



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Baloxavir marboxil

Vom 5. August 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	33

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	37
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	44
D.	Anlagen.....	49
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	49
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	62

A. Tragende Gründe und Beschluss

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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

- 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	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baloxavir marboxil	<u>≤ 80 kg:</u> 40 mg	40 mg	2 x 20 mg	1	2 x 20 mg
	<u>≥ 80 kg:</u> 80 mg	80 mg	2 x 40 mg	1	2 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Patientenpopulation b)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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-Steuer: 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. regelmäßige 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

5. Beschluss



**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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baloxavir marboxil gemäß dem Beschluss vom 5. August 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Baloxavir marboxil

Beschluss vom: 5. August 2021

In Kraft getreten am: 5. August 2021

BAnz AT 27.08.2021 B8

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2021):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Postexpositionsprophylaxe:

beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Postexpositionsprophylaxe:

eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑↑	Vorteil beim Endpunkt „symptomatische Influenzainfektion“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie BLOCKSTONE: RCT (Baloxavir marboxil vs. Placebo); 14 Tage Beobachtung

Endpunktkategorie Endpunkt Studie BLOCKSTONE	Baloxavir marboxil		Placebo		Baloxavir marboxil vs. Placebo RR ^a [95 %-KI] p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
In der Studie BLOCKSTONE traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität					
symptomatische Influenzainfektion ^{b,c}	27 5	10 (3,6)	27 4	59 (21,5)	0,17 [0,09; 0,32]; < 0,001
positiver RT-PCR-Test auf Influenza unabhängig von	27 5	27 (9,8)	27 4	81 (29,6)	0,33 [0,22; 0,49]; < 0,001

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-22) sofern nicht anders indiziert.

² Ergebnisse für die bewertungsrelevante Teilpopulation im Alter ≥ 12 Jahren und ohne Risiko für influenza-bedingte Komplikationen.

Symptomen (ergänzend dargestellt)					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Die Lebensqualität wurde in der Studie BLOCKSTONE nicht erhoben.					
Nebenwirkungen					
UEs ^d (ergänzend dargestellt)	27 5	54 (19,6)	27 4	49 (17,9)	-
SUEs	27 5	0 (0)	27 4	1 (0,4)	- ^e
Abbruch wegen UEs	27 5	0 (0)	27 4	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>Verwendete Abkürzungen: 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>					

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen:		

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen
 ca. 1 113 000 – 2 291 000 Personen
- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen
 ca. 796 000 – 1 640 000 Personen

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

4. Therapiekosten

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

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ³	109,60 – 209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ Die Spanne von Baloxavir marboxil ergibt sich auf Grundlage unterschiedlicher Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (< 80 kg KG bzw. ≥ 80 kg KG)

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

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ³	109,60 – 209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Oseltamivir	28,40 €
Zanamivir	32,21 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. August 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Baloxavir marboxil
(Influenza, Postexpositions-Prophylaxe, \geq 12 Jahre)

Vom 5. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Mai 2021 (BANz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baloxavir marboxil gemäß dem Beschluss vom 5. August 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Baloxavir marboxil

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2021):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Postexpositions-Prophylaxe:

beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen



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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Postexpositions-Prophylaxe:

eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑ ↑	Vorteil beim Endpunkt „symptomatische Influenzainfektion“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie BLOCKSTONE: RCT (Baloxavir marboxil vs. Placebo); 14 Tage Beobachtung

Endpunktkategorie Endpunkt Studie BLOCKSTONE	Baloxavir marboxil		Placebo		Baloxavir marboxil vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
In der Studie BLOCKSTONE traten keine Todesfälle auf.					
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Die Lebensqualität wurde in der Studie BLOCKSTONE nicht erhoben.					
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

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-22), sofern nicht anders indiziert.

² Ergebnisse für die bewertungsrelevante Teilpopulation im Alter ≥ 12 Jahren und ohne Risiko für influenza-bedingte Komplikationen.



- 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
- c) Es liegen keine Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Symptome vor.
- 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.
- e) keine Darstellung von Effektschätzung mit KI und p-Wert, da nicht informativ

Verwendete Abkürzungen: 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

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 1 113 000 bis 2 291 000 Personen

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

ca. 796 000 bis 1 640 000 Personen

- 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

- 4. Therapiekosten

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

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ³	109,60 € – 209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ Die Spanne von Baloxavir marboxil ergibt sich auf Grundlage unterschiedlicher Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (< 80 kg KG bzw. \geq 80 kg KG).



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

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ⁹	109,60 € – 209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Oseltamivir	28,40 €
Zanamivir	32,21 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. August 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Februar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Baloxavir marboxil eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baloxavir marboxil (Influenza, Postexpositions-Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) - Ge



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baloxavir marboxil (Influenza, Postexpositions-Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Baloxavir marboxil
- **Handelsname:** Xofluza
- **Therapeutisches Gebiet:** Influenza (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-15-D-627)

Modul 1

(pdf 964,28 kB)

Modul 2

(pdf 689,13 kB)

Modul 3

(pdf 1,17 MB)

Modul 4

(pdf 6,50 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 399,80 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Baloxavir marboxil (Xofluza®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/655/>

17.05.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baloxavir marboxil (Influenza, Postexpositions-Prophylaxe, \geq 12 Jahre) - Gei
Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet. Die Anwendung von Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baloxavir marboxil zur Postexpositionsprophylaxe:

- Beobachtendes Abwarten

b) Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baloxavir marboxil zur Postexpositionsprophylaxe:

- eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Stand der Information: März 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 697,28 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2021
 - Mündliche Anhörung: 22.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.06.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.06.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Baloxavir marboxil - 2021-02-15-D-627*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.06.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.06.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Baloxavir marboxil**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	07.06.2021
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	07.06.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.06.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Roske, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hipp, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Krausche, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)						
Pletz, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Welte, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	07.06.2021
Stellungnahme zu	Baloxavir marboxil/Xofluza [®] (Therapie der Influenza) 2021-02-15-D-627
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens zur Postexpositions-Prophylaxe</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten im Anwendungsgebiet Postexpositions-Prophylaxe (PEP) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Roche würdigt diese Bewertung vor dem Hintergrund, dass die von Viren verursachte saisonale Influenza eine hochinfektiöse, nach § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes meldepflichtige Erkrankung ist, die sich klinisch nach einer kurzen Inkubationszeit von ein bis zwei Tagen manifestiert und jedes Jahr unterschiedlich große Teile der Bevölkerung trifft. In schweren Saisons führt sie zu einer hohen wirtschaftlichen Belastung durch Krankheitstage und Krankheitskosten sowie zu Übersterblichkeit.</p> <p>Daher kommen Präventionsbemühungen zur Senkung der Kontagiosität eine herausragende gesellschaftliche Bedeutung zu.</p>	<p><u>a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten vom G-BA bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In den Endpunkten Mortalität, Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Z. 1-2	<p>Vollständigkeit</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen fest, dass zum grundsätzlich relevanten Subgruppenmerkmal Alter für die relevante Teilpopulation keine Analysen vorliegen würden.</p> <p>In die pivotale Studie BLOCKSTONE konnten Kontaktpersonen im Alter von < 12 Jahre oder ≥ 12 Jahre eingeschlossen werden. Korrespondierend war die Subgruppenanalyse präspezifiziert (< 12 Jahre oder ≥ 12 Jahre).</p> <p>Baloxavir ist zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren zugelassen (1). Sachlogisch wurde keine zulassungskonforme Subgruppenanalyse dargestellt. Alle übrigen präspezifizierten Subgruppen wurden im Dossier dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Streichen des Satzes</p>	Die Ausführungen zur Vollständigkeit werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Datum	07.06.2021
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte – Nr. 1107 Baloxavir marboxil (Influenza) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Mathias Pletz (Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene) Dr. med. Hilde Geerdes-Fenge (Universitätsmedizin Rostock, Abt. für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezüglich der Einschätzung des IQWiG (Bericht Nr.1107) zu Baloxavir marboxil ist zunächst generell zu konstatieren, dass die gestellten Fragen, die offensichtlich vom Vorgehen bei nichtinfektiösen Erkrankungen abgeleitet wurden, nicht geeignet sind, einen möglichen Zusatznutzen von Antiinfektiva in Gänze zu erfassen und nur einen Teilaspekt abbilden.</p> <p>Bei der Beurteilung von Antiinfektiva ist die auf den einzelnen Patienten fokussierte individual-medizinische Betrachtung nicht ausreichend. Es müssen immer ökologische Aspekte (Resistenz) sowie epidemiologische Aspekte (Verhinderung von Sekundärinfektionen) mit betrachtet werden. Dies hat nicht zuletzt die Diskussion um die Wertigkeit von Impfungen in der aktuellen Pandemie gezeigt. Hinzu kommt, dass bei Infektionskrankheiten Infektiosität, Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit vom Erregerstamm stark variieren können. Die hoch variable, von Saison zu Saison deutlich unterschiedliche Wirksamkeit der Influenza- Vakzinen belegt dies eindrücklich. Da das IQWiG nur die Aspekte Verträglichkeit, Einfluss auf die Morbidität und Einfluss auf die Mortalität untersucht hat, ist die Nutzenbewertung aus unserer Sicht unvollständig.</p> <p>Baloxavir zeigt gegenüber Oseltamivir eine signifikante und deutliche Verringerung der Virusausscheidung von 3 auf 1 Tag bei Immunkompetenten (CAPSTONE 1; Hayden et al. 2018) bzw. von 4 auf 2 Tage bei Patienten mit Ko-Morbiditäten und/oder Immunsuppression (CAPSTONE 2; Ison et al. 2020) . Dieser Unterschied zeigt sich insbesondere bei Influenza B, da Oseltamivir bei Influenza B eine</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reduzierte Wirksamkeit hat. Insofern kann die CAPSTONE 1 Studie, die in nicht B-dominierten Saisons durchgeführt wurden, nur einen Ausschnitt der Wirksamkeit darstellen.</p> <p>Antivirale Medikamente haben des Weiteren einen festen Stellenwert in der Ausbruchsbekämpfung in Krankenhäusern und Pflegeheimen, die auf Grund der hoch vulnerablen Patientengruppen oft mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität einhergehen. Die Wirksamkeit von antiviralen Medikamenten in der Postexpositionsprophylaxe ist hier sehr gut belegt und liegt nach einer Metaanalyse des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte zwischen 80 und 100 % (Lehnert et al. 2016). Des Weiteren gibt es hier Empfehlungen der WHO und des Robert-Koch-Instituts. Dennoch wird Oseltamivir bei Ausbrüchen nur zurückhaltend eingesetzt, da es gerade in der Gruppe der Hochbetagten zu mehr gastrointestinalen und zentralnervösen Nebenwirkungen führt. In dieser - in der aktuellen Zulassung enthaltenen - Indikation hat Baloxavir unseres Erachtens nach einen deutlichen Mehrwert. Der Vorteil von Baloxavir für die Postexpositionsprophylaxe besteht auch in der einmaligen Gabe sowie der deutlich besseren Verträglichkeit. Die sehr hohe Wirksamkeit in der Postexpositionsprophylaxe wurde in einer Studie bei Haushaltkontakten belegt (Ikematsu et al. 2020). Eine retrospektive Studie aus Japan zeigte die Wirksamkeit von Baloxavir in der Beendigung eines nosokomialen Ausbruchs durch einen Oseltamivir-resistenten Influenza A Stamm (Fujita M et al. 2020).</p> <p>Auch die Behandlung einer Indexperson ohne erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf kann einen beträchtlichen Nutzen von Baloxavir gegenüber Oseltamivir zeigen. Diesbezüglich gibt es japanische</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Xofluza mit dem Wirkstoff</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Realworld-Daten, die belegen, dass es signifikant weniger Sekundärinfektionen in Haushalten gibt, wenn die Indexperson mit Baloxavir statt Oseltamivir behandelt wurde (Komeda, Takazono, Hosogaya, Ogura, et al. 2020). Diese Studie, die die Daten von über 200.000 Haushalten ausgewertet hat, wurde in der vorliegenden IQWiG Bewertung nicht zitiert. Eine weitere, ebenfalls nicht angeführte Studie an japanischen Kassendaten zeigte außerdem, dass gegenüber Oseltamivir signifikant weniger Hospitalisierungen erforderlich waren, wenn Patienten mit Baloxavir behandelt wurde (Komeda, Takazono, Hosogaya, Miyazaki, et al. 2020).</p> <p>Des weiteren wollen wir auf Modellierungen verweisen, die postpandemisch schwere Influenza-Epidemien präzisieren, da die Bevölkerungimmunität aufgrund der seit 18 Monate global nahezu ausgebliebenen Zirkulation der Influenza deutlich reduziert ist (Baker et al. 2020). Erschwerend kommt hinzu, dass laut WHO aufgrund der wenigen Isolate die Vorhersage der zirkulierenden Stämme unzuverlässig ist und damit die Passfähigkeit (Coverage) der Impfung für die kommende Saison in Frage gestellt wird. Unter diesen Umständen wäre ein gut verträgliches, gegenüber Oseltamivir unbestritten stärker virustatisches Medikament wie Baloxavir eine aus ärztlicher Sicht hoch willkommene Therapieoption.</p> <p>Zusammenfassend sind wir der Auffassung, dass Baloxavir einen Zusatznutzen vor allem im Bereich der Postexpositionsprophylaxe hat. Darüber hinaus kann die signifikant verkürzte Virusausscheidung unter Baloxavir auch bei der Therapie von Personen ohne erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf mit einem erheblichen Zusatznutzen</p>	<p>Baloxavir marboxil. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationenb) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen <p><u>a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten vom G-BA bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In den Endpunkten Mortalität, Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einhergehen, da gegenüber Oseltamivir eine Hospitalisation der behandelten Person sowie Sekundärinfektionen signifikant reduziert werden. Diese wesentlichen Aspekte für die umfassende Beurteilung der Baloxavir-Effekte auf die Krankheitslast werden in der schematisch an nicht-Antiinfektiva orientierten und simplifizierenden Stellungnahme des IQWiG allerdings außer Acht gelassen.</p> <p>Wir empfehlen daher prinzipiell, die Beurteilung von Antiinfektiva um die o.g. Gesichtspunkte zu erweitern, in Analogie zur Vorgehensweise der STIKO, die bei der Beurteilung von Impfungen auch epidemiologische Aspekte und Sekundärinfektionen berücksichtigt, oder Antiinfektiva, die einen neuen Wirkmechanismus haben, entsprechend dem Vorgehen bei Reserveantibiotika von der Zusatznutzenbewertung zu befreien.</p>	<p>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.</p> <p><u>b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine antivirale Therapie (Oseltamivir und Zanamivir) vom G-BA bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

- Baker, R.E., Park, S.W., Yang, W., Vecchi, G.A., Metcalf, C.J.E. and Grenfell, B.T. 2020. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117(48), pp. 30547–30553.
- Hayden, F.G., Sugaya, N., Hirotsu, N., Lee, N., de Jong, M.D., Hurt, A.C., Ishida, T., Sekino, H., Yamada, K., Portsmouth, S., Kawaguchi, K., Shishido, T., Arai, M., Tsuchiya, K., Uehara, T., Watanabe, A. and Baloxavir Marboxil Investigators Group 2018. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *The New England Journal of Medicine* 379(10), pp. 913–923.
- Ikematsu, H., Hayden, F.G., Kawaguchi, K., Kinoshita, M., de Jong, M.D., Lee, N., Takashima, S., Noshi, T., Tsuchiya, K. and Uehara, T. 2020. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *The New England Journal of Medicine* 383(4), pp. 309–320.
- Fujita M, Matsumoto H, Inafuku Y, Toyama J, and Fujita J. 2020. A retrospective observational study of the treatment of a nosocomial infection caused by oseltamivir-resistant influenza virus A with baloxavir marboxil. *Respir Investig.* 58(5), pp. 403-408.
- Ison, M.G., Portsmouth, S., Yoshida, Y., Shishido, T., Mitchener, M., Tsuchiya, K., Uehara, T. and Hayden, F.G. 2020. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 20(10), pp. 1204–1214.
- Komeda, T., Takazono, T., Hosogaya, N., Miyazaki, T., Ogura, E., Iwata, S., Miyauchi, H., Honda, K., Fujiwara, M., Ajisawa, Y., Watanabe, H., Kitanishi, Y., Hara, K. and Mukae, H. 2020. Comparison of hospitalization incidence in influenza outpatients treated with baloxavir marboxil or neuraminidase inhibitors: A health insurance claims database study. *Clinical Infectious Diseases*.
- Komeda, T., Takazono, T., Hosogaya, N., Ogura, E., Fujiwara, M., Miyauchi, H., Ajisawa, Y., Iwata, S., Watanabe, H., Honda, K., Kitanishi, Y., Hara, K. and Mukae, H. 2020. Comparison of household transmission of influenza virus from index patients treated with baloxavir marboxil or neuraminidase inhibitors: A health insurance claims database study. *Clinical Infectious Diseases*.
- Lehnert, R., Pletz, M., Reuss, A. and Schaberg, T. 2016. Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza. *Deutsches Arzteblatt international* 113(47), pp. 799–807.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.06.2021
Stellungnahme zu	Baloxavir marboxil (Xofluza®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Baloxavir marboxil (Xofluza®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Baloxavir marboxil ist zugelassen für Personen ab 12 Jahren zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (A) Personen ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen „beobachtendes Abwarten“ fest. Für (B) Personen mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen legt der G-BA eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus Vorteilen bei symptomatischer Influenzainfektion. Die Einstufung des Zusatznutzens entspricht der des Herstellers. Für (B) sei laut IQWiG der Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller hat hierfür keinen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG begründete dieses Vorgehen bislang mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Insb. nach über einem Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	<p>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 Methoden ¹ wurde in der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil nicht abgestellt.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“</p>	<p>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</p>

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Literatur:

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Baloxavir marboxil(D-626 + D-627)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Juni 2021
von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Roske

Frau Hipp

Herr Krausche

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Pletz

Herr Prof. Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses nach einem warmen Wochenende, das uns allen den Nachtschlaf geraubt hat. Deshalb sind wir heute alle fit, leistungsfähig und haben unsere Blutdrucktabletten genommen, damit wir dann auf Betriebstemperatur kommen. Wir haben heute Anhörungen in den Stellungnahmeverfahren nach § 35 a. Wir beginnen mit Baloxavir marboxil zur Behandlung bzw. PEP einer Influenzainfektion, ein Verfahren, das heute im Stellungnahmeverfahren auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai 2021 rekurriert. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben wir drei Stellungnahmen erhalten, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma, den pharmazeutischen Unternehmer also, müssten anwesend sein Frau Dr. Roske, Frau Hipp und Herr Krausche, für die DGP müssten anwesend sein Herr Professor Dr. Pletz und Herr Professor Dr. Welte und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist außer den Mitgliedern des Unterausschusses noch jemand in der Leitung, der nicht abgefragt worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte des Wirkstoffs und der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Roche? – Okay, dann ist Frau Dr. Roske dran. Frau Roske, Sie müssen sich jetzt nur irgendwie mit dem Mikrofon zuschalten.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte darstellen dürfen. Bevor ich beginne, bitte ich, wenn Sie gestatten, meine Kollegen, sich kurz vorzustellen.

Frau Hipp (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Petra Hipp, ich bin für das Dossier verantwortlich.

Herr Krausche (Roche Pharma): Guten Morgen! Robert Krausche mein Name, ich bin für die statistischen Aspekte in diesem Projekt verantwortlich.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Mein Name ist Anne-Eve Roske, und ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung bei Roche. – Baloxavir marboxil, im Weiteren als Baloxavir bezeichnet, wird zur Behandlung von Patienten mit unkomplizierter Influenza sowie zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet. Baloxavir sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden. Was bedeutet Influenza, also echte Grippe? Typisch für eine Influenza ist der unerwartete und plötzliche Beginn der Erkrankung. Ohne Vorzeichen treten hohes Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, gefolgt von starken Kopf- und Gliederschmerzen auf. Es besteht ein starkes Krankheitsgefühl und eine Leistungsschwäche. Jeder, der das einmal erlebt hat, weiß genau, wovon ich auch aus eigenem Erleben spreche. In dieser Situation sucht man seine Hausärztin oder seinen Hausarzt auf, weil man nicht schul- oder arbeitsfähig ist. Für Tage ist die Handlungsfähigkeit

massiv eingeschränkt, und die Dinge des täglichen Lebens bleiben unerledigt. Üblich in dieser Situation sind Bettruhe, viel trinken und Omas Hühnersuppe, wenn jemand diese für einen kocht. Gegen hohes Fieber und starke Kopf- und Gliederschmerzen nimmt man aus der Hausapotheke Paracetamol. Es dauert meist eine Woche, bis die Symptome vorbei sind.

Baloxavir ist nach 20 Jahren jetzt das erste Arzneimittel zur Behandlung und Postexpositions-Prophylaxe der Influenza und das erste zugelassene Präparat einer neuen antiviralen Wirkstoffklasse. Bisherige Wirkstoffe verhindern nach der Vermehrung die Virenausschleusung aus den Wirtszellen. Baloxavir ist anders. Baloxavir greift zu einem sehr frühen Zeitpunkt in den viralen Replikationszyklus ein. Die Virusvermehrung wird unterbunden. Der neue Wirkmechanismus von Baloxavir führt zu den Vorteilen, die für Patienten, für Kontaktpersonen und nicht zuletzt die Gesellschaft in einer Grippewelle relevant sind. Welche Vorteile sind das? Wir haben anhand der Evidenz aus vier randomisiert kontrollierten Studien die Vorteile von Baloxavir im Nutzendossier sowie in der Stellungnahme belegt. In der Postexpositions-Prophylaxe für Kontaktpersonen ohne Risiko für Influenza belegte Komplikation zeigt Baloxavir als Einmaldosis eine beträchtliche Reduktion des Anteils Personen mit Influenza Ansteckung, Fieber und/oder mindestens einem respiratorischen Symptom. Mit der Einmalgabe von Baloxavir werden signifikant die Zahl der Ansteckung und eine potenziell weitere Ausbreitung deutlich reduziert. Dabei waren die Nebenwirkungen auf Placeboniveau.

Wie sieht es nach einer Ansteckung aus? Wir betrachten jetzt die beiden Subpopulationen im zweiten Indikationsgebiet der Behandlung der Influenza. Das sind zum einen Patienten ab 12 Jahre ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen, zum anderen Patienten mit Risiko für Komplikationen. Für die Therapie bei Patienten ohne Risiko für Komplikationen zeigt Baloxavir als Einmaldosis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer symptomatischen Therapie signifikante Vorteile für die Zeit bis zum Abklingen der Symptomatik, insbesondere für die Leitsymptome Fieber, Schüttelfrost sowie Muskel- und Gelenkschmerzen; beträchtliche Vorteile für die Zeit bis zum Ende der Virenausscheidung. Das war unter Baloxavir im Median nur ein einziger Tag, unter symptomatischer Therapie vier Tage. Die Ergebnisse dieser Population wurden zu unserem Bedauern wegen Zweifeln an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht bewertet.

In unserer Stellungnahme haben wir die Wahl von Paracetamol als die geeignetste symptomatische Therapie für alle Patienten ausführlich begründet. In unserer Stellungnahme haben wir zusätzlich ITT-Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte dargestellt, das heißt, Analysen auf Basis aller in die Studie aufgrund der klinischen Diagnose eingeschlossenen Patienten, unabhängig vom Nachweis der Influenza. Die Daten zur Verträglichkeit umfassten bereits im Dossier die Gesamtpopulation. Sowohl die Endpunkte zum Abklingen der Symptomatik zum Ende der Virenausscheidung als auch der Gesundheitszustand mit einer 15-Prozent-Schwelle zeigen signifikante, meist beträchtliche Vorteile für Baloxavir. Damit werden die Ergebnisse und Aussagen des Dossiers bestätigt.

Für Patienten mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen wurde in der Phase-III-Studie CAPSTONE-2 Baloxavir mit einer antiviralen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie verglichen. Baloxavir zeigt im Vergleich zu einer 5-Tage-Behandlung mit Neuraminidase-Hemmern als Einmaldosis in der Therapie beträchtliche Vorteile für die Zeit bis zum Ende der Virenausscheidung.

