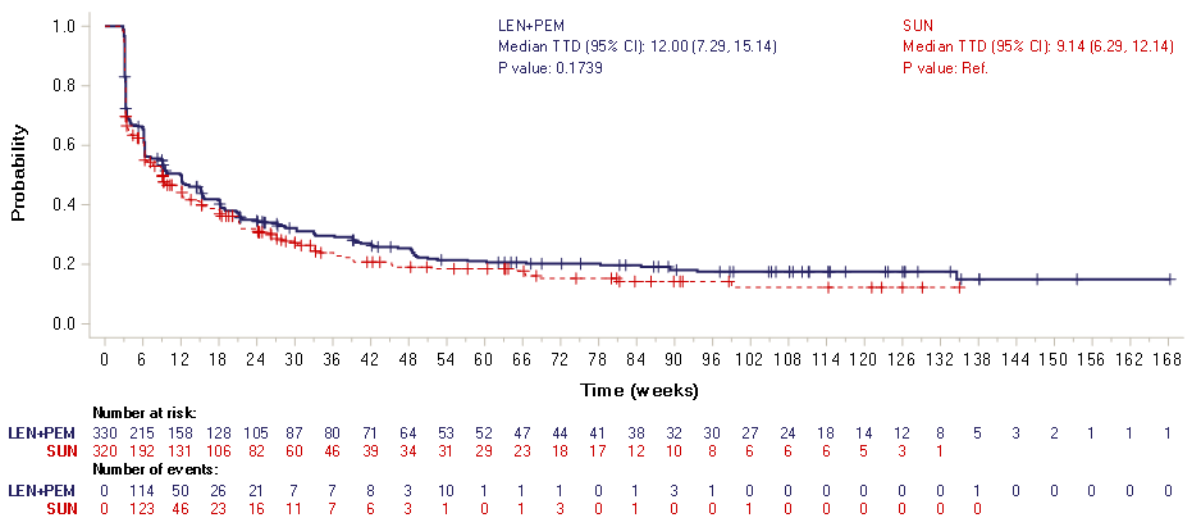


Abbildung 4-G6-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib
 CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration
 Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G6.2. Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline

Tabelle 4-G6-2: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline aus RCT (Studie307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 28.08.2020)

Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Sunitinib		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse /N (%)	Median ^a (Monate) [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt: 28.08.2020						
Physische Funktion	88/329 (26,7)	NE [134,14; NE]	104/320 (32,5)	117,57 [88,43; NE]	0,51 [0,38; 0,68]	<,0001
Rollenfunktion	150/329 (45,6)	105,43 [96,29; 117,29]	145/320 (45,3)	78,29 [54,14; 96,14]	0,70 [0,55; 0,88]	0,0023
Emotionale Funktion	82/330 (24,8)	NE [136,43; NE]	80/320 (25,0)	147,00 [120,57; NE]	0,65 [0,48; 0,89]	0,0068
Kognitive Funktion	138/330 (41,8)	105,57 [96,43; 122,29]	99/320 (30,9)	135,00 [99,14; NE]	0,96 [0,74; 1,25]	0,7534
Soziale Funktion	128/330 (38,8)	120,14 [108,14; NE]	129/320 (40,3)	93,14 [66,43; 115,29]	0,63 [0,49; 0,81]	0,0003
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	132/330 (40,0)	114,29 [102,14; 153,29]	144/320 (45,0)	75,14 [57,29; 105,14]	0,60 [0,47; 0,76]	<,0001
<p>a: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>b: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>c: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Region („Westeuropa und Nordamerika“ vs. „Rest der Welt“) und MSKCC-Risikoscore („Günstig“ vs. „Intermediär“ vs. „Ungünstig“), mit „Behandlungsarm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population</p> <p>Eisai Inc. 2021a</p>						

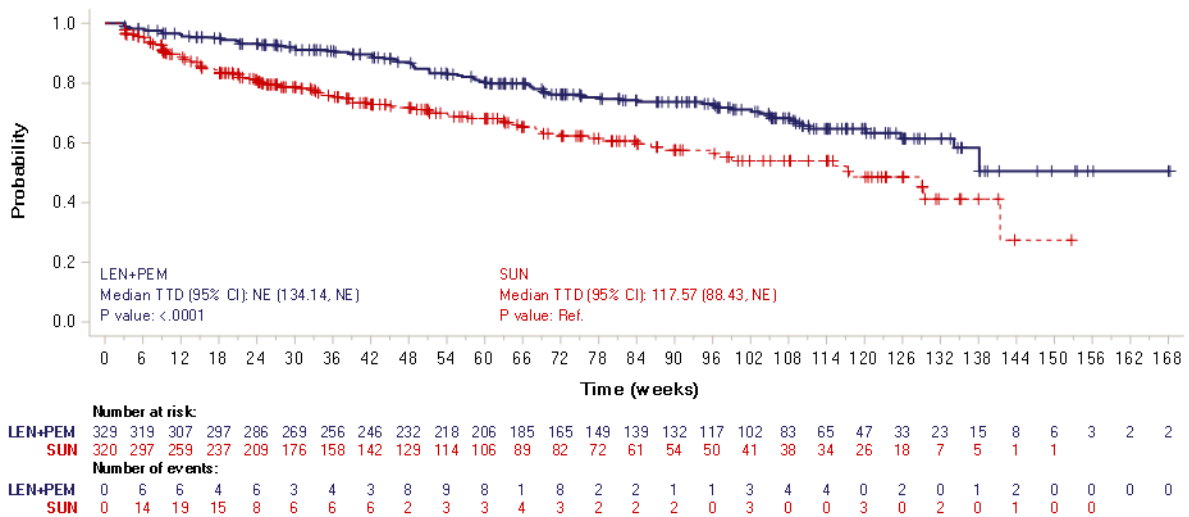


Abbildung 4-G6-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

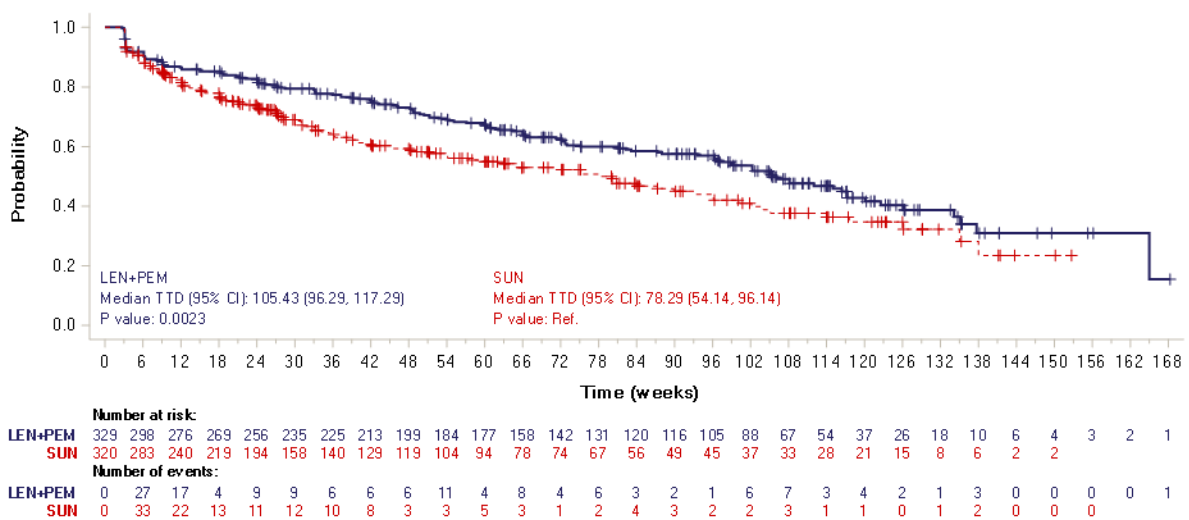


Abbildung 4-G6-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

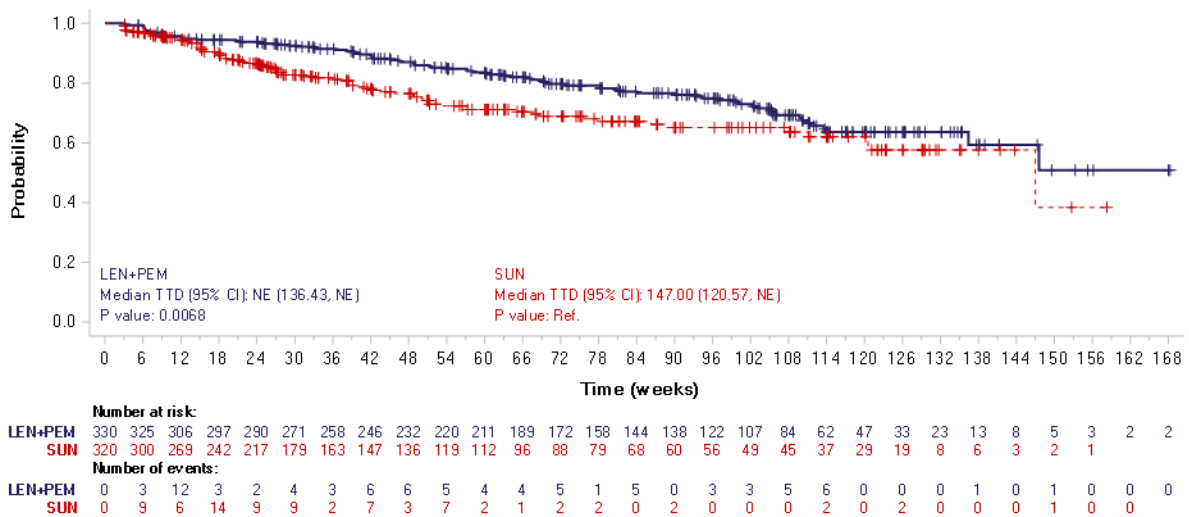


Abbildung 4-G6-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

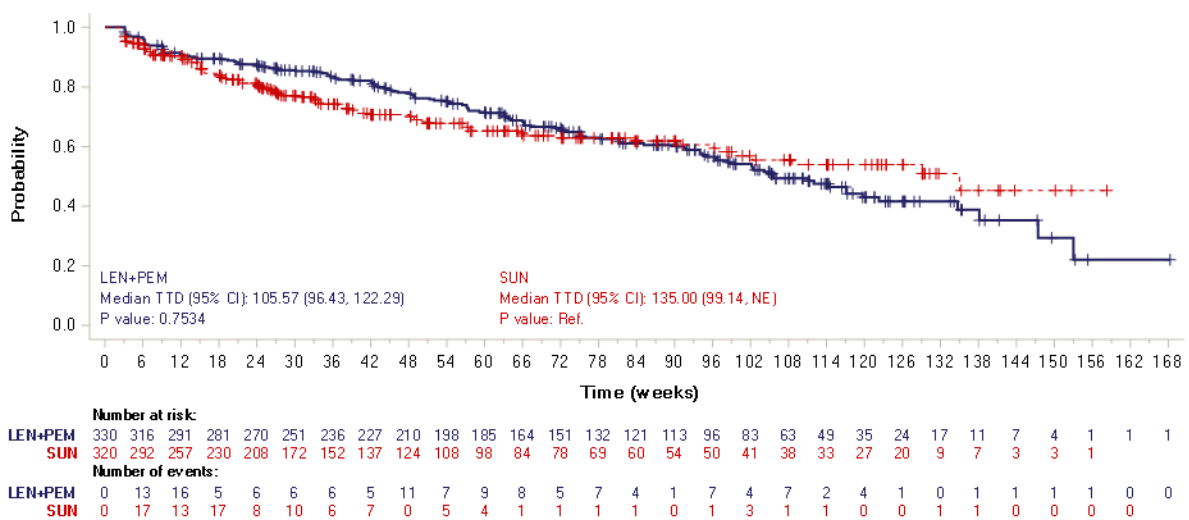


Abbildung 4-G6-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

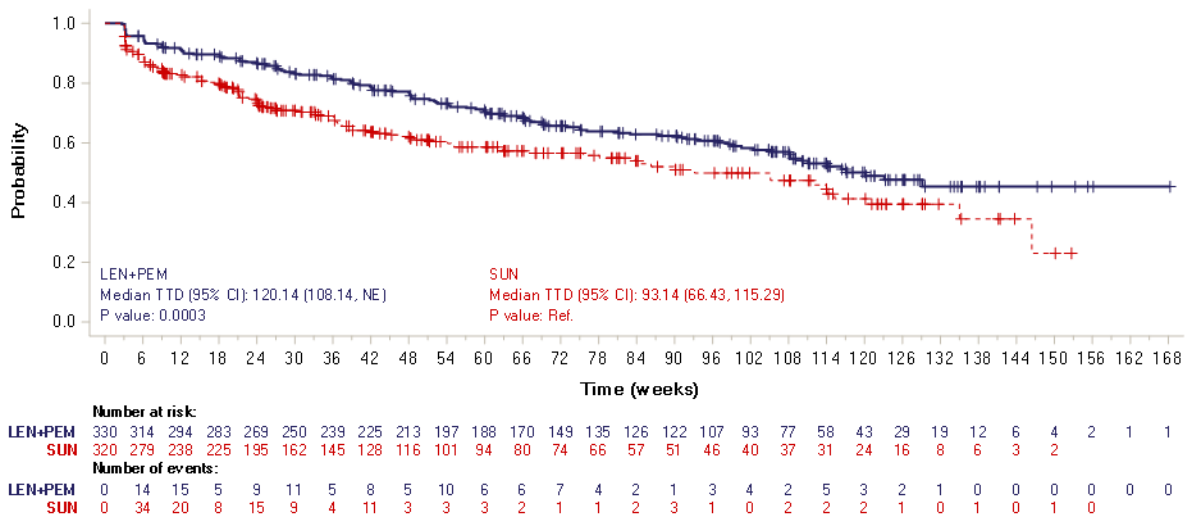


Abbildung 4-G6-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

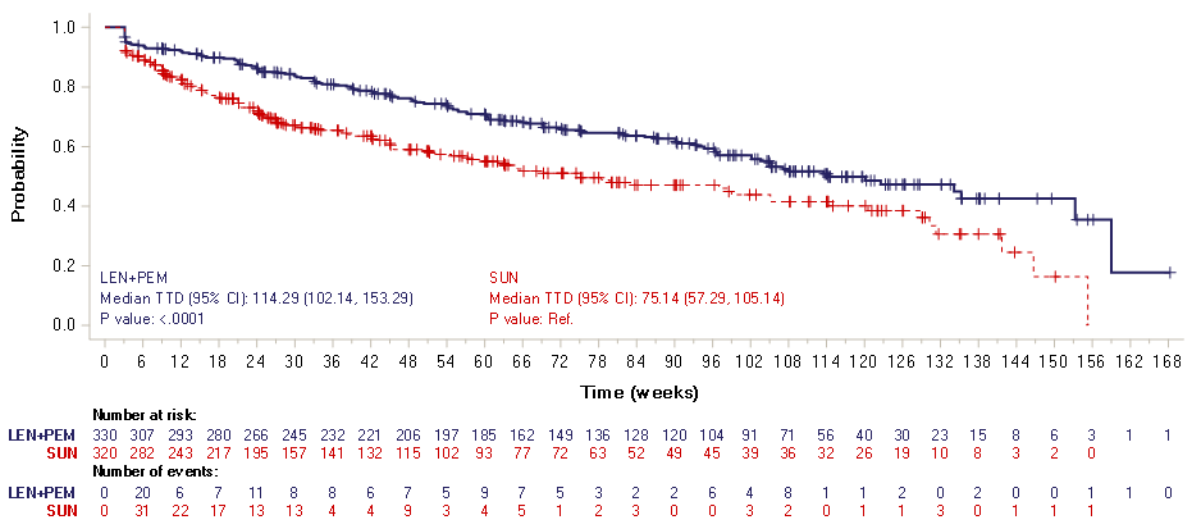


Abbildung 4-G6-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gegenüber Baseline aus RCT (Studie 307) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt:28.08.2020)

LEN+PEM=Lenvatinib + Pembrolizumab; SUN=Sunitinib

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); TTD: Time to deterioration

Quelle: Eisai Inc. 2021a

Anhang 4-G7: Listen der CSE / AEOSI nach Kategorie und PT in Studie 307

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lungdisease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated pneumonitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease	Yes
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytichypophysitis	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Basedow's disease, Thyrotoxic crisis, Immune-mediated hyperthyroidism	Yes
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes
Severe Skin Reactions Including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN): or	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap	Yes
Severe Skin (continued): If grade 3 or higher:	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus	Yes

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

Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis	Yes
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motoneuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse	Yes

CSE	Preferred Terms
Arterial Thromboembolic Events	<p>Acute aortic syndrome, Acute myocardial infarction, Amaurosis, Amaurosis fugax, Angioplasty, Aortic bypass, Aortic embolus, Aortic surgery, Aortic thrombosis, Aortogram abnormal, Arterectomy, Arterectomy with graft replacement, Arterial angioplasty, Arterial bypass occlusion, Arterial bypass operation, Arterial bypass thrombosis, Arterial graft, Arterial occlusive disease, Arterial stent insertion, Arterial therapeutic procedure, Arterial thrombosis, Arteriogram abnormal, Arteriogram carotid abnormal, Arteriotomy, Artificial blood vessel occlusion, Atherectomy, Atherosclerotic plaque rupture, Atrial appendage closure, Atrial appendage resection, Basal ganglia infarction, Basilar artery occlusion, Basilar artery thrombosis, Blindness transient, Brachiocephalic artery occlusion, Capsular warning syndrome, Cardiac ventricular thrombosis, Carotid angioplasty, Carotid arterial embolus, Carotid artery bypass, Carotid artery occlusion, Carotid artery stent insertion, Carotid artery thrombosis, Carotid endarterectomy, Catheter site thrombosis, Cerebellar artery occlusion, Cerebellar artery thrombosis, Cerebral artery embolism, Cerebral artery occlusion, Cerebral artery stent insertion, Cerebral artery thrombosis, Cerebral hypoperfusion, Cerebral infarction, Cerebral ischaemia, Cerebral microembolism, Cerebrovascular accident, Cerebrovascular insufficiency, Cerebrovascular stenosis, Coeliac artery occlusion, Coronary angioplasty, Coronary arterial stent insertion, Coronary artery bypass, Coronary artery embolism, Coronary artery occlusion, Coronary artery reocclusion, Coronary artery surgery, Coronary artery thrombosis, Coronary endarterectomy, Coronary revascularisation, Coronary vascular graft occlusion, Device related thrombosis, Diplegia, Embolia cutis medicamentosa, Embolism arterial, Endarterectomy, Femoral artery embolism, Hemiparesis, Hemiplegia, Hepatic artery embolism, Hepatic artery occlusion, Hepatic artery thrombosis, Hypothenar hammer syndrome, Iliac artery embolism, Iliac artery occlusion, Internal capsule infarction, Intra-aortic balloon placement, Intracardiac thrombus, Intraoperative cerebral artery occlusion, Ischaemic cerebral infarction, Ischaemic stroke, Lacunar infarction, Leriche syndrome, Mesenteric arterial occlusion, Mesenteric arteriosclerosis, Mesenteric artery embolism, Mesenteric artery stenosis, Mesenteric artery stent insertion, Mesenteric artery thrombosis, Monoparesis, Monoplegia, Myocardial infarction, Myocardial necrosis, Ophthalmic artery thrombosis, Papillary muscle infarction, Paraneoplastic thrombosis, Paraparesis, Paraplegia, Paresis, Penile artery occlusion, Percutaneous coronary intervention, Peripheral arterial occlusive disease, Peripheral arterial reocclusion, Peripheral artery angioplasty, Peripheral artery bypass, Peripheral artery occlusion, Peripheral artery stent insertion, Peripheral artery surgery, Peripheral artery thrombosis, Peripheral embolism, Peripheral endarterectomy, Popliteal artery entrapment syndrome, Post procedural myocardial infarction, Postinfarction angina, Precerebral artery occlusion, Precerebral artery thrombosis, Profundaplasty, Pulmonary artery occlusion, Pulmonary artery therapeutic procedure, Pulmonary artery thrombosis, Pulmonary endarterectomy, Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy, Renal artery angioplasty, Renal artery occlusion, Renal artery thrombosis, Renal embolism, Retinal artery embolism, Retinal artery occlusion, Retinal artery thrombosis, Silent myocardial infarction, Spinal artery embolism, Spinal artery thrombosis, Splenic artery thrombosis, Splenic embolism, Splenic infarction, Stroke in evolution, Subclavian artery embolism, Subclavian artery occlusion, Subclavian artery thrombosis, Thromboembolism, Thrombotic cerebral infarction, Thrombotic microangiopathy, Transient ischaemic attack, Truncus coeliacus thrombosis, Vascular pseudoaneurysm thrombosis, Vertebral artery occlusion, Vertebral artery thrombosis, Visual acuity reduced transiently</p>
Cardiac Dysfunction	<p>Acute left ventricular failure, Acute pulmonary oedema, Acute right ventricular failure, Atrial septal defect acquired, Biopsy heart abnormal, Cardiac</p>

