



IQWiG-Berichte – Nr. 1111

**Baloxavir marboxil
(Postexpositionsprophylaxe der
Influenza) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-22
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Baloxavir marboxil (Postexpositionsprophylaxe der Influenza) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-22

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Leif Erik Walther, HNO-Gemeinschaftspraxis Main-Taunus-Zentrum, 65843 Sulzbach (Taunus)

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Baloxavir, Influenza, Postexpositionsprophylaxe, Nutzenbewertung

Keywords: Baloxavir, Influenza – Human, Post-Exposure Prophylaxis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Eingeschlossene Studien	9
2.3.3 Studiencharakteristika	10
2.3.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.3.4.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	17
2.3.4.2 Verzerrungspotenzial	19
2.3.4.3 Ergebnisse	20
2.3.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	22
2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
2.3.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
2.3.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	24
2.4 Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	25
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	25
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	26
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	27
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	27
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	27

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	31
3.2.1	Behandlungsdauer	32
3.2.2	Verbrauch	32
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	33
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	33
3.2.6	Versorgungsanteile	33
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	34
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	34
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	35
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	40
Anhang A	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	44
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil	3
Tabelle 3: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	12
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	15
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	16
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	20
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	21
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baloxavir marboxil vs. Placebo	24
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	25
Tabelle 15: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 16: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	36
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	44
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	45
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARE	akute respiratorische Erkrankungen
C ₂₄	Plasmakonzentration nach 24 Stunden
C ₂₄₀	Plasmakonzentration nach 240 Stunden
C ₇₂	Plasmakonzentration nach 72 Stunden
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PEP	Postexpositionsprophylaxe
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R ₀	Basisreproduktionszahl
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R _{eff}	effektive Reproduktionszahl
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baloxavir marboxil gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.02.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baloxavir marboxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.02.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angewendet zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) einer Influenza bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Von der Bezeichnung Patientinnen und Patienten sind alle Personen mit Influenzaexposition umfasst. Nachfolgend wird der Begriff Personen verwendet.

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen
- Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a und b in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU für die Fragestellung 1. Für die Fragestellung 2 beschreibt der pU keine Einschlusskriterien.

Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Studienpool und Studiencharakteristika

Die Studie BLOCKSTONE ist eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Placebo, die ausschließlich mit Personen asiatischer Abstammung durchgeführt wurde.

In der Studie wurden ausschließlich Erwachsene und Kinder untersucht, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer an Influenza erkrankten Patientin bzw. Patienten (im Folgenden Index-Patientin oder Index-Patient genannt) hatten. Alle Index-Patientinnen und Index-Patienten erhielten nach Studieneinschluss eine antivirale Therapie. Die in der Studie BLOCKSTONE untersuchten Personen waren diejenigen, die Kontakt zu den Index-Patientinnen oder den Index-Patienten hatten und somit mit dem Influenzavirus exponiert waren. Die Personen lebten seit mindestens 48 Stunden vor der Einverständniserklärung mit der Index-Patientin oder dem Index-Patienten in einem Haushalt zusammen. Bei Studieneinschluss durften keine Influenzasymptome wie z. B. Fieber oder Husten bestehen. In den Interventionsarm wurden 375 und in den Vergleichsarm 377 Personen randomisiert.

Für Fragestellung 1 ist entsprechend der Zulassung ausschließlich die Teilpopulation ≥ 12 Jahre und ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen relevant. Insgesamt entsprechen 549 Personen der relevanten Teilpopulation, davon 275 Personen im Interventionsarm und 274 Personen im Vergleichsarm.

Baloxavir marboxil wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht. Die Personen im Vergleichsarm erhielten entsprechend Placebo. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie BLOCKSTONE hinreichend umgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist eine symptomatische Influenza (Fieber und respiratorisches Symptom), die mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) bestätigt wurde. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BLOCKSTONE als niedrig eingestuft. Ebenfalls wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle in der Dossierbewertung herangezogenen Endpunkte als niedrig eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie BLOCKSTONE trat kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Influenzainfektion

Für den Endpunkt symptomatische Influenzainfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Baloxavir marboxil gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie BLOCKSTONE keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Der pU legt für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich für Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen ausschließlich ein positiver Effekt beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt symptomatische Influenzainfektion.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil.

Tabelle 3: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
c. In der Studie BLOCKSTONE erhielten alle Index-Patientinnen und -Patienten eine antivirale Therapie. Für die Situation in der Index-Patientinnen und -Patienten keine antivirale Therapie erhalten, liegen keine Daten vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angewendet zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) einer Influenza bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Von der Bezeichnung Patientinnen und Patienten sind alle Personen mit Influenzaexposition umfasst. Nachfolgend wird daher der Begriff Personen verwendet.

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen
- Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a und b in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU für die Fragestellung 1. Für die Fragestellung 2 beschreibt der pU keine Einschlusskriterien.

2.3 Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baloxavir marboxil (Stand zum 22.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 23.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
1719T0834 (BLOCKSTONE ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [3,4]	ja [5]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil besteht aus der RCT 1719T0834 (nachfolgend als Studie BLOCKSTONE bezeichnet). Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3.3 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BLOCKSTONE	RCT, doppelblind, parallel	Personen, die ≥ 48 Stunden im Haushalt mit einer Index-Patientin oder einem Index-Patienten ^b wohnten <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Influenzainfektion^c gemäß Einschätzung der Prüfarztin/des Prüfarztes ▪ Studieneinschluss innerhalb von 24 Stunden nach Einschluss der Index-Patientinnen und -Patienten 	Baloxavir marboxil (N = 375) Placebo (N = 377) davon relevante Teilpopulation ^d : Baloxavir marboxil (n = 275) Placebo (n = 274)	Screening: am Tag der Randomisierung Behandlung: 1 Tag Beobachtung: 14 Tage ^e	52 Zentren in Japan 11/2018–03/2019	primär: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens 1 respiratorischen Symptom sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Für die Index-Patientinnen und -Patienten gelten folgende Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ positiver Influenzaschnelltest basierend auf Nasopharynx- oder Rachenabstrich ▫ Einwilligung zur Studienteilnahme innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome (definiert als Anstieg der Körpertemperatur auf $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) ▫ Einnahme eines beliebigen Anti-Influenza-Medikaments (inklusive Baloxavir marboxil) nach Einwilligung zur Studienteilnahme <p>c. definiert als: axillare Körpertemperatur $< 37,0^{\circ}\text{C}$ + keine influenzaähnlichen Symptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion oder Ausfluss, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) am Tag der Voruntersuchung; Personen mit vorangegangener Influenzaerkrankung in der Influenzasaison 2018/2019 waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen</p> <p>d. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne folgende Risiken für influenzabedingte Komplikationen (nach CDC-Kriterien): Alter ≥ 65 Jahre, Schwangerschaft oder innerhalb von 2 Wochen nach der Entbindung, Bewohner einer Langzeitpflegeeinrichtung, indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas, chronische respiratorische Erkrankung inklusive COPD, zystischer Fibrose und Asthma bronchiale, neurologische Erkrankungen (z. B. Epilepsie, Schlaganfall) und neurologische Entwicklungsstörungen, Herzerkrankungen, Blutkrankheiten, endokrine Erkrankungen inklusive Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, metabolische Störungen, geschwächtes Immunsystem (inklusive als Folge einer immunsuppressiven Therapie, Krebs, einer HIV-Infektion), BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, Patientinnen und Patienten < 19 Jahren mit Acetylsalicylsäure-Langzeiteinnahme</p> <p>e. Wirksamkeitsendpunkte wurden 10 Tage nachbeobachtet. Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden 14 Tage nachbeobachtet. Alle UEs wurden bis zum Abklingen oder bis zu einem stabilen bzw. chronischen Zustand beobachtet, längstens jedoch bis zu 28 Tage nach Einnahme der Studienmedikation. Behandlungsbezogene SUEs oder Leberfunktionsstörungen wurden bis zum Abklingen oder bis zu einem stabilen bzw. chronischen Zustand beobachtet.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
BLOCKSTONE	Baloxavir marboxil oral an Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg oral bei < 80 kg Körpergewicht ▪ 80 mg oral bei ≥ 80 kg Körpergewicht 	Placebo oral an Tag 1
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Baloxavir marboxil, Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir oder Amantadin innerhalb 30 Tage vor der Voruntersuchung (einschließlich zur Prophylaxe) ▪ Behandlung einer Begleiterkrankung zur systemischen oder nasalen Anwendung (Antipyretika oder Analgetika, Kortikosteroide, Immunsuppressiva) ▪ Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der Voruntersuchung 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antipyretika oder Analgetika^a ▪ Medikamente gegen Influenza (einschließlich pflanzliche Mittel)^a ▪ Kortikosteroide ▪ Immunsuppressiva ▪ Influenzaimpfstoffe ▪ Prüfpräparate 		
a. Die Verwendung von Influenzamedikamenten und Antipyretika / Analgetika war erlaubt, wenn eine Influenza diagnostiziert wurde, influenzaähnliche Symptome oder UEs auftraten und die Prüferin bzw. der Prüfer die Einnahme als notwendig einschätzte.		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie BLOCKSTONE ist eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Placebo, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde.

In der Studie wurden ausschließlich Erwachsene und Kinder untersucht, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer an Influenza erkrankten Patientin bzw. einem an Influenza erkrankten Patienten (im Folgenden Index-Patientin oder Index-Patient genannt) hatten. Die Index-Patientin oder der Index-Patient musste per Schnelltest positiv auf das Influenzavirus getestet worden sein. Die Symptome, definiert als erstmaliger Anstieg der Körpertemperatur auf $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, durften höchstens 48 Stunden vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung begonnen haben. Nach Studieneinschluss erhielten die Index-Patientinnen und -Patienten eine antivirale Therapie. Außerdem musste die Index-Patientin oder der Index-Patient die 1. Person des jeweiligen Haushalts mit einer Influenzainfektion in der Influenzasaison 2018/2019 sein. Insgesamt wurden 545 Index-Patientinnen und -Patienten in die Studie BLOCKSTONE eingeschlossen. Rund 90 % der Index-Patientinnen und -Patienten waren jünger als 20 Jahre.

Die in der Studie BLOCKSTONE untersuchten Personen waren diejenigen, die Kontakt zu den Index-Patientinnen oder den Index-Patienten hatten und somit mit dem Influenzavirus exponiert waren. Die Personen lebten seit mindestens 48 Stunden vor der Einverständniserklärung mit der Index-Patientin oder dem Index-Patienten in einem Haushalt zusammen. Bei Studieneinschluss durften keine Influenzasymptome wie z. B. Fieber oder

Husten bestehen. Die Einverständniserklärung der untersuchten Personen musste innerhalb von 24 Stunden nach Abgabe der Einverständniserklärung der Index-Patientinnen und -Patienten erfolgt sein. Darüber hinaus mussten die untersuchten Personen bis mindestens Tag 10 der Studie mit den Index-Patientinnen und -Patienten zusammenleben.

In der Studie BLOCKSTONE wurden die Personen den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Die Stratifizierungsfaktoren waren hierbei Zeit vom Beginn der Influenzavirusinfektion der Index-Patientin oder des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person (< 24 Stunden, ≥ 24 Stunden), Behandlung der Index-Patientin oder des Index-Patienten (Baloxavir marboxil, anderes Medikament) und Alter der Personen (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre). In den Interventionsarm wurden 375 und in den Vergleichsarm 377 Personen randomisiert.

Baloxavir marboxil wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht [6]. Die Personen im Vergleichsarm erhielten entsprechend Placebo.

Die Nachbeobachtung für Wirksamkeitsendpunkte betrug 10 Tage. Dies wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als ausreichend lang eingeschätzt, da die Infektiosität im Mittel bei 4 bis 5 Tagen nach Symptombeginn und die Inkubationszeit durchschnittlich bei 1 bis 2 Tagen liegt [7]. Daher wird davon ausgegangen, dass bei einer Ansteckung im gewählten Beobachtungszeitraum eine Influenzainfektion bei den untersuchten Personen der Studie auch auftrat. Nichtsdestotrotz wäre grundsätzlich ein längerer Beobachtungszeitraum für Wirksamkeitsendpunkte sinnvoll, um Aussagen zum Krankheitsverlauf machen zu können.

Primärer Endpunkt der Studie ist eine symptomatische Influenza (Fieber und respiratorisches Symptom), die mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) bestätigt wurde. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Studienpopulation ausschließlich asiatischer Abstammung

Die Studie BLOCKSTONE ist die einzige RCT, die im Anwendungsgebiet PEP durchgeführt wurde. In diese Studie wurden ausschließlich Personen asiatischer Abstammung eingeschlossen. Damit ist mit dem untersuchten Personenkreis der Studie BLOCKSTONE die Zielpopulation in Deutschland nicht adäquat abgebildet. Im Rahmen der Zulassung wurde dieser Aspekt adressiert und nicht als Einschränkung für die Zulassung des Anwendungsgebiets PEP eingestuft [8]. Insgesamt wird trotz fehlender Daten zu Personen nicht asiatischer Abstammung im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls davon ausgegangen, dass die in der japanischen Studienpopulation der Studie BLOCKSTONE beobachteten Effekte mit hinreichender Sicherheit auch auf Personen nicht asiatischer Abstammung übertragen werden können.