Die Ergebnisse kurz zusammengefasst: Baloxavir ist anders und hemmt die Influenzaviren bereits vor der Vermehrung. Die Postexpositions-Prophylaxe reduziert die Zahl der Ansteckungen beträchtlich. Baloxavir reduziert beträchtlich die Zeit bis zum Ende der Virausscheidung und hat damit persönliche und gesellschaftliche Relevanz bei der Verhinderung der Ausbreitung. Therapie und Postexpositions-Prophylaxe sind jeweils eine Einmaldosis und garantieren damit höchste Zuverlässigkeit. Baloxavir ist durch eine Verträglichkeit auf Placeboniveau sicher in der Anwendung. In der Postexpositions-Prophylaxe hat Baloxavir für Personen ab 12 Jahren ohne Risiko für Komplikationen einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Baloxavir in der Therapie bei Patienten ab 12 Jahren mit Risiko für Komplikationen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen, für Patienten ohne Risiko ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Roske. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker, Herrn Professor Pletz und Herrn Professor Welte ganz allgemein. Welchen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht die PEP mit antiviralen Arzneimitteln bei Patientinnen und Patienten, die anderweitig gesund sind? Wir sprechen von der ersten Gruppe, die keine Risikofaktoren aufweisen und auch nicht zu vulnerablen Gruppen zählen. Frau Roske hat gerade aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers den Mehrwert unterstrichen. Wie sehen Sie das aus der klinischen Praxis? Wer möchte etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Herr Welte, soll ich etwas dazu sagen? – Die Postexpositions-Prophylaxe bei anderweitig Gesunden kommt bei uns in der Klinik häufig vor, und zwar ist die Influenza in der Wintersaison eine der häufigsten nosocomial erworbenen Infektionen mit einer gewissen Sterblichkeit. Wir haben in Jena einmal eine Analyse gemacht, die Sterblichkeit liegt bei 10 bis 12 Prozent. Wir wissen auch, dass die Influenza-Impfungen bei Weitem nicht so gut sind wie jetzt zum Beispiel die SARS-COV-2-Impfungen. Wir haben nach wie vor – das gilt deutschlandweit – im Pflegebereich eine unzureichende Influenza-Impfquote. Wenn wir in vulnerablen Bereichen Ausbrüche haben, dann sehen wir, dass das Personal immer mit involviert ist, und den Kolleginnen und Kollegen bieten wir dann auch eine Postexpositions-Prophylaxe bislang nur mit Oseltamivir an. Die wird zurückhaltend genommen, muss man sagen, weil Oseltamivir zwar relativ gut verträglich ist, aber gerade bei Jüngeren sehen wir schon immer wieder Übelkeit. Da halte ich sozusagen eine Postexpositionsprophylaxe bei jungen anderweitig Gesunden für einen Mehrwert mit einer besser verträglichen Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Herr Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich würde gerne noch eine Ergänzung machen. Wenn man das ganze Baloxavir-Paket anschaut, dann sieht man, dass die Viruslast mit Baloxavir deutlich schneller sinkt als mit Oseltamivir oder in der Placebogruppe. Gerade für die Krankenhäuser ist diese Frage der Viruslast eine sehr entscheidende, weil sie an die Frage der Isolation gekoppelt ist. Je länger die Viruslast hoch bleibt, umso mehr müssen wir Ressourcen aufwenden, um Patienten zu isolieren, und wir wissen leider, dass Patienten in Einzelzimmer-Isolation insgesamt eine schlechtere Versorgung bekommen, weil mit dem Umziehen und Ähnlichem da deutliche Defizite bestehen. Wir haben während der Corona-Pandemie und mit COVID-19 sehr ausgeprägt erlebt, wie das ist. Wenn wir hier also eine Medikation bekommen, die uns früher Entisolierung möglich macht, dann ist das auf jeden Fall ein Gewinn für die Kliniken. Natürlich haben wir keine ökonomischen Studien, keine pharmaökonomischen

Studien dazu, aber ich bin ziemlich sicher, dass man das darstellen kann. Das ist ein Aspekt, der für Krankenhäuser gerade in einer epidemischen Situation entscheidend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Welte für diese Ergänzung. – Jetzt noch mal Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Zu dem, was Herr Welte gesagt hat, wollte ich noch hinzufügen: Mir ist bei der Nutzenbewertung aufgefallen, dass man gewollt standardisiert vorgeht. Das ist bei Infektionen aber immer sehr schwierig; denn wir wissen, dass die Neuraminidase-Inhibitoren bei Influenza B so gut wie gar nicht wirken. Wenn wir eine B-dominierte Saison haben, wie zum Beispiel die Saison 2017/2018, die außerordentlich schwer ausgefallen ist, dann können wir nicht auf das Oseltamivir bauen, weil das einfach nicht funktioniert. Da hat Baloxavir einen weiteren Vorteil, der in der Nutzenbewertung allerdings nicht so richtig zum Tragen kam, weil sozusagen die Betrachtung der Saison ob A- oder B-dominiert hier initial nicht vorgesehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich Frau Dr. Wieseler vom IQWiG. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern auf Ihre Ausführungen, Frau Roske, zurückkommen. Ich denke, wir sind uns einig, was die Ergebnisse bei der Postexpositionsprophylaxe angeht und vermutlich auch zu einem großen Teil bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko. Die Diskrepanz besteht in der Einschätzung der Studien zur Behandlung von Patienten ohne Risiko. Da geht es um die Frage, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt ist. Sie haben jetzt darauf abgehoben, dass wir die Wahl von Paracetamol kritisiert hätten, und in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, welche anderen Präparate rein theoretisch infrage kommen, aber in der Studie nicht angeboten worden sind, zum Beispiel Ibuprofen und andere. Das ist aber gar nicht unser primäres Problem.

Auf den anderen Punkt haben Sie leider keinen Bezug genommen. Wir sehen schon, dass ein großer Teil der symptomatischen Behandlung mit Paracetamol abgedeckt werden könnte. Allerdings ist es so, dass das in Ihrer Studie ausschließlich als Rescue Medication vorgesehen ist; das heißt nur für die Patienten, bei denen die Symptomatik so schwer ist, dass sie das nicht mehr tolerieren wollen. Das würde ich nicht als eine adäquate symptomatische Behandlung als Alternative zu Ihrem Präparat sehen. Die Patienten gehen symptomatisch in die Studie. Ich würde als Umsetzung der zVT erwarten, dass die Patienten von Tag 1 an symptomatische Behandlung in Anspruch nehmen können, wenn sie das wollen; und das ist nicht der Fall. Also, wir müssen im Grunde genommen einen schweren Verlauf abwarten, um dann dieses Paracetamol ausschließlich als Rescue Medication einzusetzen. Das ist, wie gesagt, aus unserer Sicht keine Umsetzung der zVT.

Ein zweiter Punkt ist, dass Sie dann auch noch Einfluss auf die Endpunkterhebung innerhalb dieses Wirkfensters einer Rescue Medication nehmen. Sie schreiben nämlich fest, dass die Endpunkterhebung, also Temperatur und Symptomatik, entweder direkt vor der Einnahme einer Rescue Medication erfolgen soll oder mehr als vier Stunden nach der Einnahme einer Rescue Medication. Das macht deutlich, dass Sie die Endpunkterhebung aus dem Wirkfenster der Rescue Medication herausnehmen. Das ist nachvollziehbar, wenn Sie eine placebokontrollierte Studie machen, wie Sie es hier getan haben, wo Sie die absoluten Effekte

messen wollen. Aber das ist nicht nachvollziehbar, wenn Sie einen Vergleich gegen eine Alternativbehandlung, nämlich eine symptomatische Therapie, machen wollen. Aus diesem Grund halten wir in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte vom pU replizieren? – Frau Hipp.

Frau Hipp (Roche Pharma): Ich möchte noch mal auf die Definition der symptomatischen Therapie eingehen. Diese ist uns in der G-BA-Beratung vorgegeben worden, und wenn wir uns anschauen, was sowohl das Robert-Koch-Institut als auch die Weltgesundheitsorganisation unter einer symptomatischen Therapie verstehen, dann ist das in erster Linie bei der unkomplizierten Influenza Bettruhe, Flüssigkeitszufuhr und gegebenenfalls die Therapie von Fieber, also einem der Leitsymptome der Influenza oder Schmerzen. Dieser Umsetzung entsprechend sind Bettruhe und Flüssigkeitszufuhr in der Studie gegeben worden. Wir haben hier die unkomplizierte Influenza, und aus unserer Sicht ist das entsprechend umgesetzt worden, dass die Patienten, sollte es wirklich nötig sein, die Therapie einnehmen konnten. Wir sehen entsprechend in den Studien nur sehr wenige Patienten, die wirklich darauf zurückgegriffen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hipp. – Frau Wieseler noch mal, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Dass so wenige Patienten darauf zurückgegriffen haben, liegt daran, dass das mit Ausnahme der Situation der Rescue Medication eine verbotene Begleitmedikation war; also, wo ein Patient die bestehenden Schmerzen, das bestehende Fieber nicht mehr tolerieren wollte. Das würde ich als eine andere Situation ansehen als einen normalen Umgang mit dieser Therapie, wenn ich Kopfschmerzen bekomme, wenn ich Fieber habe, dass ich dann diese Präparate einnehmen kann. Wie gesagt, es geht um die Begrenzung, die Sie bei der Einnahme hatten, und darüber hinaus um die Begrenzung, die Sie für die Endpunkterhebung im Wirkfenster dieser Alternativtherapie vorgenommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Möchte darauf jemand replizieren? – Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wir reden von der Population der Patienten ohne Risiko für Komplikationen also sonst gesunde. Ich habe eingangs skizziert, wie die echte Grippe imponiert mit dem starken Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen. Es war in den Studien die Vorgabe: Wenn Fieber und Schmerzen nicht auszuhalten sind oder der Patient der Meinung ist, er möchte sich medikamentös symptomatisch behandeln, dann stand es ihm frei. Das heißt, die subjektive Einschätzung des Patienten, wann der Zeitpunkt für eine Medikation gegeben ist, lag bei dem Patienten unter dem Hinweis: Schau, wann ist der Moment gekommen, wo du sagst: Jetzt muss ich etwas einnehmen? Daher ist es tatsächlich eine Umsetzung der symptomatischen Therapie für die Patienten gewesen, weil sie den Zeitpunkt und die Entscheidung über die Einnahme selbst treffen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Roske. – Herr Professor Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich finde als Kliniker, dass es unglaublich schwer ist, da eine gute Lösung zu finden; denn Sie können natürlich eine antipyretische – Paracetamol ist schwergewichtig antipyretisch – und analgetische Therapie nicht als Standardtherapie

ansetzen, weil sie nun mal nebenwirkungsreich ist und weil viele Patienten sie nicht brauchen. Also müssen Sie sie als Bedarfstherapie ansetzen. Die Frage, wie man diese Bedarfstherapie definiert, ist tatsächlich nicht so einfach zu stellen. Aber aus dieser Bedarfstherapieregulung kommt man meines Erachtens nicht heraus. Man kann eine solche nicht kausale Therapie nicht zu einer Standardbegleittherapie erheben. Man muss das an irgendwelche Parameter binden. Welche da am Ende die richtigen sind, darüber können wir, glaube ich, lange streiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Welte. – Frau Wieseler vom IQWiG noch mal.

Frau Dr. Wieseler: Ja, Herr Welte, da würde ich Ihnen recht geben. Natürlich macht es keinen Sinn, in der Vergleichstherapiegruppe zu sagen: Ihr nehmt jetzt regelmäßig jeden Tag Paracetamol. Da würde ich Ihnen unbedingt recht geben, dass es darum geht, das symptomgesteuert einzusetzen. Was uns hier ein Problem bereitet, ist, dass das erst bei einem sehr hohen Schweregrad als Rescue Therapy beschrieben wird, das wird nicht als Bedarfstherapie beschrieben. Der Absatz, den wir da im Studienprotokoll sehen, ist so ein üblicher Absatz, den Sie in placebokontrollierten Studien finden, weil Sie sonst nachvollziehbarerweise überhaupt kein Ethikvotum bekommen würden, wenn Sie symptomatischen Patienten keinerlei Therapieoptionen geben würden. Das ist für mich aber etwas anderes als eine Schwelle, die der Patient tatsächlich selbst bestimmt und die niedriger liegt als in einer placebokontrollierten Studie, in der Sie versuchen, einen absoluten Effekt zu messen. Das wird darüber hinaus auch dadurch sichtbar, dass man versucht hat, die Endpunkterhebung aus dem Wirkfenster dieser Therapiealternative herauszunehmen. Wie gesagt, alles nachvollziehbar, wenn ich eine placebokontrollierte Studie machen möchte, aber kein Design, das unserer Meinung nach tatsächlich eine alternative niedrigschwellige symptomatische Behandlung abbilden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Schönen guten Morgen! Ich wollte noch einmal nachfragen, weil Frau Wieseler und der pU etwas gesagt haben, das sich für mich ein wenig nach einem Widerspruch anhörte. Konnte der Patient frei entscheiden, wann er ein Schmerzmittel, also Paracetamol, nimmt, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Hipp.

Frau Hipp (Roche Pharma): Die Patienten haben Paracetamol mit nach Hause bekommen und konnten dann entscheiden, je nachdem, wie sie sich gefühlt haben, natürlich entsprechend dem, was vorher im Briefing durch die Studienärzte mitgeteilt worden ist, wann sie das einnehmen. Ja, sie konnten das frei entscheiden, es war eine Selbstmedikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Pletz und dann noch mal Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Ich wollte die Diskussion vielleicht auch auf andere Punkte lenken, die mir als Kliniker, wie gesagt, zu wenig abgebildet sind, wenn es um die niedrigschwellige Behandlung von anderweitig Gesunden geht. Zum einen ist das die Sekundärinfektion innerhalb des Haushalts. Das spielt bei der Betrachtung gar keine Rolle. Aber wenn Sie zum

Beispiel junge Gesunde haben, die vulnerable Personen in ihrem Haushalt haben, von denen wir nicht wissen, ob sie durch die Vaccine effizient geschützt sind, zum einen, weil es nicht so gut funktioniert, zum anderen, weil wir nicht wissen, ob sie geimpft sind, dann ist das, glaube ich, noch mal ein beträchtlicher Zusatznutzen, der hier eine Rolle spielen kann. Ich weiß zwar, dass traditionell auch wegen Oseltamivir immer die Zeit bis zur Symptomreduktion so hoch angesehen wird. Das ist für mich, muss ich einmal ganz ehrlich in dem Rahmen sagen, aus klinischer Sicht aber nicht der wirklich relevante Endpunkt, der vielleicht die Krankheitslast abbildet, sondern das ist die Vermeidung von Sekundärinfektionen, das ist die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, das ist die Verkürzung der Isolation, was Herr Welte schon genannt hat. Ich würde mich einfach freuen, wenn wir vielleicht das Baloxavir zum Anlass nehmen, um für die Antiinfektiva vielleicht eine breitere Betrachtungsweise zu finden. Die können wir schlichtweg nicht mit Antihypertensiva oder Antidiabetika gleichsetzen, wo es nur um den individuellen Zusatznutzen geht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel, KBV, und dann Herrn Ermisch vom GKV-SV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Was ist den Patienten genau gesagt worden, wann sie Paracetamol einnehmen dürfen? Da möchte ich die Kliniker fragen: Ist das das, was Sie in der Versorgung machen oder die Empfehlung, ob die der Versorgung dann entspricht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wir haben in der Versorgung eine Selbstmedikation durch die Patienten mit einer Influenza bei den sonst Gesunden. Hier war der Fall, dass Paracetamol als symptomatische Therapie den Patienten mit der Bitte mitgegeben wurde, dieses Medikament nur einzunehmen, wenn der Patient die Symptome Fieber und Schmerz selbst als hochgradig einstuft. Dieses „hochgradig“ ist aber eine subjektive Auslegung durch den Patienten und war nicht in einer Form messbar. Also ist es letztendlich die Entscheidung beim Patienten gewesen, wann er diese Begleitmedikation einnimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Roske. – Frau Bickel noch mal.

Frau Bickel: Nein, vielen Dank. – Nur noch die Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann machen wir Herrn Welte und Herrn Pletz.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich habe das schon gesagt und mal sehen, wie Matthias das sieht. In einem solchen Studienprotokoll ist sehr schwer festzulegen, wie man das macht. Wir haben eine Begleitmedikation, die ein bestimmtes Nebenwirkungspotenzial hat, die wir nicht generell empfehlen. Wir müssen es als Bedarfsmedikation machen. Die Firma hat sich jetzt dazu entschieden, relativ – sagen wir mal – subjektiv strenge Regeln zu machen, wie Patienten das dann handhaben. Wir haben eigentlich weltweit ohnehin eine eher lasche, liberale Haltung zur Einnahme von fiebersenkenden und Schmerzmitteln. Die Menschen machen das, wenn sie sich schlecht fühlen. Die Frage ist am Ende: Wie oft ist das gemacht worden? Glauben wir, dass Menschen ihre symptomatische Therapie nicht eingenommen haben, weil das Studienprotokoll zu streng war? Da müsste man sich die Daten noch einmal genau ansehen. Aber grundsätzlich bewegt man sich aus meiner Sicht zwischen Baum und

Borke. Hätten sie es anders gemacht und hätten sie es liberaler gestaltet und jedem bei jedem geringsten Missempfinden freigestellt, würden wir jetzt andersherum genauso diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Welte. – Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Ich kann das nur unterstützen. Hinzu kommt, dass das Schmerzempfinden sozusagen extrem subjektiv ist. Das kann man, glaube ich, gar nicht wirklich regeln. Hinzu kommt, dass wir auch eine Maximaldosis am Tag haben. Also, wir würden das dem Patienten genauso rezeptieren, dass wir sagen: bei Bedarf bis maximal, so gibt man das an. Eine weitere Erfahrung ist, dass Menschen zum Beispiel auf Ibuprofen oder Paracetamol unterschiedlich ansprechen. Wir haben Patienten, die manchmal auf Ibuprofen gar nicht ansprechen, dann unter Paracetamol das Fieber sehr schnell nach unten geht und umgedreht; das habe ich alles schon gesehen. Ich halte es für sehr schwer, wie Herr Welte schon gesagt hat, hier so eine standardisierte Vorgabe zu machen. Ich glaube, dadurch wäre die Studie im Qualitativen von der Aussagekraft her wahrscheinlich eher schlechter geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich Herrn Ermisch, GKV-SV. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Ich würde gern auf das zurückkommen, was Herr Pletz vorhin eingeworfen hat. Es hat mich insofern etwas verwirrt: Sie haben sehr imponierend geschildert, welche Sterblichkeit die Grippeinfektionen immer noch in jeder Saison hervorrufen kann und wie problematisch das ist, wenn sich insbesondere Risikopatienten anstecken. Was mir unklar geblieben ist, ist, welchen Zusammenhang das zur Frage von Herrn Hecken hatte, nämlich der Bedeutung der PEP für Patienten, die selbst kein Risiko haben. Wenn Sie jetzt sagen würden: Natürlich muss ich Haushaltskontaktpersonen, die Risikopatienten sind, dann entsprechend schützen; d'accord. Aber was ist tatsächlich die Rolle bei den Patienten, die genau diese Risiken – erhöhte Sterblichkeit – a priori nicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Dann würde ich mit Herrn Pletz beginnen. – Herr Pletz, bitte.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Tut mir leid, das habe ich wahrscheinlich nicht klar genug ausgedrückt. Es ging um das Personal, also sozusagen die Krankenschwestern, die in Deutschland weiterhin eine sehr niedrige Impfquote haben, die um die 40 Prozent liegt. Wenn wir Ausbrüche haben, sehen wir immer, dass das Personal und die Patienten betroffen sind. Wir wissen auch, dass etwa ein Drittel der Influenza-Infizierten keinerlei Symptome hat, aber das Virus chatten, also ähnlich, wie wir es auch bei SARS-COV-2 sehen. Da setzen wir dann eine Postexpositionsprophylaxe ein. Also, es ging sozusagen nicht um anderweitig gesunde Patienten, sondern um Personal, das in der Regel auch anderweitig gesund ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen, Herr Welte, oder okay so? – Herr Ermisch, Nachfrage?

Herr Dr. Ermisch: Wunderbar, danke schön, das hat es geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Afraz und dann Frau Schütt.

Frau Afraz: Ich habe zwei Fragen zur zVT, und zwar eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie noch Angaben zu der Einnahmehäufigkeit haben. Wir finden bisher nur die Patienten, die mindestens einmal Paracetamol genommen haben, wissen aber in den zwei Studien nicht genau, wie häufig das genommen wurde. Das ist meine erste Frage, ob Sie dazu Angaben haben. Meine zweite Frage ist, ob Sie einschätzen können oder Gründe wissen, sich überlegt haben, warum in den zwei Studien die Patientenanteile so unterschiedlich waren, die uns vorliegen, die mindestens einmal Paracetamol genommen haben? Einmal liegen die in den 70er-Prozenten, einmal sind es etwa 4 und 7 Prozent, ob Sie wissen oder mutmaßen können, warum es so unterschiedlich ist. – Das sind meine beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer möchte vom pU dazu? – Frau Hipp und dann Herr Krausche.

Frau Hipp (Roche Pharma): Ich gebe es gern an Herrn Krausche, ich war, glaube ich, zu schnell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krausche, bitte schön.

Herr Krausche (Roche Pharma): Eine Abfrage, in welcher Dosis Paracetamol eingenommen worden ist, hat leider nicht stattgefunden. Deshalb liegen uns dazu bis auf die, die Sie gerade erwähnt haben, leider keine Daten vor. Was die unterschiedliche Häufigkeit betrifft, mit der Paracetamol eingenommen wurde, können wir auch nur mutmaßen, dass es an der unterschiedlichen Aufklärung der Patienten in den Studien gelegen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Also, keine Klärung. – Frau Afraz, Nachfrage?

Frau Afraz: Dann ist es so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist es so. – Dann Frau Schütt, GKV-SV.

Frau Dr. Schütt: Sie haben jetzt sehr ausführlich den Stellenwert der Prophylaxe innerhalb des Klinikbereiches dargestellt. Könnten Sie bitte genauso den Stellenwert der Prophylaxe außerhalb des Klinikbereiches darstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Außerhalb des Klinikbereiches: Insbesondere, muss man sagen, bei Alten- und Pflegeheimen gibt es gute Daten dazu. Was heißt gute Daten? Richtig randomisierte Studien oder Cluster-randomisierte gibt es weniger. Aber es gibt sehr viele Berichte – Ausbrüche lassen sich nun mal schlecht planen –, dass das hier eine Rolle spielt. Ansonsten gibt es Real-World-Daten aus Japan. In Japan ist es Usus, dass antivirale Medikamente auch niedrigschwellig ambulant eingesetzt werden. Hier sieht man, wie gesagt, eine Reduktion der Sekundärkontakte innerhalb des Haushaltes. Die eine Studie war von 24 Prozent unter Oseltamivir auf 18 Prozent unter Baloxavir mit einem signifikanten Unterschied. Das hängt ein wenig davon ab, welche Haushalte das sind. Bei jemandem, der als Single in der Großstadt lebt, also eine junge gesunde Frau als Single in der Großstadt, da ist es sicherlich zu hinterfragen. Wenn das jemand ist, der gleichzeitig noch seine Großeltern betreut oder pflegebedürftige Angehörige hat, dann ist das natürlich eine andere Sichtweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzungen, Herr Professor Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich würde das für die Haushalte mit Risikopatienten ergänzen. Hannover ist das größte europäische Transplantationszentrum. Wenn wir in einem Haushalt eines Transplantierten einen Influenzafall haben – die Transplantierten sind zwar alle geimpft, aber wir haben eine hohe Nonresponderrate –, dann machen wir für alle Haushaltsmitglieder eine Expositionsprophylaxe, und ähnlich ist das im Bereich der Hochdosismotherapie und der Hochdosistherapie für Autoimmunerkrankungen. Da hat sich der Fokus jetzt auch durch SARS-COV-2 ein wenig verändert, weil wir auch da – und dieselbe Frage, das kann ich Herrn Hecken schon mal vorhersagen, wird mit Autokörpertherapie bei SARS-COV-2 auf Sie zukommen – versuchen, diese Risikogruppen besser zu definieren und hier eine definitive haushaltsfamiliäre Expositionsprophylaxe im ambulanten Bereich zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Professor Welte. – Frau Wieseler, IQWiG.

Frau Dr. Wieseler: Meine Frage hat sich erledigt, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Afraz noch mal.

Frau Afraz: Ich habe noch eine Nachfrage zu den nachgereichten Daten. Also diese ITT-Population haben Sie nur von der CAPSTONE-1-Studie nachgereicht und nicht von der CAPSTONE-2-Studie. Da wollte ich noch mal nachfragen, ob das so richtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Herr Krausche.

Herr Krausche (Roche Pharma): Das ist richtig, die ITT-Analyse haben wir nur für die CAPSTONE-1, das heißt für die Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikation, nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und die Ratio? Das ist die Frage von Frau Afraz.

Herr Krausche (Roche Pharma): Die CAPSTONE-2-Studie, also für die Patienten mit Risiko für Komplikationen, war nicht darauf gepowert, einen Vorteil gegenüber Oseltamivir bei den Symptomen zu zeigen. Deshalb war eine zusätzliche Analyse auf der ITT-Population nicht angezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Das ist in der Tat eine Frage, die wir uns auch gestellt haben. Für die Studie, die wir heranziehen, reichen Sie diese Analyse nicht nach, obwohl wir damit jetzt die Morbiditätsendpunkte nicht abschließend beurteilen können. Die Planung bezüglich der Power in der Originalstudie ist von nachgeordneter Bedeutung. Wir haben hier eine für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung und möchten uns die gesamte Evidenz, die für diese Fragestellung verfügbar ist, anschauen, erst einmal unabhängig davon, für welche Fragestellungen Sie ursprünglich die Studien gepowert haben. Deshalb wäre es sinnvoll gewesen, für diese herangezogene Studie auch dieses Problem mit der eingeschränkten ITT zu lösen und das nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis, Frau Wieseler. – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wir haben es, wie mein Kollege Krausche schon gesagt hat, für die CAPSTONE-1 nachgereicht, weil die Effekte auch auf der symptomatischen Ebene so bedeutsam waren, dass die ITT-Analyse diese Vorteile bestätigen konnte. In der CAPSTONE-2 war der Endpunkt der Symptomverbesserung für die Patienten, die bereits Komorbiditäten oder Risiken hatten, für Influenza-bedingte Komplikationen primär auf die Viruslast gesetzt. Dort wollte man die Überlegenheit von Baloxavir zeigen, dass auch Patienten mit Risiko die Viruslast schneller verlieren und die Ansteckungsgefahr damit eingedämmt ist. Das war signifikant schneller, und zwar doppelt so schnell im Median, zwei statt vier Tage. Die Symptomatik, wie mein Kollege sagte, war Nichtunterlegenheit, und wir gehen nicht davon aus, dass die ITT-Analyse an dieser Aussage für die Symptomatik etwas verändern würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Das heißt, Sie bestätigen, dass wir für diese Endpunkte keine Effekte in der CAPSTONE-2 haben. Okay. Hatten wir schon vermutet. Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur fürs Protokoll: Frau Roske hat genickt. – Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern das gewünscht ist, die aus seiner Sicht relevanten Punkte der letzten 40 Minuten darzustellen. Wer macht das? – Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Vielen Dank für die lebhaftige Diskussion. Wir haben über die zweckmäßige Vergleichstherapie gesprochen. Paracetamol scheint wirklich das geeignetste Medikament zu sein und ist in der Studie als Selbstmedikation, Begleitmedikation adäquat umgesetzt worden und damit als medikamentös symptomatische Behandlung der unkomplizierten Influenza. Wir haben den Fokus auch auf die Therapie der unkomplizierten Influenza gesetzt und sehen, dass die Viruslast nicht nur persönliche, sondern auch gesellschaftliche Bedeutung hat und eine schnelle Reduktion der Viruslast dazu beitragen kann, Ansteckungen zu verhindern. Wir haben bisher nicht über die Vorteile gesprochen, dass Baloxavir eine Einmalgabe ist. Wir haben mit den bisherigen Therapien fünf oder zehn Tage Therapiedauer, und wir haben mit Baloxavir und der Einmalgabe eine sichere und einfache Anwendung für die Patienten und Personen, die es benötigen. Wir haben für alle Patienten eine sehr gute Verträglichkeit in den Studien auf Placeboniveau gezeigt. Zusammengefasst hat damit Baloxavir sowohl für die Therapie der unkomplizierten Influenza als auch für die Postexpositionsprophylaxe einen bedeutsamen, aus unserer Sicht beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank a) für diese Zusammenfassung, b) dafür, dass Sie uns als pharmazeutischer Unternehmer Rede und Antwort gestanden haben, auch an die beiden Kliniker für ihre Beiträge. Wir werden das, was hier besprochen wurde, selbstverständlich in unsere Beratungen einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-039 Baloxavir marboxil

