

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Baloxavir marboxil (Influenza, Postexpositions-Prophylaxe,
≥ 12 Jahre)

Vom 5. August 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baloxavir marboxil (Xofluza) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	7
2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekostenermittlung	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Baloxavir marboxil ist der 15. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. Februar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den

Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baloxavir marboxil (Xofluza) gemäß Fachinformation

Behandlung der Influenza: Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza; Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet.

Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. August 2021):

Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Postexpositionsprophylaxe wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

beobachtendes Abwarten

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Therapie der Postexpositionsprophylaxe der Influenza-Infektion sind folgende Arzneimittel zugelassen: Neuraminidase-Hemmer: Oseltamivir, Zanamivir
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keinerlei Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Für die Postexpositionsprophylaxe der Influenza sind die antiviralen Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir zugelassen. Für diese Wirkstoffe liegt in einem systematischen Review und einer Leitlinie Evidenz vor. Auch die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes zur Postexpositionsprophylaxe² sprechen sich dafür aus, erst bei Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer Influenza-Erkrankung antivirale Wirkstoffe einzusetzen. Aufgrund der vorliegenden Evidenz und der Empfehlungen des RKI wird für Personen mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen daher beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Personen mit Influenza-Exposition und einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf wird eine antivirale Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir als zweckmäßig bestimmt. Antivirale Arzneimittel zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sind grundsätzlich kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Der angemessene Einsatz sollte individuell von Fall zu Fall, unter Berücksichtigung der jeweiligen Umstände und der Bevölkerungsgruppe, die zu schützen ist, entschieden werden. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geographischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

² https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baloxavir marboxil zur Postexpositionsprophylaxe wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten vor.
- b) Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ist der Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung zu Patientengruppe a):

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil zur Postexpositionsprophylaxe von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen liegt die Studie BLOCKSTONE vor.

Die Studie BLOCKSTONE ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Placebo, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde. In der Studie wurden ausschließlich Erwachsene und Kinder mit Kontakt zu einer Influenza-erkrankten Person im eigenen Haushalt (Index-Person), die per Schnelltest positiv auf das Influenzavirus getestet worden ist und deren erstmaliger Anstieg der Körpertemperatur auf $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ höchstens 48 Stunden vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung begonnen hat, untersucht. Insgesamt wurden 545 Index-Personen in die Studie BLOCKSTONE eingeschlossen. Die untersuchten Personen lebten seit mindestens 48 Stunden vor der Einverständniserklärung mit der Index-Person in einem Haushalt zusammen und darüber hinaus für mindestens weitere 10 Tage der Studie (Nachbeobachtungszeit). Bei Studieneinschluss durften keine Influenzasymptome wie z. B. Fieber oder Husten aufweisen. Die untersuchten Personen dem Interventionsarm ($n = 375$) und dem Vergleichsarm ($n = 377$) randomisiert zugeteilt und es erfolgte eine Stratifizierung anhand „Zeit vom Beginn der Influenzavirus-infektion der Index-Person bis zur Einverständniserklärung“ (< 24 Stunden, ≥ 24 Stunden), Behandlung der Index-Person (Baloxavir marboxil, anderes Medikament) und Alter der Personen (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre). 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.

In die Studie wurden auch Personen < 12 Jahren sowie Personen mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen eingeschlossen. Die Bewertung zu Patientengruppe a) bezieht sich auf Personen ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen ≥ 12 Jahre. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation ≥ 12 Jahre und ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen herangezogen. Insgesamt entsprechen 549 Personen der relevanten Teilpopulation, davon 275 Personen im Interventionsarm und 274 Personen im Vergleichsarm.

Mortalität

In der Studie BLOCKSTONE zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Der Endpunkt symptomatische Influenzainfektion wurde als Fieber oder mindestens ein anderes Influenzasymptom (Husten, Halsschmerzen, Nasenausfluss/nasale Kongestion, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Müdigkeit) sowie zusätzlich einem positiven RT-PCR-Test operationalisiert. Es wurde sowohl die Auswertung der Gesamtpopulation sowie die ergänzende Auswertung zum Anteil der Personen mit positivem RT-PCR-Test auf Influenza unabhängig von Symptomen dargestellt.

Die Nachbeobachtung dieser Morbiditätsendpunkte betrug 10 Tage, was 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. Es wird davon ausgegangen, dass bei einer Ansteckung im gewählten Beobachtungszeitraum eine Influenzainfektion bei den untersuchten Personen der Studie auch auftrat.