	<p>amyloidosis, Cardiac asthma, Cardiac failure, Cardiac failure acute, Cardiac failure chronic, Cardiac failure congestive, Cardiac failure high output, Cardiac hypertrophy, Cardiac iron overload, Cardiac sarcoidosis, Cardiac septal hypertrophy, Cardiogenic shock, Cardiohepatic syndrome, Cardiomyopathy, Cardiomyopathy acute, Cardiomyopathy alcoholic, Cardiomyopathy neonatal, Cardiopulmonary failure, Cardiorenal syndrome, Cardiotoxicity, Chagas' cardiomyopathy, Chronic left ventricular failure, Chronic right ventricular failure, Congestive cardiomyopathy, Congestive hepatopathy, Cor pulmonale, Cor pulmonale acute, Cor pulmonale chronic, Diabetic cardiomyopathy, Echocardiogram abnormal, Ejection fraction abnormal, Ejection fraction decreased, Eosinophilic myocarditis, Giant cell myocarditis, Hepatogjugular reflux, HIV cardiomyopathy, Hypertrophic cardiomyopathy, Ischaemic cardiomyopathy, Left ventricular dysfunction, Left ventricular failure, Low cardiac output syndrome, Metabolic cardiomyopathy, Myocardial calcification, Myocardial fibrosis, Neonatal cardiac failure, Non-obstructive cardiomyopathy, Obesity cardiomyopathy, Obstructive shock, Peripartum cardiomyopathy, Pulmonary arterial wedge pressure increased, Pulmonary congestion, Pulmonary oedema, Pulmonary oedema neonatal, Radiation associated cardiac failure, Restrictive cardiomyopathy, Right ventricular dysfunction, Right ventricular ejection fraction decreased, Right ventricular failure, Stress cardiomyopathy, Tachycardia induced cardiomyopathy, Thyrotoxic cardiomyopathy, Toxic cardiomyopathy, Ventricular dysfunction, Ventricular failure, Ventricular hypokinesia, Ventricular septal defect acquired, Viral cardiomyopathy</p>
Fistula Formation	<p>Acquired tracheo-oesophageal fistula, Anal fistula, Anal fistula infection, Anal fistula repair, Anastomotic fistula, Anovulvar fistula, Aorto-bronchial fistula, Aortoenteric fistula, Aorto-oesophageal fistula, Arterioenteric fistula, Arteriovenous fistula, Arteriovenous fistula aneurysm, Arteriovenous fistula maturation failure, Arteriovenous fistula occlusion, Arteriovenous fistula operation, Arteriovenous fistula site complication, Arteriovenous fistula site infection, Arteriovenous fistula thrombosis, Atrio-oesophageal fistula, Biliary fistula, Biliary fistula repair, Biliary-bronchial fistula, Biliary-vascular fistula, Bladder fistula repair, Bone fistula, Bronchial fistula, Bronchial fistula repair, Bronchopleural fistula, Cerebrospinal fistula, Colon fistula repair, Colonic fistula, Congenital arteriovenous fistula, Congenital aural fistula, Congenital lip fistula, Dental fistula, Diverticular fistula, Dural arteriovenous fistula, Enterocolonic fistula, Enterocutaneous fistula, Enterovesical fistula, Female genital tract fistula, Fistula, Fistula discharge, Fistula inflammation, Fistula of small intestine, Fistula repair, Gallbladder fistula, Gallbladder fistula repair, Gastric fistula, Gastric fistula repair, Gastrointestinal fistula, Gastrointestinal fistula repair, Gastropleural fistula, Gastrosplenic fistula, Infected fistula, Intestinal fistula, Intestinal fistula infection, Intestinal fistula repair, Intrahepatic portal hepatic venous fistula, Jaw fistula, Labyrinthine fistula, Lacrimal fistula, Laryngeal fistula, Laryngeal fistula repair, Lymphatic fistula, Male genital tract fistula, Mammary fistula, Mammary fistula repair, Neovaginal fistula, Ocular fistula, Oesophageal fistula, Oesophageal fistula repair, Oesophageal-pulmonary fistula, Oesophagobronchial fistula, Oesophagomediastinal fistula, Oesophagopleural fistula, Oral cavity fistula, Oroantral fistula, Pancreatic fistula, Pancreatic fistula repair, Perineal fistula, Peritoneocutaneous fistula, Pharyngeal fistula, Pharyngeal fistula repair, Pleural fistula, Pleurocutaneous fistula, Post procedural fistula, Postauricular fistula, Pulmonary arteriovenous fistula, Pulmonary fistula, Rectal fistula repair, Rectoprostic fistula, Rectourethral fistula, Renal pelvis fistula, Salivary gland fistula, Thyroglossal fistula, Thyroglossal fistula excision, Tracheal fistula, Tracheal fistula repair, Tracheo-oesophageal fistula, Ureteric fistula, Urethral fistula, Urethroperineal fistula, Urinary fistula, Urogenital fistula, Urogenital fistula repair, Uterine fistula, Vaginal fistula, Vaginal fistula repair, Vesical fistula, Vesicocutaneous fistula</p>

GI Perforation	<p>Abdominal abscess, Abdominal hernia perforation, Abdominal wall abscess, Abscess intestinal, Anal abscess, Anastomotic ulcer perforation, Appendiceal abscess, Appendicitis perforated, Chemical peritonitis, Colonic abscess, Diverticular perforation, Douglas' abscess, Duodenal perforation, Duodenal ulcer perforation, Duodenal ulcer perforation, obstructive, Duodenal ulcer repair, Gastric perforation, Gastric ulcer perforation, Gastric ulcer perforation, obstructive, Gastrointestinal anastomotic leak, Gastrointestinal perforation, Gastrointestinal ulcer perforation, Ileal perforation, Ileal ulcer perforation, Inguinal hernia perforation, Intestinal perforation, Intestinal ulcer perforation, Jejunal perforation, Jejunal ulcer perforation, Large intestinal ulcer perforation, Large intestine perforation, Lower gastrointestinal perforation, Mesenteric abscess, Neonatal intestinal perforation, Oesophageal abscess, Oesophageal perforation, Oesophageal rupture, Oesophageal ulcer perforation, Peptic ulcer perforation, Peptic ulcer perforation, obstructive, Perforated peptic ulcer oversewing, Perforated ulcer, Perineal abscess, Perirectal abscess, Peritoneal abscess, Peritonitis, Peritonitis bacterial, Pneumoperitoneum, Pneumoretroperitoneum, Procedural intestinal perforation, Rectal abscess, Rectal perforation, Retroperitoneal abscess, Small intestinal perforation, Small intestinal ulcer perforation, Umbilical hernia perforation, Upper gastrointestinal perforation</p>
Hemorrhage	<p>Abdominal wall haematoma, Abdominal wall haemorrhage, Abnormal withdrawal bleeding, Achenbach syndrome, Acute haemorrhagic leukoencephalitis, Acute haemorrhagic ulcerative colitis, Administration site bruise, Administration site haematoma, Administration site haemorrhage, Adrenal haematoma, Adrenal haemorrhage, Anal fissure haemorrhage, Anal haemorrhage, Anal ulcer haemorrhage, Anastomotic haemorrhage, Anastomotic ulcer haemorrhage, Aneurysm ruptured, Angina bullosa haemorrhagica, Anorectal varices haemorrhage, Anticoagulant-related nephropathy, Aortic aneurysm rupture, Aortic dissection rupture, Aortic intramural haematoma, Aortic perforation, Aortic rupture, Aponeurosis contusion, Application site bruise, Application site haematoma, Application site haemorrhage, Application site purpura, Arterial haemorrhage, Arterial intramural haematoma, Arterial perforation, Arterial rupture, Arteriovenous fistula site haematoma, Arteriovenous fistula site haemorrhage, Arteriovenous graft site haematoma, Arteriovenous graft site haemorrhage, Astringent therapy, Atrial rupture, Auricular haematoma, Basal ganglia haematoma, Basal ganglia haemorrhage, Basilar artery perforation, Bladder tamponade, Bleeding varicose vein, Blood blister, Blood loss anaemia, Blood urine, Blood urine present, Bloody discharge, Bloody peritoneal effluent, Bone contusion, Bone marrow haemorrhage, Brain contusion, Brain stem haematoma, Brain stem haemorrhage, Brain stem microhaemorrhage, Breast haematoma, Breast haemorrhage, Broad ligament haematoma, Bronchial haemorrhage, Bronchial varices haemorrhage, Bullous haemorrhagic dermatosis, Bursal haematoma, Cardiac contusion, Carotid aneurysm rupture, Carotid artery perforation, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Catheter site haemorrhage, Central nervous system haemorrhage, Cephalhaematoma, Cerebellar haematoma, Cerebellar haemorrhage, Cerebellar microhaemorrhage, Cerebral aneurysm perforation, Cerebral aneurysm ruptured syphilitic, Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic, Cerebral artery perforation, Cerebral cyst haemorrhage, Cerebral haematoma, Cerebral haemorrhage, Cerebral haemorrhage foetal, Cerebral haemorrhage neonatal, Cerebral microhaemorrhage, Cervix haematoma uterine, Cervix haemorrhage uterine, Chest wall haematoma, Choroidal haematoma, Choroidal haemorrhage, Chronic gastrointestinal bleeding, Chronic pigmented purpura, Ciliary body haemorrhage, Coital bleeding, Colonic haematoma, Conjunctival haemorrhage, Contusion, Corneal bleeding, Cullen's sign, Cystitis haemorrhagic, Deep dissecting haematoma, Diarrhoea haemorrhagic, Disseminated intravascular coagulation, Diverticulitis intestinal haemorrhagic, Diverticulum intestinal</p>

<p>haemorrhagic, Duodenal ulcer haemorrhage, Duodenitis haemorrhagic, Dysfunctional uterine bleeding, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Encephalitis haemorrhagic, Enterocolitis haemorrhagic, Epidural haemorrhage, Epistaxis, Exsanguination, Extra-axial haemorrhage, Extradural haematoma, Extradural haematoma evacuation, Extravasation blood, Eye contusion, Eye haematoma, Eye haemorrhage, Eyelid bleeding, Eyelid contusion, Eyelid haematoma, Femoral artery perforation, Femoral vein perforation, Foetal-maternal haemorrhage, Fothergill sign positive, Gastric haemorrhage, Gastric ulcer haemorrhage, Gastric ulcer haemorrhage, obstructive, Gastric varices haemorrhage, Gastritis alcoholic haemorrhagic, Gastritis haemorrhagic, Gastroduodenal haemorrhage, Gastrointestinal haemorrhage, Gastrointestinal polyp haemorrhage, Gastrointestinal ulcer haemorrhage, Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic, Genital contusion, Genital haemorrhage, Gingival bleeding, Graft haemorrhage, Grey Turner's sign, Haemangioma rupture, Haemarthrosis, Haematemesis, Haematochezia, Haematocoele, Haematoma, Haematoma evacuation, Haematoma infection, Haematoma muscle, Haematosalpinx, Haematospermia, Haematotympanum, Haematuria, Haematuria traumatic, Haemobilia, Haemoperitoneum, Haemophilic arthropathy, Haemophilic pseudotumour, Haemoptysis, Haemorrhage, Haemorrhage coronary artery, Haemorrhage foetal, Haemorrhage in pregnancy, Haemorrhage intracranial, Haemorrhage neonatal, Haemorrhage subcutaneous, Haemorrhage subepidermal, Haemorrhage urinary tract, Haemorrhagic adrenal infarction, Haemorrhagic arteriovenous malformation, Haemorrhagic ascites, Haemorrhagic breast cyst, Haemorrhagic cerebral infarction, Haemorrhagic cyst, Haemorrhagic diathesis, Haemorrhagic disease of newborn, Haemorrhagic disorder, Haemorrhagic erosive gastritis, Haemorrhagic hepatic cyst, Haemorrhagic infarction, Haemorrhagic necrotic pancreatitis, Haemorrhagic ovarian cyst, Haemorrhagic stroke, Haemorrhagic thyroid cyst, Haemorrhagic transformation stroke, Haemorrhagic tumour necrosis, Haemorrhagic urticaria, Haemorrhagic vasculitis, Haemorrhoidal haemorrhage, Haemostasis, Haemothorax, Henoch-Schonlein purpura, Hepatic haematoma, Hepatic haemorrhage, Hereditary haemorrhagic telangiectasia, Hyperfibrinolysis, Hyphaema, Iliac artery perforation, Iliac artery rupture, Iliac vein perforation, Immune thrombocytopenia, Implant site bruising, Implant site haematoma, Implant site haemorrhage, Incision site haematoma, Incision site haemorrhage, Increased tendency to bruise, Induced abortion haemorrhage, Inferior vena cava perforation, Infusion site bruising, Infusion site haematoma, Infusion site haemorrhage, Injection site bruising, Injection site haematoma, Injection site haemorrhage, Instillation site bruise, Instillation site haematoma, Instillation site haemorrhage, Internal haemorrhage, Intestinal haematoma, Intestinal haemorrhage, Intestinal varices haemorrhage, Intra-abdominal haematoma, Intra-abdominal haemorrhage, Intracerebral haematoma evacuation, Intracranial haematoma, Intracranial tumour haemorrhage, Intraocular haematoma, Intrapartum haemorrhage, Intraventricular haemorrhage, Intraventricular haemorrhage neonatal, Iris haemorrhage, Joint microhaemorrhage, Kidney contusion, Lacrimal haemorrhage, Large intestinal haemorrhage, Large intestinal ulcer haemorrhage, Laryngeal haematoma, Laryngeal haemorrhage, Lip haematoma, Lip haemorrhage, Liver contusion, Lower gastrointestinal haemorrhage, Lower limb artery perforation, Lymph node haemorrhage, Mallory-Weiss syndrome, Mediastinal haematoma, Mediastinal haemorrhage, Medical device site bruise, Medical device site haematoma, Medical device site haemorrhage, Melaena, Melaena neonatal, Meningorrhagia, Menorrhagia, Mesenteric haematoma, Mesenteric haemorrhage, Metrorrhagia, Mouth haemorrhage, Mucocutaneous haemorrhage, Mucosal haemorrhage, Muscle contusion, Muscle haemorrhage, Myocardial haemorrhage, Myocardial rupture, Naevus haemorrhage, Nail bed bleeding, Nasal septum haematoma, Neonatal gastrointestinal haemorrhage, Nephritis haemorrhagic, Nipple exudate bloody, Ocular retrobulbar haemorrhage, Oesophageal haemorrhage,</p>

	<p>Oesophageal intramural haematoma, Oesophageal ulcer haemorrhage, Oesophageal varices haemorrhage, Oesophagitis haemorrhagic, Optic disc haemorrhage, Optic nerve sheath haemorrhage, Oral blood blister, Oral contusion, Oral mucosa haematoma, Oral purpura, Orbital haematoma, Orbital haemorrhage, Osteorrhagia, Ovarian haematoma, Ovarian haemorrhage, Palpable purpura, Pancreatic haemorrhage, Pancreatic pseudocyst haemorrhage, Pancreatitis haemorrhagic, Papillary muscle haemorrhage, Paranasal sinus haematoma, Paranasal sinus haemorrhage, Parathyroid haemorrhage, Parotid gland haemorrhage, Pelvic haematoma, Pelvic haematoma obstetric, Pelvic haemorrhage, Penile contusion, Penile haematoma, Penile haemorrhage, Peptic ulcer haemorrhage, Pericardial haemorrhage, Perineal haematoma, Periorbital haematoma, Periorbital haemorrhage, Periosteal haematoma, Peripartum haemorrhage, Peripheral artery aneurysm rupture, Peripheral artery haematoma, Peritoneal haematoma, Periventricular haemorrhage neonatal, Petechiae, Pharyngeal contusion, Pharyngeal haematoma, Pharyngeal haemorrhage, Pituitary apoplexy, Pituitary haemorrhage, Placenta praevia haemorrhage, Polymenorrhagia, Post abortion haemorrhage, Post procedural contusion, Post procedural haematoma, Post procedural haematuria, Post procedural haemorrhage, Post transfusion purpura, Postmenopausal haemorrhage, Postpartum haemorrhage, Post-traumatic punctate intraepidermal haemorrhage, Premature separation of placenta, Procedural haemorrhage, Proctitis haemorrhagic, Prostatic haemorrhage, Pulmonary alveolar haemorrhage, Pulmonary contusion, Pulmonary haematoma, Pulmonary haemorrhage, Pulmonary haemorrhage neonatal, Puncture site bruise, Puncture site haematoma, Puncture site haemorrhage, Purpura, Purpura fulminans, Purpura neonatal, Purpura non-thrombocytopenic, Purpura senile, Putamen haemorrhage, Radiation associated haemorrhage, Rectal haemorrhage, Rectal ulcer haemorrhage, Renal artery perforation, Renal cyst haemorrhage, Renal haematoma, Renal haemorrhage, Respiratory tract haemorrhage, Respiratory tract haemorrhage neonatal, Retinal aneurysm rupture, Retinal haemorrhage, Retinopathy haemorrhagic, Retroperitoneal haematoma, Retroperitoneal haemorrhage, Retroplacental haematoma, Ruptured cerebral aneurysm, Scleral haemorrhage, Scrotal haematocoele, Scrotal haematoma, Scrotal haemorrhage, Shock haemorrhagic, Skin haemorrhage, Skin neoplasm bleeding, Skin ulcer haemorrhage, Small intestinal haemorrhage, Small intestinal ulcer haemorrhage, Soft tissue haemorrhage, Spermatic cord haemorrhage, Spinal cord haematoma, Spinal cord haemorrhage, Spinal epidural haematoma, Spinal epidural haemorrhage, Spinal subarachnoid haemorrhage, Spinal subdural haematoma, Spinal subdural haemorrhage, Spleen contusion, Splenic artery perforation, Splenic haematoma, Splenic haemorrhage, Splenic varices haemorrhage, Splinter haemorrhages, Spontaneous haematoma, Spontaneous haemorrhage, Stoma site haemorrhage, Stomatitis haemorrhagic, Subarachnoid haematoma, Subarachnoid haemorrhage, Subarachnoid haemorrhage neonatal, Subcapsular hepatic haematoma, Subcapsular renal haematoma, Subcapsular splenic haematoma, Subchorionic haematoma, Subchorionic haemorrhage, Subclavian artery perforation, Subclavian vein perforation, Subcutaneous haematoma, Subdural haematoma, Subdural haematoma evacuation, Subdural haemorrhage, Subdural haemorrhage neonatal, Subendocardial haemorrhage, Subgaleal haematoma, Subgaleal haemorrhage, Subretinal haematoma, Superior vena cava perforation, Testicular haemorrhage, Thalamus haemorrhage, Third stage postpartum haemorrhage, Thoracic haemorrhage, Thrombocytopenic purpura, Thrombotic thrombocytopenic purpura, Thyroid haemorrhage, Tongue haematoma, Tongue haemorrhage, Tonsillar haemorrhage, Tooth pulp haemorrhage, Tooth socket haemorrhage, Tracheal haemorrhage, Traumatic haematoma, Traumatic haemorrhage, Traumatic haemothorax, Traumatic intracranial haematoma, Traumatic intracranial haemorrhage, Tumour haemorrhage, Ulcer haemorrhage, Umbilical cord haemorrhage, Umbilical haematoma, Umbilical haemorrhage, Upper gastrointestinal haemorrhage, Ureteric haemorrhage, Urethral</p>
--	--