Stand: April 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Baloxavir marboxil zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) der Influenza

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil Xofluza®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Xofluza ist indiziert zur Behandlung der Influenza bei Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln. Xofluza ist indiziert zur Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Personen ab 12 Jahren.
Oseltamivir J05AH02 (Tamiflu®)	<p>Prophylaxe der Influenza: Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von 1 Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden. - Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2). - Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Über die Anwendung von antiviralen Arzneimitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Influenza sollte auf der Basis offizieller Empfehlungen entschieden werden. Die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes von Oseltamivir zur Behandlung und Prophylaxe sollte die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Influenzaviren, die in der jeweiligen Saison verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln gegen Influenza und das Ausmaß der Krankheit in verschiedenen geografischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI 02/2019])
Zanamivir J05AH01 (Relenza®)	<p>Relenza ist indiziert zur Postexpositions-Prophylaxe der Influenza A und B bei Erwachsenen und Kindern (ab 5 Jahren) nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall innerhalb desselben Haushalts (siehe Abschnitt 5.1 für Kinder von 5 bis 11 Jahren).</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Ausnahmefällen (z.B. im Fall einer Nichtübereinstimmung zwischen zirkulierenden Virusstämmen und den Impfstoff-Virusstämmen oder in einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe der Influenza A und B mit Relenza erwogen werden, wenn Influenza in der Bevölkerung auftritt. - Relenza ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Der angemessene Einsatz von Relenza zur Prophylaxe der Influenza sollte individuell von Fall zu Fall entschieden werden, unter Berücksichtigung der jeweiligen Umstände und der Bevölkerungsgruppe, die zu schützen ist. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geographischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden. [Stand FI 01/2019]

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-039 (Baloxavir marboxil)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Systematische Reviews.....	5
3.2 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	14

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EM	Effect measure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ILI	influenza-like illness
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITTI	the intention-to-treat infected
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRTC	lower respiratory tract complication
NAI	neuraminidase inhibitor
NI	neuraminidase inhibitor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RMST	Restricted mean survival time
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCM	Traditional chinese medicine
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

1 Indikation

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Influenza durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1101 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Systematische Reviews

Boikos C et al., 2017 [1].

Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009-15

Fragestellung

To review systematically the published literature evaluating neuraminidase inhibitor (NI) safety and effectiveness in situations of pandemic and novel/variant influenza.

Methodik

Population:

- influenza in all patient populations

Intervention:

- neuraminidase inhibitor (NI) oseltamivir, zanamivir, peramivir and/or laninamivir. For inclusion, studies of NIs must have been used in the context of pandemic influenza (defined as any influenza A/H1N1 strains circulating in 2008–2009 or 2009–2010 influenza seasons) or novel/variant influenza (defined as influenza strains endemic in avians or swine, not endemic in humans) treatment, prophylaxis and/or outbreak control

Komparator:

- administration of another influenza antiviral drug class, regimen or NI; standard of care at the time the study was conducted; placebo; or no treatment for influenza.

Endpunkte:

- The primary outcome of interest for NI effectiveness in prophylaxis/outbreak control was secondary transmission. For NI effectiveness in treatment, outcomes included mortality (distinguishing between all-cause and influenza-related, if possible), pneumonia, ICU admission, hospitalization, secondary transmission, severe influenza infection (defined as either ICU admission or death), duration of fever (or time to afebrile), time to resolution of symptoms (duration of disease) and effectiveness of NIs in relation to timing of administration (either after symptom onset or presentation for medical care was also evaluated). For NI safety (for either treatment, prophylaxis or outbreak control) the primary outcomes of interest were all reported adverse events (AEs). Secondary outcomes included for NI effectiveness in treatment, prophylaxis or outbreak control were viral shedding, viral load and development of resistance.

Recherche/Suchzeitraum:

- Six databases were searched for published articles: BIOSIS Previews, CINAHL, EMBASE, MEDLINE, PubMed and Web of Science. Searches were limited to studies published from 1 April 2009–31 October 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria for rating the quality of evidence were used to assess the quality of each study. We specifically evaluated the risk of bias (selection bias, measurement error and residual confounding) in RCTs and observational studies, and checked for any additional risk of bias in RCTs arising from random sequence generation, allocation concealment and blinding. Each study was assessed for the presence/absence of confounding, measurement error and selection bias (as determined by reviewers). We also evaluated the imprecision and indirectness of the outcomes of interest

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In total, 165 articles were included in this systematic review
- Ninety-four per cent (155 of 165) of the included studies were observational and the remainder were experimental.
- Approximately 63% (104 of 165) of included studies were retained for the analysis of the effect of NI treatment

Charakteristika der Population:

- Roughly 88% (145 of 165) of studies included participants with laboratory-confirmed influenza (most commonly by RT-PCR); however, the diagnostic methods that authors used varied widely by study
- In the majority of studies, the study population exclusively received oseltamivir (107 of 165; 65%); in four studies (2%) authors evaluated the effect of peramivir alone; and in the remaining 54 (33%) it was either unclear whether study participants received several NIs or one NI exclusively.

Qualität der Studien:

- We deemed selection bias to be unlikely in roughly half (77 of 165) of the included studies and likely/unclear in 40% (61 of 165). Furthermore, measurement error was considered likely in 37% (61 of 165) of all included studies and unclear (or possible) in 35% (57 of 165) of studies.
- We judged that the included studies were generally of low quality based upon presence of confounding, measurement error and/or selection bias

Studienergebnisse:

NIs indicated for prophylaxis/outbreak control

- Secondary transmission
 - In 10% of studies (17 of 165), authors evaluated the effectiveness of NIs when indicated for prophylaxis or outbreak control (16 observational studies and one experimental study). of these studies, only three were used to evaluate the effectiveness of NIs generally and the remainder specifically evaluated the effectiveness of oseltamivir for prophylaxis/outbreak control. Studies that presented effect estimates comparing NI prophylaxis with no prophylaxis (both adjusted and unadjusted) were conducted either in a general population or in a study population composed of adults; no other populations of

interest were represented by the studies reporting EMs for this outcome. Notably, it was unclear whether prophylaxis was pre-exposure or post-exposure in two of the included studies

- All studies showed either a statistically significant decreased risk or odds of influenza, or a lower R0 in individuals who received NIs as prophylaxis compared to those that did not (in a general population and in adults), with the exception of an observational study conducted in healthcare personnel workers
- Moreover, in an RCT, Carrat et al.²³ compared the effectiveness of different NIs indicated for prophylaxis and included patients >18years who sought medical advice within 36 h of the onset of influenza symptoms and who had tested positive with a rapid influenza test. The study randomized participants to one of three treatment arms: oseltamivir/zanamivir combination therapy, oseltamivir monotherapy and zanamivir monotherapy. No statistically significant difference in secondary transmission of pandemic influenza between the three treatment arms was found. However, multivariable logistic regression modelling suggested greater odds of secondary transmission of influenza in both the oseltamivir and zanamivir monotherapy arms versus the combination therapy arm
- Safety
 - In an observational study by Anovadiya et al., the authors compared adverse drug reactions between patients on a therapeutic regimen and their close contacts on a prophylactic regimen of oseltamivir.¹³ Adverse drug reactions reported in the therapeutic group were statistically significantly higher as compared with the prophylactic group (P=0.029). Severity assessment showed 76% mild and 24% moderate reactions in the therapeutic group, 89% mild and 11% moderate reactions in the prophylactic group. Severity of adverse drug reactions was significantly higher in the therapeutic group.¹³ Similarly, in a retrospective study by Fallo et al., mild AEs from oseltamivir treatment were reported in 8 of 64 (12%) school-aged patients (vomiting and diarrhoea were the most frequently reported symptoms in this group) while 15 of 266 (5.6%) household contacts with oseltamivir prophylaxis reported AEs, with abdominal pain the most frequently described symptom (P=0.052)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, approximately half (34 of 62, 55%) of all statistical analyses comparing NI treatment with no treatment were statistically significant, favouring the use of NIs for all outcomes with limited significant evidence opposing their use. Evaluating adjusted estimates only, NIs are likely effective in reducing mortality and may be effective in reducing pneumonia, in the general population. Furthermore, there was a trend in the evidence supporting NI treatment for the reduction of severe influenza, hospitalization, ICU admission and fever duration (in a general population, children and adults).