Relevante Teilpopulation für Fragestellung 1

Laut Fachinformation ist Baloxavir marboxil für Personen ≥ 12 Jahren zugelassen [6]. In die Studie wurden jedoch auch Personen < 12 Jahren eingeschlossen. Außerdem bezieht sich die

Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich auf Personen ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen. In die Studie wurden jedoch auch Personen mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen eingeschlossen. Für Fragestellung 1 sind daher ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation ≥ 12 Jahre und ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen relevant. Insgesamt entsprechen 549 Personen der relevanten Teilpopulation, davon 275 Personen im Interventionsarm und 274 Personen im Vergleichsarm.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Das beobachtende Abwarten wurde in der Studie BLOCKSTONE operationalisiert als eine Nachbeobachtungsstrategie. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung ein Placebo im Vergleichsarm verabreicht. Die Nachbeobachtung umfasste laut Studienprotokoll tägliche Eintragungen zum Vorliegen und der Bewertung von influenzatypischen Symptomen in ein elektronisches Tagebuch mittels einer 4-Punkte-Skala (0 = nicht vorhanden, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer). Zudem maßen die Personen die Körpertemperatur axillar. Alle Erhebungen erfolgten morgens und abends. Darüber hinaus war laut Studienprotokoll jeweils eine Visite an Tag 5 und 11 sowie eine zusätzliche Visite zwischen Tag 1 und 10 beim Auftreten von Symptomen vorgesehen. Bei diesen Visiten wurde jeweils ein Abstrich für eine RT-PCR entnommen sowie eine ärztliche Untersuchung durchgeführt. Bei Influenzasymptomen konnte eine entsprechende Therapie initiiert werden.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie BLOCKSTONE hinreichend umgesetzt.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Personen der relevanten Teilpopulation der Studie BLOCKSTONE.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Baloxavir marboxil N ^a = 275	Placebo N ^a = 274
BLOCKSTONE		
Alter [Jahre], MW (SD)	39 (9)	38 (9)
Geschlecht [w / m], %	85 / 15	84 / 16
Abstammung, n (%)		
asiatisch	275 (100)	274 (100)
Beziehung zur Index-Patientin oder zum Index-Patienten, n (%)		
Eltern	245 (89,1)	240 (87,6)
Geschwister	15 (5,5)	22 (8,0)
Kind	3 (1,1)	3 (1,1)
Ehepartner	9 (3,3)	6 (2,2)
Andere	3 (1,1)	3 (1,1)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	34 (12,4)	35 (12,8)
Nichtraucher	241 (87,6)	239 (87,2)
Influenza Impfung innerhalb der letzten 6 Monate, n (%)		
Ja	99 (36,0)	90 (32,8)
Nein	176 (64,0)	184 (67,2)
Zeit von Beginn der Influenzainfektion der Index-Patientin oder des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person, n (%)		
< 24 h	199 (72,4)	199 (72,6)
≥ 24 h	76 (27,6)	75 (27,4)
Ergebnis Influenzatest zu Studienbeginn, n (%)		
Negativ	254 (92,4)	252 (92,0)
Positiv	21 (7,6) ^b	22 (8,0) ^b
A/H1N1pdm	1 (0,4)	7 (2,6)
A/H3NX	14 (5,1)	9 (3,3)
A/ND	6 (2,2)	6 (2,2)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (0,4) ^c
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Personen		
b. eigene Berechnung; gemäß Angabe des pU in Modul 4B werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ohne labordiagnostisch nachgewiesene Influenzainfektion zu Studienbeginn 25 Personen im Interventionsarm und 23 Personen im Vergleichsarm von der Analyse ausgeschlossen		
c. Angabe aus Modul 4 B; Diskrepanz zu Angabe in FDA-Review [9]		
FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Personen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen Charakteristika der Personen der relevanten Teilpopulation waren hinreichend vergleichbar.

Die Personen waren im Mittel etwa 38 Jahre alt und größtenteils Frauen. Alle Personen waren asiatischer Abstammung und bei rund 90 % handelte es sich um Eltern der Index-Patientinnen und -Patienten. Etwa 1 Drittel der untersuchten Personen hatte in den 6 Monaten vor Studienbeginn eine Impfung gegen Influenza erhalten.

Bei einem geringen Anteil der Personen (< 10 %) war der RT-PCR-Test auf Influenza bereits zu Studienbeginn positiv. Diese sind jedoch vom Anwendungsgebiet laut Fachinformation eingeschlossen [6]. Regelmäßig wird vor der Behandlung mit einem antiviralen Arzneimittel keine labordiagnostische Bestätigung durchgeführt.

Die Einverständniserklärung der Personen erfolgte bei über 70 % innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Influenzainfektion der Index-Patientin oder des Index-Patienten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BLOCKSTONE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BLOCKSTONE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass in der relevanten Teilpopulation der Studie BLOCKSTONE sowohl weibliche als auch männliche Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, deren altersspezifisches Gewicht mit dem der Bevölkerung in Deutschland vergleichbar sei. Die Impfquote in der relevanten Teilpopulation sei etwas höher gewesen als in der Bevölkerung in Deutschland in der Influenzasaison 2014/2015, die Anzahl der Raucherinnen und Raucher dagegen etwas niedriger als 2017 in Deutschland. Der pU gibt weiterhin an, dass in Bezug auf

die in der Saison 2018/2019 vorherrschenden Virustypen bzw. Virussubtypen die Übertragbarkeit gegeben sei.

In die Studie BLOCKSTONE wurden ausschließlich Personen asiatischer Abstammung eingeschlossen. Der pU nimmt allerdings an, dass der Nachweis der Übertragbarkeit der aus seiner Sicht klinisch relevanten Wirksamkeit von asiatischen auf nicht asiatische Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet PEP möglich ist. Hierzu benennt er einen holistischen Exposure-Matching-Ansatz, der Kriterien berücksichtigt, die nicht von der Abstammung abhängig sind (z. B. Wirkmechanismus sowie pharmakokinetische Parameter wie maximale Plasmakonzentration [C_{max}] oder die Plasmakonzentration von Baloxavir marboxil nach 24, 72 oder 240 Stunden [C_{24} , C_{72} oder C_{240}]). Zur Prüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BLOCKSTONE auf nicht asiatische Personen zieht der pU dazu die Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 heran. Beide Studien wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Baloxavir marboxil bei vorliegender Influenzainfektion durchgeführt und neben Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung auch solche nicht asiatischer Abstammung eingeschlossen. Der Vergleich von C_{24} , C_{72} und C_{240} bei nicht asiatischen Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit denen asiatischer Patientinnen und Patienten < 12 Jahre nach Verabreichung von 40 mg Baloxavir marboxil in den Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 zeigt gemäß pU, dass diese Dosierung trotz eines etwas geringeren medianen C_{24} -Wertes bei den asiatischen Patientinnen und Patienten < 12 Jahre wirksam gewesen sei. Zudem würden die medianen Expositionsbereiche C_{24} , C_{72} und C_{240} weitestgehend überlappen. Daraus schlussfolgert der pU, dass das körpergewichtsabhängige Dosierungsschema für Personen nicht asiatischer Abstammung für die PEP angemessen sei und sich die Ergebnisse von Personen asiatischer Abstammung auf solche nicht asiatischer Abstammung übertragen ließen.

In der Gesamtschau ist laut pU die Studienpopulation der Studie BLOCKSTONE mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext vergleichbar und die Ergebnisse damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - symptomatische Influenza

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Symptomatische Influenzainfektion ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs
BLOCKSTONE	ja	ja	nein ^b	ja	ja	nein ^d
a. operationalisiert als Fieber $\geq 37,5$ °C oder mindestens 1 anderes Influenzasymptom (Husten, Halsschmerzen, Nasenausfluss/nasale Kongestion, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Müdigkeit mit einem Schweregrad von "2 (moderat)" oder "3 (schwer)"), zusätzlich positiver RT-PCR-Test b. Endpunkt nicht erhoben c. Unzureichende Wirksamkeit (wie z. B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenzasymptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als SUE eingestuft. d. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Symptomatische Influenzainfektion

Der pU legt zum Endpunkt Influenzainfektion den Anteil der Personen zu folgenden Operationalisierungen vor:

- symptomatische Influenzainfektion mit Fieber $\geq 37,5$ °C und ≥ 1 respiratorischen Symptom (Husten oder Nasenausfluss/nasale Kongestion) mit einem Schweregrad von 2 = moderat oder 3 = schwer, sowie zusätzlich einem positivem RT-PCR-Test zwischen Tag 1 und 10 (primärer Endpunkt der Studie BLOCKSTONE)
- symptomatische Influenzainfektion mit Fieber $\geq 37,5$ °C oder ≥ 1 anderes Influenzasymptom (Husten, Halsschmerzen, Nasenausfluss/nasale Kongestion, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Müdigkeit) mit einem Schweregrad von 2 = moderat oder 3 = schwer sowie zusätzlich einem positivem RT-PCR-Test zwischen Tag 1 und 10
- Influenzainfektion, nachgewiesen mittels positivem RT-PCR-Test zwischen Tag 1 und 11, unabhängig von Symptomen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die symptomatische Influenzainfektion, operationalisiert als Fieber oder ≥ 1 anderes Influenzasymptom sowie zusätzlich einem positiven RT-PCR-Test, herangezogen. Diese Operationalisierung umfasst eine größere Anzahl an möglichen Influenzasymptomen und bildet somit das klinisch variable Bild der Influenza besser ab als der primäre Endpunkt der Studie, operationalisiert als Fieber und ≥ 1 respiratorisches Symptom sowie zusätzlich einem positiven RT-PCR-Test. Die Ergebnisse des primären Endpunkts werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Sie sind mit denen der in der Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung allerdings vergleichbar.

Neben dem Anteil der Personen mit Ereignis legt der pU für die Operationalisierungen zur symptomatischen Influenza jeweils auch ergänzend Ereigniszeitanalysen vor. Diese werden allerdings nicht herangezogen, da im vorliegenden Anwendungsgebiet von Interesse ist, wie viele Personen nach einer PEP eine Influenzainfektion bekommen, und nicht der Zeitpunkt, wann die Influenzainfektion auftritt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Darüber hinaus wird die mittels RT-PCR-Test nachgewiesene Influenzainfektion unabhängig von Symptomen ergänzend dargestellt, da diese Operationalisierung für das vorliegende Anwendungsgebiet PEP der Influenza über die symptomatische Influenzainfektion hinausgehende Informationen liefert.

2.3.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Symptomatische Influenzainfektion ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs
BLOCKSTONE	N	N	N	- ^d	N	N	- ^e
<p>a. operationalisiert als Fieber $\geq 37,5$ °C oder mindestens 1 anderes Influenzasymptom (Husten, Halsschmerzen, Nasenausfluss/nasale Kongestion, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Müdigkeit) mit einem Schweregrad von "2 (moderat)" oder "3 (schwer)", zusätzlich positiver RT-PCR-Test</p> <p>b. Der Endpunkt SUEs kann grundsätzlich Ereignisse enthalten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Es trat jedoch als einziges SUE das PT Psychose auf.</p> <p>c. Unzureichende Wirksamkeit (wie z. B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenzasymptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als SUE eingestuft. Es trat jedoch als einziges SUE das PT Psychose auf.</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle in der Dossierbewertung herangezogenen Endpunkte als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Placebo bei Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil		Placebo		Baloxavir marboxil vs. Placebo RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
BLOCKSTONE					
Mortalität					
Gesamt mortalität	275	0 (0)	274	0 (0)	–
Morbidität					
symptomatische Influenzainfektion ^{b, c}	275	10 (3,6)	274	59 (21,5)	0,17 [0,09; 0,32]; < 0,001
positiver RT-PCR-Test auf Influenza unabhängig von Symptomen (ergänzend dargestellt)	275	27 (9,8)	274	81 (29,6)	0,33 [0,22; 0,49]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UEs ^d (ergänzend dargestellt)	275	54 (19,6)	274	49 (17,9)	–
SUEs	275	0 (0)	274	1 (0,4)	– ^e
Abbruch wegen UEs	275	0 (0)	274	1 (0,4)	– ^e
<p>a. RR mit KI und p-Wert: modifizierte Poisson-Regression adjustiert für Zeit vom Beginn der Influenzavirusinfektion des Index-Patienten bis zur Einwilligung der Personen, Behandlung des Index-Patienten (Baloxavir marboxil, andere Medikation) zu Studienbeginn</p> <p>b. operationalisiert als Fieber $\geq 37,5$ °C oder mindestens 1 anderes Influenzasymptom (Husten, Halsschmerzen, Nasenausfluss/nasale Kongestion, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Müdigkeit mit einem Schweregrad von "2 (moderat)" oder "3 (schwer)"), zusätzlich positiver RT-PCR-Test</p> <p>c. Es liegen keine Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Symptome vor.</p> <p>d. Unzureichende Wirksamkeit (wie z. B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenzasymptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als schwerwiegend eingestuft.</p> <p>e. keine Darstellung von Effektschätzung mit KI und p-Wert, da nicht informativ</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamt mortalität

In der Studie BLOCKSTONE trat kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatische Influenzainfektion

Für den Endpunkt symptomatische Influenzainfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Baloxavir marboxil gegenüber Placebo. Dieser positive Effekt zeigt sich ebenfalls im ergänzend dargestellten Anteil der Personen mit positivem RT-PCR-Test auf Influenza unabhängig von Symptomen. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch eine weitere Operationalisierung der Kategorie Morbidität heranzieht. Darüber hinaus zieht der pU den Anteil der Personen mit positivem RT-PCR-Test auf Influenza unabhängig von Symptomen als separaten Endpunkt heran.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie BLOCKSTONE keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Endpunktkategorie keinen Zusatznutzen beansprucht.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen heranzieht.

2.3.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppen betrachtet:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Zeit vom Beginn der Influenzainfektion der Index-Patientin oder des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Patientin oder des Patienten (< 24 Stunden, ≥ 24 Stunden)
- Impfstatus der Person (ja, nein)

Zum grundsätzlich ebenfalls relevanten Subgruppenmerkmal Alter liegen für die relevante Teilpopulation keine Analysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Personen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Abgesehen vom Subgruppenmerkmal Alter legt der pU für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Merkmale Subgruppenanalysen für den Endpunkt symptomatische Influenzainfektion vor. Für die Endpunkte Mortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs legt der pU keine Subgruppenanalysen vor. Das Vorgehen des pU ist adäquat, da bei diesen Endpunkten weniger als 10 Ereignisse vorliegen.

Für den Endpunkt symptomatische Influenzainfektion wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die in der Nutzenbewertung betrachteten Merkmale identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Symptomatische Influenzainfektion

Auf Basis der betrachteten Population (Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen) wird davon ausgegangen, dass die in den Endpunkt symptomatische Influenzainfektion eingehenden Ereignisse eher nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Deshalb wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU legt keine Informationen zur Einschätzung des Schweregrads der aufgetretenen Ereignisse vor.

Der pU nimmt keine Zuordnung zur Endpunktkategorie vor.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil vs. Placebo Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatische Influenzainfektion	3,6 % vs. 21,5 % RR: 0,17 [0,09; 0,32]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	0 % vs. 0,4 % - ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0,4 % - ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. keine Darstellung von Effektschätzung mit KI und p-Wert, da nicht informativ</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.3.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Influenzainfektion: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	–
Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben	

In der Gesamtschau ergibt sich für Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen ausschließlich ein positiver Effekt beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt symptomatische Influenzainfektion.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht insofern der des pU, als dieser ebenfalls einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baloxavir marboxil (Stand zum 22.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 23.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU verzichtet insgesamt auf eine Formulierung von Einschlusskriterien für Fragestellung 2.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
c. In der Studie BLOCKSTONE erhielten alle Index-Patientinnen und -Patienten eine antivirale Therapie. Für die Situation in der Index-Patientinnen und -Patienten keine antivirale Therapie erhalten, liegen keine Daten vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

In den Abschnitten 3.1 bis 3.2.6 sowie 4.3 und 4.4 sind von der Bezeichnung Patientinnen und Patienten alle Personen mit Influenzaexposition umfasst.

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Influenza nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut pU umfasst die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Baloxavir marboxil zur PEP der Influenza Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Gemäß der Fachinformation ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Baloxavir marboxil in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden sollte [6].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patientinnen und Patienten mit Influenzaexposition

- ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1) und
- mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 2).

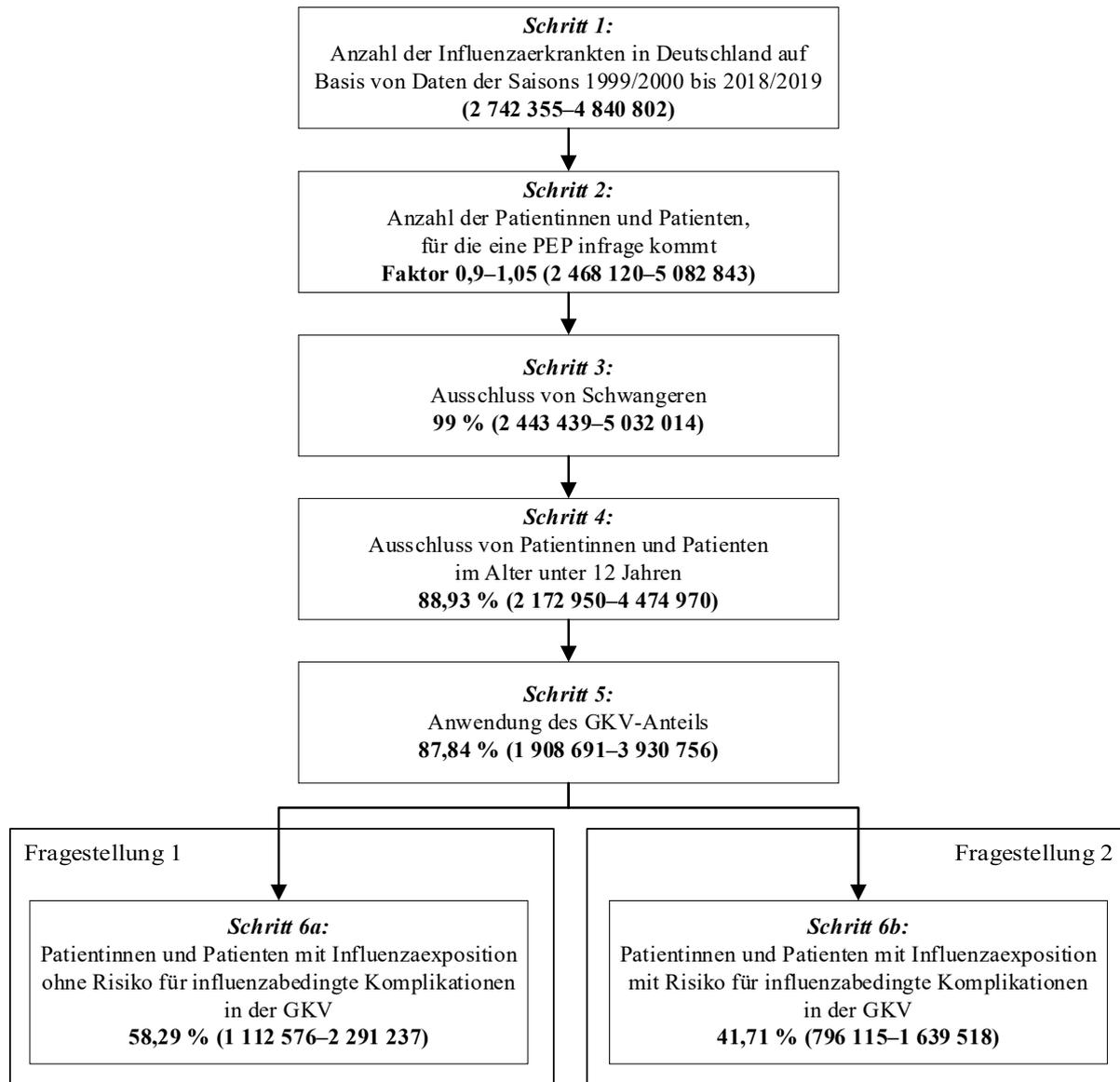
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Den Angaben des pU zufolge unterstreicht das unerwartete Auftreten und die Verbreitung resistenter Viren in der Vergangenheit die dringende Notwendigkeit, neue antivirale Wirkstoffe zu entwickeln und zuzulassen. Aufgrund der begrenzten Optionen zur Bekämpfung eines hochgradig mutablen Virus mit Pandemiepotenzial werde die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente sowohl für die saisonale als auch für die pandemische Influenza gefordert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stellt sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) dar. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Sein Vorgehen entspricht der folgenden kürzeren Darstellung in Abbildung 1 und wird anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEP: Postexpositionsprophylaxe; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Anzahl der Influenzaerkrankten in Deutschland auf Basis von Daten der Saisons 1999/2000 bis 2018/2019