	<p>haemorrhage, Urinary bladder haematoma, Urinary bladder haemorrhage, Urogenital haemorrhage, Uterine haematoma, Uterine haemorrhage, Vaccination site bruising, Vaccination site haematoma, Vaccination site haemorrhage, Vaginal haematoma, Vaginal haemorrhage, Varicose vein ruptured, Vascular access site bruising, Vascular access site haematoma, Vascular access site haemorrhage, Vascular access site rupture, Vascular anastomotic haemorrhage, Vascular graft haemorrhage, Vascular pseudoaneurysm ruptured, Vascular purpura, Vascular rupture, Vein rupture, Venous haemorrhage, Venous perforation, Ventricle rupture, Vertebral artery perforation, Vessel puncture site bruise, Vessel puncture site haematoma, Vessel puncture site haemorrhage, Vitreous haematoma, Vitreous haemorrhage, Vulval haematoma, Vulval haematoma evacuation, Vulval haemorrhage, Withdrawal bleed, Wound haematoma, Wound haemorrhage</p>
Hepatotoxicity	<p>Acquired antithrombin III deficiency, Acquired factor IX deficiency, Acquired factor VIII deficiency, Acquired factor XI deficiency, Acquired hepatocerebral degeneration, Acquired protein S deficiency, Acute graft versus host disease in liver, Acute hepatic failure, Acute on chronic liver failure, Acute yellow liver atrophy, Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Allergic hepatitis, Alloimmune hepatitis, Ammonia abnormal, Ammonia increased, Anti factor X activity abnormal, Anti factor X activity decreased, Anti factor X activity increased, Antithrombin III decreased, Ascites, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, AST/ALT ratio abnormal, Asterixis, Autoimmune hepatitis, Bacterascites, Benign hepatic neoplasm, Benign hepatobiliary neoplasm, Bile output abnormal, Bile output decreased, Biliary ascites, Biliary cirrhosis, Biliary fibrosis, Bilirubin conjugated abnormal, Bilirubin conjugated increased, Bilirubin excretion disorder, Bilirubin urine present, Biopsy liver abnormal, Blood bilirubin abnormal, Blood bilirubin increased, Blood bilirubin unconjugated increased, Blood fibrinogen abnormal, Blood fibrinogen decreased, Blood thrombin abnormal, Blood thrombin decreased, Blood thromboplastin abnormal, Blood thromboplastin decreased, Bromosulphthalein test abnormal, Child-Pugh-Turcotte score abnormal, Child-Pugh-Turcotte score increased, Cholaemia, Cholangiosarcoma, Cholestasis, Cholestatic liver injury, Cholestatic pruritus, Chronic graft versus host disease in liver, Chronic hepatic failure, Chronic hepatitis, Coagulation factor decreased, Coagulation factor IX level abnormal, Coagulation factor IX level decreased, Coagulation factor V level abnormal, Coagulation factor V level decreased, Coagulation factor VII level abnormal, Coagulation factor VII level decreased, Coagulation factor X level abnormal, Coagulation factor X level decreased, Coma hepatic, Computerised tomogram liver abnormal, Cryptogenic cirrhosis, Diabetic hepatopathy, Drug-induced liver injury, Duodenal varices, Encephalopathy, Focal nodular hyperplasia, Foetor hepaticus, Galactose elimination capacity test abnormal, Galactose elimination capacity test decreased, Gallbladder varices, Gamma-glutamyltransferase abnormal, Gamma-glutamyltransferase increased, Gastric variceal injection, Gastric variceal ligation, Gastric varices, Gastroesophageal variceal haemorrhage prophylaxis, Graft versus host disease in liver, Guanase increased, Haemangioma of liver, Hepaplastin abnormal, Hepaplastin decreased, Hepatectomy, Hepatic adenoma, Hepatic angiosarcoma, Hepatic artery flow decreased, Hepatic atrophy, Hepatic calcification, Hepatic cancer, Hepatic cancer metastatic, Hepatic cancer recurrent, Hepatic cancer stage I, Hepatic cancer stage II, Hepatic cancer stage III, Hepatic cancer stage IV, Hepatic cirrhosis, Hepatic cyst, Hepatic cyst ruptured, Hepatic encephalopathy, Hepatic encephalopathy prophylaxis, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme decreased, Hepatic enzyme increased, Hepatic failure, Hepatic fibrosis, Hepatic function abnormal, Hepatic haemangioma rupture, Hepatic hamartoma, Hepatic hydrothorax, Hepatic hypertrophy, Hepatic infiltration eosinophilic, Hepatic lesion, Hepatic mass, Hepatic necrosis, Hepatic neoplasm, Hepatic pain, Hepatic</p>

	<p>sequestration, Hepatic steato-fibrosis, Hepatic steatosis, Hepatic vascular resistance increased, Hepatic venous pressure gradient abnormal, Hepatic venous pressure gradient increased, Hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis cholestatic, Hepatitis chronic active, Hepatitis chronic persistent, Hepatitis fulminant, Hepatitis toxic, Hepatobiliary cancer, Hepatobiliary cancer in situ, Hepatobiliary cyst, Hepatobiliary disease, Hepatobiliary neoplasm, Hepatobiliary scan abnormal, Hepatoblastoma, Hepatoblastoma recurrent, Hepatocellular carcinoma, Hepatocellular foamy cell syndrome, Hepatocellular injury, Hepatomegaly, Hepatopulmonary syndrome, Hepatorenal failure, Hepatorenal syndrome, Hepatosplenomegaly, Hepatototoxicity, Hyperammonaemia, Hyperbilirubinaemia, Hypercholia, Hypertransaminaemia, Hypocoagulable state, Hypofibrinogenaemia, Hypoprothrombinaemia, Hypothrombinaemia, Hypothromboplastinaemia, Icterus index increased, Immune-mediated cholangitis, Immune-mediated hepatic disorder, Immune-mediated hepatitis, International normalised ratio abnormal, International normalised ratio increased, Intestinal varices, Ischaemic hepatitis, Jaundice, Jaundice cholestatic, Jaundice hepatocellular, Kayser-Fleischer ring, Liver carcinoma ruptured, Liver dialysis, Liver disorder, Liver function test abnormal, Liver function test decreased, Liver function test increased, Liver induration, Liver injury, Liver operation, Liver palpable, Liver scan abnormal, Liver tenderness, Liver transplant, Lupoid hepatic cirrhosis, Lupus hepatitis, Magnetic resonance imaging liver abnormal, Magnetic resonance proton density fat fraction measurement, Metabolic encephalopathy, Minimal hepatic encephalopathy, Mitochondrial aspartate aminotransferase increased, Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma, Mixed liver injury, Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine, Nodular regenerative hyperplasia, Nonalcoholic fatty liver disease, Non-alcoholic steatohepatitis, Non-cirrhotic portal hypertension, Ocular icterus, Oedema due to hepatic disease, Parenteral nutrition associated liver disease, Perihepatic discomfort, Peripancreatic varices, Portal fibrosis, Portal hypertension, Portal hypertensive colopathy, Portal hypertensive enteropathy, Portal hypertensive gastropathy, Portal vein cavernous transformation, Portal vein dilatation, Portopulmonary hypertension, Primary biliary cholangitis, Protein C decreased, Protein S abnormal, Protein S decreased, Prothrombin level abnormal, Prothrombin level decreased, Prothrombin time abnormal, Prothrombin time prolonged, Prothrombin time ratio abnormal, Prothrombin time ratio increased, Radiation hepatitis, Regenerative siderotic hepatic nodule, Renal and liver transplant, Retrograde portal vein flow, Reye's syndrome, Reynold's syndrome, Splenic varices, Steatohepatitis, Subacute hepatic failure, Sugiura procedure, Thrombin time abnormal, Thrombin time prolonged, Total bile acids increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased, Ultrasound liver abnormal, Urine bilirubin increased, Varices oesophageal, Varicose veins of abdominal wall, White nipple sign, X-ray hepatobiliary abnormal</p>
Hypertension	<p>Accelerated hypertension, Blood pressure ambulatory increased, Blood pressure diastolic increased, Blood pressure inadequately controlled, Blood pressure increased, Blood pressure management, Blood pressure orthostatic increased, Blood pressure systolic increased, Catecholamine crisis, Dialysis induced hypertension, Diastolic hypertension, Eclampsia, Endocrine hypertension, Essential hypertension, Gestational hypertension, HELLP syndrome, Hyperaldosteronism, Hypertension, Hypertension neonatal, Hypertensive angiopathy, Hypertensive cardiomegaly, Hypertensive cardiomyopathy, Hypertensive cerebrovascular disease, Hypertensive crisis, Hypertensive emergency, Hypertensive encephalopathy, Hypertensive end-organ damage, Hypertensive heart disease, Hypertensive nephropathy, Hypertensive urgency, Labile hypertension, Malignant hypertension, Malignant hypertensive heart disease, Malignant renal hypertension, Maternal hypertension affecting foetus, Mean arterial pressure increased, Metabolic syndrome, Neurogenic hypertension, Orthostatic hypertension, Page kidney, Postoperative hypertension, Pre-</p>

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

	eclampsia, Prehypertension, Procedural hypertension, Renal hypertension, Renal sympathetic nerve ablation, Renovascular hypertension, Retinopathy hypertensive, Secondary aldosteronism, Secondary hypertension, Supine hypertension, Systolic hypertension, Withdrawal hypertension
Hypocalcemia	Blood calcium decreased, Calcium deficiency, Hypocalcaemia, Hypocalcaemic seizure
Hypothyroidism	Autoimmune hypothyroidism, Blood thyroid stimulating hormone abnormal, Blood thyroid stimulating hormone increased, Congenital hypothyroidism, Generalised resistance to thyroid hormone, Hypothyroidic goitre, Hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism, Myxoedema, Myxoedema coma, Post procedural hypothyroidism, Primary hypothyroidism, Secondary hypothyroidism, Tertiary hypothyroidism, Thyroid atrophy, Thyroid stimulating hormone deficiency, Transient hypothyroxinaemia of prematurity
Palmar-plantar Erythrodysesthesia Syndrome	Palmar erythema, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Plantar erythema, Rash erythematous, Skin reaction
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome	Posterior reversible encephalopathy syndrome, Vascular encephalopathy
Proteinuria	Albumin globulin ratio increased, Albumin urine present, Albuminuria, Bence Jones protein urine present, Bence Jones proteinuria, Beta 2 microglobulin urine increased, Globulinuria, Microalbuminuria, Myoglobinuria, Nephrotic syndrome, Orthostatic proteinuria, Protein urine, Protein urine present, Proteinuria, Urine albumin/creatinine ratio increased, Urine protein/creatinine ratio abnormal, Urine protein/creatinine ratio increased
QT Prolongation	Electrocardiogram QT interval abnormal, Electrocardiogram QT prolonged, Long QT syndrome, Long QT syndrome congenital, Torsade de pointes, Ventricular tachycardia
Renal Events	Acute kidney injury, Acute phosphate nephropathy, Anuria, Azotaemia, Blood creatinine abnormal, Blood creatinine increased, Blood urea abnormal, Blood urea increased, Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased, Continuous haemodiafiltration, Creatinine renal clearance abnormal, Creatinine renal clearance decreased, Creatinine urine abnormal, Creatinine urine decreased, Crystal nephropathy, Dialysis, Foetal renal impairment, Fractional excretion of sodium, Glomerular filtration rate abnormal, Glomerular filtration rate decreased, Glomerular vascular disorder, Haemodialysis, Haemofiltration, Hypercreatininaemia, Hyponatriuria, Intradialytic parenteral nutrition, Ischaemic nephropathy, Kidney injury molecule-1, Neonatal anuria, Nephritis, Nephroangiosclerosis, Nephropathy toxic, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin increased, Oedema due to renal disease, Oliguria, Peritoneal dialysis, Prerenal failure, Renal aneurysm, Renal arteriosclerosis, Renal arteritis, Renal artery arteriosclerosis, Renal artery dissection, Renal artery fibromuscular dysplasia, Renal artery hyperplasia, Renal artery restenosis, Renal artery stenosis, Renal failure, Renal failure neonatal, Renal function test abnormal, Renal impairment, Renal impairment neonatal, Renal infarct, Renal ischaemia, Renal pseudoaneurysm, Renal transplant, Renal tubular disorder, Renal tubular dysfunction, Renal tubular injury, Renal tubular necrosis, Renal vascular thrombosis, Renal vasculitis, Renal vein compression, Renal vein embolism, Renal vein occlusion, Renal vein stenosis, Renal vein thrombosis, Renal vein varices, Renal vessel disorder, Subacute kidney injury, Tubulointerstitial nephritis, Urea renal clearance decreased, Urine output decreased