In all studies, a statistically significantly decreased risk, odds or lower R0 were reported in individuals who received NIs as prophylaxis (both pre- and post-exposure) compared with those that did not (in a general population and in adults) with the exception of one observational study conducted in adult healthcare personnel workers.

However, the results of this review must be interpreted with caution as they are based on a small number of studies that are of very poor methodological quality. Knowledge gaps remain regarding NI effectiveness and safety for specific populations, namely Aboriginal people, high-risk individuals (living with chronic and/or immune conditions) and the elderly (>65years old).

3.2 Leitlinien

Uyeki TM et al., 2019 [2].

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These clinical practice guidelines are an update of the guidelines published by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) in 2009. The guidelines consider the care of children, pregnant and postpartum women, and nonpregnant adults and include special considerations for patients who are severely immunocompromised such as hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. The target audience includes primary care clinicians, obstetricians, emergency medicine providers, hospitalists, and infectious disease specialists. The guidelines may be also useful for occupational health physicians and clinicians working in long-term care facilities. It adds new information on diagnostic testing, use of antivirals, and considerations of when to use antibiotics and when to test for antiviral resistance, and presents evidence on harm associated with routine use of corticosteroids.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die Leitlinie ist ein Update einer Leitlinie aus dem Jahr 2009. Es wird angegeben, dass sich die Leitlinienerstellung an der Originalleitlinie orientierte. Die Leitlinie aus dem Jahr 2009 entspricht einer hochwertigen Leitlinie entsprechend S3 Klassifizierung der AWMF. Ob ein systematisches Vorgehen auch für das Update zugrunde liegt ist nicht dokumentiert.

Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003–32.

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche für die Originalleitlinie von 2009 dargelegt, unklar, ob die Suche auch im Update systematisch war. Systematische Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig. Die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt.
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- Originalleitlinie 2009: Literature searches of the Medline database were performed for relevant English-language literature from the period 1966–2008.
- Keine Angaben zum Update.

LoE und GoR

Category and Grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from 1 or more properly randomized controlled trials
II	Evidence from 1 or more well-designed clinical trials, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Adapted from the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [6].

ANTIVIRAL CHEMOPROPHYLAXIS IN COMMUNITY SETTINGS

Who Should Be Considered for Antiviral Chemoprophylaxis to Prevent Influenza in the Absence of Exposure or an Institutional Outbreak (Preexposure Chemoprophylaxis)?

Antiviral drugs should not be used for routine or widespread chemoprophylaxis outside of institutional outbreaks; antiviral chemoprophylaxis can be considered in certain situations:

32. Clinicians can consider antiviral chemoprophylaxis for the duration of the influenza season for adults and children aged ≥ 3 months who are at very high risk of developing complications from influenza and for whom influenza vaccination is contraindicated, unavailable, or expected to have low effectiveness (eg, persons who are severely immunocompromised) (C-II).

33. Clinicians can consider antiviral chemoprophylaxis for the duration of the influenza season for adults and children aged ≥ 3 months who have the highest risk of influenza-associated complications, such as recipients of hematopoietic stem cell transplant in the first 6–12 months posttransplant and lung transplant recipients (B-II).

34. Clinicians can consider short-term antiviral chemoprophylaxis in conjunction with prompt administration of inactivated influenza vaccine for unvaccinated adults and children aged ≥ 3 months who are at high risk of developing complications from influenza in whom influenza vaccination is expected to be effective (but not yet administered) when influenza activity has been detected in the community (C-II).

35. Clinicians can consider short-term antiviral chemoprophylaxis for unvaccinated adults, including healthcare personnel, and for children aged ≥ 3 months who are in close contact with persons at high risk of developing influenza complications during periods of influenza activity when influenza vaccination is contraindicated or unavailable and these high-risk persons are unable to take antiviral chemoprophylaxis (C-III).

36. Clinicians can consider educating patients and parents of patients to arrange for early empiric initiation of antiviral treatment as an alternative to antiviral chemoprophylaxis (C-III).

Which Antiviral Drugs Should Be Used for Preexposure Chemoprophylaxis for Influenza?

37. Clinicians should use an NAI (oral oseltamivir or inhaled zanamivir) if preexposure chemoprophylaxis for influenza is administered rather than an adamantane antiviral (A-II).

What Is the Duration of Preexposure Antiviral Chemoprophylaxis to Prevent Influenza?

38. Clinicians should administer preexposure antiviral chemoprophylaxis for adults and children aged ≥ 3 months who are at very high risk of developing complications from influenza (eg, severely immunocompromised persons such as hematopoietic stem cell transplant recipients) for whom influenza vaccination is contraindicated, unavailable, or expected to have low effectiveness, as soon as influenza activity is detected in the community and continued for the duration of community influenza activity (A-II).

39. Clinicians should test for influenza and switch to antiviral treatment dosing in persons receiving preexposure antiviral chemoprophylaxis who become symptomatic, preferably with an antiviral drug with a different resistance profile if not contraindicated (A-II).

Which Asymptomatic Persons Exposed to Influenza Should Be Considered for Postexposure Antiviral Chemoprophylaxis in a Noninstitutional Setting?

40. Clinicians can consider postexposure antiviral chemoprophylaxis for asymptomatic adults and children aged ≥ 3 months who are at very high risk of developing complications from influenza (eg, severely immunocompromised persons) and for whom influenza vaccination is contraindicated, unavailable, or expected to have low effectiveness, after household exposure to influenza (C-II).

41. Clinicians can consider postexposure antiviral chemoprophylaxis (in conjunction with influenza vaccination) for adults and children aged ≥ 3 months who are unvaccinated and are household contacts of a person at very high risk of complications from influenza (eg, severely immunocompromised persons), after exposure to influenza (C-II).

42. Clinicians can consider educating patients and arranging for early empiric initiation of antiviral treatment as an alternative to postexposure antiviral chemoprophylaxis (C-III).

When Should Postexposure Antiviral Chemoprophylaxis Be Started?

43. If chemoprophylaxis is given, clinicians should administer postexposure antiviral chemoprophylaxis as soon as possible after exposure, ideally no later than 48 hours after exposure (A-III).

44. Clinicians should not administer once-daily postexposure antiviral chemoprophylaxis if >48 hours has elapsed since exposure. Full-dose empiric antiviral treatment should be initiated as soon as symptoms occur, if treatment is indicated (A-III).

How Long Should Postexposure Antiviral Chemoprophylaxis Be Given?

45. Clinicians should administer postexposure antiviral chemoprophylaxis in a nonoutbreak setting for 7 days after the most recent exposure to a close contact with influenza (A-III).

46. Clinicians should test for influenza and switch to antiviral treatment dosing in persons receiving postexposure antiviral chemoprophylaxis who become symptomatic, preferably with an antiviral drug with a different resistance profile if not contraindicated (A-III).

Which Antiviral Drugs Should Be Used for Postexposure Chemoprophylaxis?

47. Clinicians should administer an NAI (inhaled zanamivir or oral oseltamivir) if postexposure chemoprophylaxis for influenza is given, rather than an adamantane antiviral (A-II).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 20.02.2020

#	Suchfrage
1	[mh "influenza, human"]
2	[mh "influenzavirus A"]
3	[mh "influenzavirus B"]
4	#1 OR #2 OR #3
5	influenza:ti,ab,kw OR infleunzas:ti,ab,kw
6	grippe:ti,ab,kw
7	flu:ti,ab,kw
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 OR #8
10	#9 with with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to Feb 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 20.02.2020

#	Suchfrage
1	influenza, human[mh]
2	influenzavirus A[mh]
3	influenzavirus B[mh]
4	#1 OR #2 OR #3
5	influenza[tiab] OR influenzas[tiab]
6	grippe[tiab]
7	flu[tiab]
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))))))

	AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	((#10) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.02.2020

#	Suchfrage
1	influenza, human[mh]
2	influenzavirus A[mh]
3	influenzavirus B[mh]
4	#1 OR #2 OR #3
5	influenza[tiab] OR influenzas[tiab]
6	grippe[tiab]
7	flu[tiab]
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
11	(#10) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
13	(#12) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Referenzen

1. **Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, et al.** Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009-15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(6):1556-1573.
2. **Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al.** Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68(6):895-902.