Als Anzahl der Influenzaerkrankten in Deutschland zieht der pU die Anzahl der sogenannten Exzess-Konsultationen heran. Dabei handelt es sich den Angaben des RKI zufolge um die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Arztbesuche während der Influenzawelle der jeweiligen Saison, die über das erwartete Maß (ohne Influenza) hinausgehen und der Influenza zugeschrieben werden [11,12]. Weiter gibt das RKI an, dass für die Schätzung der Exzess-Konsultationen die Daten der Surveillance von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) und die Ergebnisse der virologischen Influenzasurveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza

(AGI) in einem generalisierten additiven Regressionsmodell kombiniert wurden [12]. Eine ausführliche Beschreibung dieser Methode ist einer Publikation von an der Heiden & Buchholz aus dem Jahr 2016 [13] zu entnehmen.

Der pU berechnet den Mittelwert der vom RKI für die Saisons 1999/2000 bis 2018/2019 (außer 2000/2001) angegebenen Anzahlen der Exzess-Konsultationen [11,12,14-30] und gibt als 95 %-Konfidenzintervall eine Anzahl von 2 742 355 bis 4 840 802 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine PEP infrage kommt

Als Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine PEP infrage kommt, zieht der pU die Anzahl derjenigen heran, die potenziell von einer influenzaerkrankten Person angesteckt werden können. Diese Anzahl schätzt der pU, indem er zunächst einem Epidemiologischen Bulletin des RKI aus dem Jahr 2009 für die saisonale Influenza eine Basisreproduktionszahl (R_0) von 1,2 bis 1,4 [31] entnimmt. Anschließend berücksichtigt der pU, dass ein Teil der Bevölkerung bereits aufgrund einer in Anspruch genommenen Grippeimpfung immun ist und die effektive Reproduktionszahl (R_{eff}) entsprechend niedriger liegt als R_0 . Hierzu entnimmt der pU einem Befragungsergebnis, das von der Gesundheitsberichterstattung des Bundes veröffentlicht wurde und sich auf Deutschland im Jahr 2014/2015 bezieht, einen Anteilswert von 75 % ohne Grippeimpfung [32]. Die Multiplikation dieses Anteilswerts mit R_0 ergibt die vom pU angegebene Spanne von 0,9 bis 1,05 für R_{eff} . Diese Spanne multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Ausschluss von Schwangeren

Der pU gibt an, dass Baloxavir marboxil für Schwangere nicht zugelassen sei, sodass er deren Anteil – dem pU zufolge ca. 1 % der Gesamtbevölkerung, geschätzt anhand der Geburtenrate (ohne weitere Quellenangabe) – vom Ergebnis aus Schritt 2 abzieht. Dies entspricht der Veranschlagung eines Anteilswerts von 99 % auf das Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Ausschluss von Patientinnen und Patienten im Alter unter 12 Jahren

Da die Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren umfasst [6], schließt der pU jüngere Patientinnen und Patienten aus. Hierzu zieht er den vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsstand zum 31.12.2020 (Variante G1L2W2) [33] heran und berechnet auf dieser Basis einen Anteilswert von 88,93 % für Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: Anwendung des GKV-Anteils

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [34,35] ermittelt der pU 1 908 691 bis 3 930 756 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritte 6a & 6b: Aufteilung auf Patientinnen und Patienten ohne (Fragestellung 1) bzw. mit (Fragestellung 2) Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Ein Risiko für influenzabedingte Komplikationen sieht der pU für

- Patientinnen und Patienten im Alter ab 65 Jahren, für die er einen Anteilswert von 21,54 % angibt, und
- Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 64 Jahren mit chronischen Erkrankungen, für die der pU einen Anteilswert von 20,17 % veranschlagt.

Die Multiplikation der Summe beider Anteilswerte (41,71 %), deren Herleitung in Modul 3 B nicht angegeben ist, mit dem Ergebnis aus Schritt 5 ergibt die vom pU angegebene Anzahl von 796 115 bis 1 639 518 Patientinnen und Patienten mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 2) in der GKV.

Die Multiplikation des verbleibenden Anteilswerts (100 % - 41,71 % = 58,29 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 5 ergibt die vom pU angegebene Anzahl von 1 112 576 bis 2 291 237 Patientinnen und Patienten mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1) in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie je Fragestellung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Die Gleichsetzung der Anzahl der Exzess-Konsultationen mit der Anzahl der Influenzaerkrankten ist unsicher: Es handelt sich lediglich um Konsultationen, die während der Influenzawelle der jeweiligen Saison über das erwartete Maß hinausgehen. Influenzabedingte Konsultationen außerhalb von Influenzawellen und Influenzaerkrankte ohne Konsultation sind somit nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 2

Durch die Methodik des pU werden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die sich durch den Kontakt mit einer influenzaerkrankten Person infizieren würden. Einerseits bleiben somit diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die engen Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza hatten, sich jedoch nicht infizieren. Andererseits ist unklar, inwieweit durch offizielle Empfehlungen, die gemäß Fachinformation zu berücksichtigen sind [6], eine PEP für einen Teil der vom pU eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt.

Zu Schritt 3

In der Fachinformation [6] wird als Vorsichtsmaßnahme lediglich empfohlen, die Anwendung von Baloxavir marboxil während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Zu Schritten 6a & 6b

Es ist unklar, wie präzise die Operationalisierung des pU (Vorliegen chronischer Erkrankungen und / oder Alter ab 65 Jahren) ein Risiko für influenzabedingte Komplikationen abbildet. Beispielsweise werden im nationalen Pandemieplan des RKI aus dem Jahr 2016, der sich auf die Influenza bezieht, Studien angeführt, in denen ein Risiko einerseits auch für Bewohnerinnen und Bewohner von Langzeit-Gemeinschaftswohneinrichtungen angenommen wird und ein Risiko andererseits nicht explizit für alle chronischen Erkrankungen gilt [36].

Ergänzender Hinweis zum aktuellen Betrachtungsjahr 2021

Nach Maßnahmen infolge der Corona-Pandemie – insbesondere Kontaktbeschränkungen – weichen epidemiologische Kennzahlen zur Influenza für das aktuelle Betrachtungsjahr 2021 von den vom pU herangezogenen Daten (nicht aktueller als bis zum Jahr 2019) ab. Beispielsweise ist die Anzahl der Grippefälle deutlich zurückgegangen [37,38].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Insgesamt geht der pU von einer bis zum Jahr 2026 gleichbleibenden Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 16 in Verbindung mit Tabelle 17.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1): beobachtendes Abwarten
- Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 2): eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten keine Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten gemacht werden können bzw. Angaben für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entfallen. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Oseltamivir ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Hartkapseln
- Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Für Oseltamivir-Hartkapseln [39,40] stellt der pU die Jahrestherapiekosten dar. Die Oseltamivir-Suspension [41] berücksichtigt der pU nicht. Laut Fachinformation ist die Suspension für Kinder und Erwachsene, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden, das bevorzugte Präparat [39,40]. Der pU liefert für Oseltamivir in Form von Hartkapseln Angaben für das originale [39] sowie für 1 generisches Präparat [40]. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben des pU zum generischen Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,40,42] unter Annahme von 1 PEP pro Jahr. Bei mehreren PEP pro Jahr, die in den Fachinformationen nicht explizit ausgeschlossen sind, fallen entsprechend mehr Behandlungen pro Patientin bzw. Patient an als vom pU angegeben.

Bei Baloxavir marboxil handelt es sich je PEP um eine Einmalgabe [6]. Oseltamivir und Zanamivir [40,42] werden jeweils je PEP über 10 Tage verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je PEP entsprechen den Fachinformationen [6,40,42].

Der Verbrauch von Baloxavir marboxil ist abhängig vom Körpergewicht [6]. Bei einem Körpergewicht bis < 80 kg werden laut Fachinformation 2×20 mg verabreicht. Bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg werden laut Fachinformation 2×40 mg verabreicht. Der pU setzt entsprechend eine Spanne von 40 mg bis 80 mg als Einmaldosis in seinen Berechnungen an.

Oseltamivir wird für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg in einer Dosierung von 75 mg 1-mal täglich verabreicht [40]. Der pU veranschlagt für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet 75 mg Oseltamivir pro Gabe. Das ist plausibel.

Die Dosierung von Zanamivir als Inhalation [42] bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren beträgt 1-mal täglich 2 Inhalationen (entspricht 1-mal täglich 2×5 mg Zanamivir).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baloxavir marboxil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der

zweckmäßigen Vergleichstherapie geben bei Rundung korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2021 wieder.

Bei Anwendung der Oseltamivir-Suspension entstehen höhere Kosten als bei der Einnahme der Hartkapseln.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das ist nachvollziehbar, da den Fachinformationen [6,40,42] keine expliziten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Baloxavir marboxil Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 109,60 € bis 209,92 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind für die von ihm veranschlagte Verbrauchsspanne bei 1 PEP pro Jahr plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 18 in Abschnitt 4.4.

Für beobachtendes Abwarten veranschlagt der pU keine Kosten. Dies ist plausibel.

Die Angaben des pU für Oseltamivir und Zanamivir beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben sind bei 1 PEP pro Jahr plausibel. Bei Anwendung der Oseltamivir-Suspension entstehen höhere Arzneimittelkosten.

Bei mehreren PEP pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entstehen für alle Wirkstoffe entsprechend höhere Arzneimittelkosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass es sich bei der von ihm geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 17) um eine Überschätzung handelt, da nur ein sehr geringer Anteil der potenziell gefährdeten Patientinnen und Patienten eine antivirale PEP erhält.

Der pU geht davon aus, dass die PEP der Influenza überwiegend ambulant erfolgen wird. Er geht außerdem davon aus, dass durch Kontraindikationen, Patientenpräferenzen und ambulante / stationäre Behandlung keine weiteren Einschränkungen als die aufgrund des Ordnungsverhaltens zu erwarten sind. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Baloxavir marboxil.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Baloxavir marboxil ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Baloxavir marboxil wird zur Postexpositionsprophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet. Baloxavir marboxil sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
c. In der Studie BLOCKSTONE erhielten alle Index-Patientinnen und -Patienten eine antivirale Therapie. Für die Situation in der Index-Patientinnen und -Patienten keine antivirale Therapie erhalten, liegen keine Daten vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Baloxavir marboxil	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ^b , davon	1 908 691– 3 930 756	<p>Die Angaben sind aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Influenzabedingte Konsultationen außerhalb von Influenzawellen und Influenzaerkrankte ohne Konsultation sind nicht berücksichtigt. ▪ Es ist einerseits unklar, inwieweit durch offizielle Empfehlungen, die gemäß Fachinformation zu berücksichtigen sind [6], eine PEP für einen Teil der Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt. Es sind andererseits Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die engen Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza hatten, sich jedoch nicht infizieren. ▪ Es ist unklar, wie präzise die Operationalisierung des pU (Vorliegen chronischer Erkrankungen und / oder Alter ab 65 Jahren) ein Risiko für influenzaabedingte Komplikationen abbildet. ▪ Nach Maßnahmen infolge der Corona-Pandemie weichen epidemiologische Kennzahlen zur Influenza für das aktuelle Betrachtungsjahr 2021 von den vom pU herangezogenen Daten (nicht aktueller als bis zum Jahr 2019) ab.
	ohne Risiko für influenzaabedingte Komplikationen (Fragestellung 1)	1 112 576– 2 291 237	
	mit Risiko für influenzaabedingte Komplikationen (Fragestellung 2)	796 115– 1 639 518	
<p>a. Angaben des pU. Der pU gibt zusätzlich je Patientengruppe eine aus seiner Sicht plausibleste Anzahl an, die innerhalb der jeweiligen Spanne liegt.</p> <p>b. Davon schließt der pU Schwangere aus. In der Fachinformation [6] wird als Vorsichtsmaßnahme lediglich empfohlen, die Anwendung von Baloxavir marboxil während der Schwangerschaft zu vermeiden.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Baloxavir marboxil	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition	109,60–209,92	0	0	109,60–209,92	Die Jahrestherapiekosten sind für die vom pU veranschlagte Verbrauchsspanne bei 1 PEP pro Jahr plausibel. Bei mehreren PEP pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entstehen höhere Kosten.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1)	0	0	0	0	Die Angaben sind plausibel.
Oseltamivir ^b	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 2)	29,74	0	0	29,74	Die Arzneimittelkosten für die Hartkapseln sind bei 1 PEP pro Jahr plausibel. Bei Anwendung der Oseltamivir-Suspension und / oder bei mehreren PEP pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entstehen höhere Kosten. Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das ist nachvollziehbar.
Zanamivir		32,09	0	0	32,09	Die Jahrestherapiekosten sind bei 1 PEP pro Jahr plausibel. Bei mehreren PEP pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entstehen höhere Kosten.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Es werden ausschließlich die Angaben des pU zum generischen Hartkapsel-Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEP: Postexpositionsprophylaxe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Im Folgenden werden die Anforderungen an beide Anwendungsgebiete beschrieben:

Dosierung und Art der Anwendung

Behandlung der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einzunehmen.

Postexpositionsprophylaxe der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die empfohlene orale Dosis Baloxavir marboxil ist abhängig vom Körpergewicht und in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten

Körpergewicht des Patienten	Empfohlene orale Dosis
< 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als 2 x 20 mg Tabletten eingenommen
≥ 80 kg	Einmaldosis von 80 mg als 2 x 40 mg Tabletten eingenommen

Es liegen keine klinischen Daten zur wiederholten Gabe von Baloxavir marboxil zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza oder zur Postexpositionsprophylaxe während einer Influenzasaison vor.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise liegen laut Fachinformation für Lactoseintoleranz vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenza-Impfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener und experimenteller Influenza

beeinträchtigte Xofluza die normale humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Baloxavir marboxil bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Xofluza während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baloxavir marboxil oder Baloxavir beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Baloxavir marboxil und dessen Metabolite treten in die Milch von lactierenden Ratten über.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abubrechen oder auf die Behandlung mit Baloxavir marboxil zu verzichten.

Fertilität

Tierstudien ergeben keinen Hinweis darauf, dass Baloxavir marboxil eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Xofluza. Im Falle einer Überdosierung sind standardmäßige unterstützende Therapiemaßnahmen basierend auf den Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

Aufgrund der hohen Serumproteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass Baloxavir signifikant durch Dialyse entfernt wird.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Baloxavir marboxil und es wurden keine Maßnahmen zur Risikominimierung im European public assessment report (EPAR) definiert. Insgesamt ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184180>.
4. Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000696-20.
5. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. N Engl J Med 2020; 383(4): 309-320. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915341>.
6. Roche. Xofluza [online]. 2021 [Zugriff: 04.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber - Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren [online]. 2018 [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html;jsessionid=579B7DCC3F062C6BFA94B46B851B3AEA.internet061#doc2382022bodyText12.
8. European Medicines Agency. Xofluza; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Food and Drug Administration. Integrated Review; Xofluza (baloxavir marboxil) [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.21]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214410Orig1s000,%20210854Orig1s004,%20s010IntegratedR.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

11. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2015/2016 [online]. 2016. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2015.pdf>.
12. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2016/2017 [online]. 2017. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2016.pdf>.
13. der Heiden M, Buchholz U. Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/02-2014/15. Influenza and other respiratory viruses 2017; 11(2): 110-121. <https://dx.doi.org/10.1111/irv.12434>.
14. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 1999/2000 [online]. 2000. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/1999.pdf>.
15. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2001/2002 [online]. 2002. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2001.pdf>.
16. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2002/2003 [online]. 2003. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2002.pdf>.
17. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2003/2004 [online]. 2004. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2003.pdf>.
18. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2004/2005 [online]. 2005. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2004.pdf>.
19. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2005/2006 [online]. 2006. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2005.pdf>.
20. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2006/2007 [online]. 2007. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2006.pdf>.
21. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2007/2008 [online]. 2008. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2007.pdf>.
22. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2008/2009 [online]. 2009. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2008.pdf>.
23. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2009/10. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2010.
24. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2010/2011 [online]. 2011. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2010.pdf>.
25. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2011/2012 [online]. 2012. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2011.pdf>.

26. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2012/2013 [online]. 2013. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>.
27. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2013/2014 [online]. 2014. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2013.pdf>.
28. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2014/2015 [online]. 2015. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2014.pdf>.
29. RKI. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18 [online]. 2018. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2017.pdf>.
30. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19 [online]. 2019. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6253/RKI_Influenzabericht_2018-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
31. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 41/2009 [online]. 2009 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/41_09.pdf?__blob=publicationFile.
32. GBE. Inanspruchnahme der Grippe-Impfung in der vergangenen Wintersaison (Anteil der Befragten in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Bildung [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
33. Destatis. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de>.
34. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
35. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
36. Robert Koch-Institut. Nationaler Pandemieplan Teil II - wissenschaftliche Grundlagen [online]. 2016 [Zugriff: 19.03.21]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan_Teil_II_gesamt.pdf?__blob=publicationFile.

37. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 16/2020 [online]. 2020 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/16_20.pdf?__blob=publicationFile.
38. Robert Koch-Institut. Influenza-Wochenbericht: Kalenderwoche 10 (6.3. bis 12.3.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2020_2021/2021-10.pdf.
39. Roche. Fachinformation Tamiflu 30 mg/45 mg/75 mg Hartkapseln. 2019.
40. Zentiva Pharma. Fachinformation Oseltamivir Zentiva; Stand: Juli 2020 [online]. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/oseltamivir-zentiva/fi_oseltamivir.pdf.
41. Roche. Fachinformation Tamiflu 6 mg/ml Pulver [online]. 2020 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. GlaxoSmithKline. Fachinformation Relenza 5 mg/Dosis [unveröffentlicht]. 2019.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baloxavir marboxil N = 275	Placebo N = 274
SOC ^{b, c}		
PT ^{b, c}		
BLOCKSTONE		
Gesamtrate UEs	54 (19,6)	49 (17,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (10,5)	32 (11,7)
Nasopharyngitis	17 (6,2)	16 (5,8)
Untersuchungen	13 (4,7)	6 (2,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen</p> <p>c. Unzureichende Wirksamkeit (wie z. B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenzasymptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als SUE eingestuft</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baloxavir marboxil N = 275	Placebo N = 274
BLOCKSTONE		
Gesamtrate SUEs^b	0 (0)	1 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. Es trat als einziges SUE das PT Psychose auf.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baloxavir marboxil N = 275	Placebo N = 274
BLOCKSTONE		
SOC^{a, b} PT^{a, b}		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Psychose	0 (0)	1 (0,4)
<p>a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Unzureichende Wirksamkeit (wie z. B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenzasymptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als SUE eingestuft</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Walther, Leif Erik	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?