Im Endpunkt symptomatische Influenzainfektion und somit in der Gesamtschau der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten in beiden gewählten Auswertungen.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BLOCKSTONE nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UEs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich kein Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und beobachtendem Abwarten in der Kategorie Nebenwirkung.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil wurde die doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie BLOCKSTONE vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In der Studie fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu dem Endpunkt symptomatische Influenzainfektion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtschau der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UEs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen ein

beträchtlicher Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der RCT BLOCKSTONE mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen. Auch wenn in der Studie BLOCKSTONE ausschließlich Personen asiatischer Abstammung eingeschlossen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die in der japanischen Studienpopulation der Studie BLOCKSTONE beobachteten Effekte mit hinreichender Sicherheit auch auf Personen nicht asiatischer Abstammung übertragen werden können.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung nur einer eingeschlossenen Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte mit geeigneter Operationalisierung wird als niedrig eingestuft. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Begründung zu Patientengruppe b):

Für die Patientengruppe „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen“ wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Xofluza mit dem Wirkstoff Baloxavir marboxil. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen
- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde RCT BLOCKSTONE (Baloxavir marboxil vs. Placebo) vor, welche Personen mit Kontakt zu einer Influenza-erkrankten Person im eigenen Haushalt (Index-Person) untersucht.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie ergibt sich in dem Endpunkt symptomatische Influenzainfektion der Kategorie Morbidität ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten.

In den Endpunkten Mortalität, Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten.

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine antivirale Therapie (Oseltamivir und Zanamivir) vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen (ca. 1 113 000 – 2 291 000) sowie mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (ca. 796 000 – 1 640 000) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers. Unsicherheiten bestehen in der Gleichsetzung der Anzahl der Exzess-Konsultationen mit der Anzahl der Influenza-Erkrankten, da es sich lediglich um Konsultationen handelt, die während der Influenzawelle der jeweiligen Saison über das erwartete Maß hinausgehen, wodurch influenzabedingte Konsultationen außerhalb von Influenzawellen und Influenzaerkrankte ohne Konsultation nicht berücksichtigt werden. Da lediglich Personen berücksichtigt werden, die sich durch den Kontakt mit einer influenzaerkrankten Person infizieren würden, bleiben die Personen unberücksichtigt, die engen Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza hatten, sich jedoch nicht infizieren. Zudem ist der Ausschluss von Schwangeren Patientinnen unklar, da diese Anwendungsbeschränkung in der Fachinformation lediglich als Vorsichtsmaßnahme empfohlen wird. Darüber hinaus ist unklar, wie präzise die Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers (Vorliegen chronischer Erkrankungen und / oder Alter ab 65 Jahren) ein Risiko für influenzabedingte Komplikationen abbildet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xofluza (Wirkstoff: Baloxavir marboxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofluza-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch die regelhafte Dauer der antiviralen Therapie angenommen. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter der Annahme, dass ein Patient nur eine antivirale Therapie zur Postexpositionsprophylaxe pro Jahr bzw. pro Saison erhält, weitere Behandlungen aufgrund von Exposition werden in den Jahrestherapiekosten daher nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Person/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Person/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baloxavir marboxil	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Patientenpopulation b)				
Oseltamivir	1 x täglich für 10 Tage	10	1	10
Zanamivir	1 x täglich 2 Inhalationen (entspricht 1 x täglich 2 x 5 mg) für 10 Tage	10	1	10

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Person/ Jahr	Durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baloxavir marboxil	≤ 80 kg:	40 mg	2 x 20 mg	1	2 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Person/ Jahr	Durchschnitts verbrauch nach Wirkstärke
	40 mg ≥ 80 kg: 80 mg	80 mg	2 x 40 mg	1	2 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Patientenpopulation b)					
Oseltamivir	1 x 75 mg	75 mg	1 x 75 mg	10	10 x 75 mg
Zanamivir	1 x 10 mg	10 mg	2 x 5 mg	10	20 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baloxavir marboxil 20 mg	2 FTA	117,25 €	1,77 €	5,88 €	109,60€
Baloxavir marboxil 40 mg	2 FTA	223,45 €	1,77 €	11,76 €	209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Oseltamivir	10 HKP	31,12 €	1,77 €	0,95 €	28,40 €
Zanamivir	4 x 5 mg PUL	35,32 €	1,77 €	1,34 €	32,21 €
FTA: Filmtablette; HKP: Hartkapsel; PUL: Pulver					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 12. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Februar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Baloxavir marboxil beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Juni 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juni 2021 13. Juli 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken