



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.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	23
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung.....	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	37

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	56
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	63
D.	Anlagen.....	69
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	69
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	82

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 Patientinnen und 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 angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht:

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

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

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 Influenza-Infektion sind folgende virustatische Arzneimittel zugelassen: Neuraminidase-Hemmer (Oseltamivir, Zanamivir) sowie Amantadin (ausschließlich bei der Influenza-A-Infektion zugelassen).

Darüber hinaus stehen zur Behandlung von influenzabedingten Symptomen antipyretische, antiphlogistische sowie analgetische Wirkstoffe zur Verfügung.

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.

Bei der Behandlung von Influenza-Infektionen steht die symptomatische Therapie der influenzabedingten Symptome im Vordergrund. Die symptomatische Therapie umfasst antipyretische, antiphlogistische sowie analgetische Maßnahmen. Darüber hinaus liegt für die zugelassenen, antiviralen Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir Evidenz in Form von drei systematischen Übersichtsarbeiten und einer Leitlinie vor. Gemäß der Empfehlung des Robert-Koch-Instituts² sollte die Anwendung einer dieser antiviralen Therapien wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht erwogen werden. Für den antiviralen Wirkstoff Amantadin liegt keine aggregierte Evidenz in Form von systematischen Reviews vor; zudem spielt er im Versorgungsalltag gegenwärtig keine Rolle und ist daher nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz und der Empfehlungen des RKI zur Therapie der Influenza wird für erkrankte Personen ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen eine symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: z.B. Fiebersenkung oder Schmerztherapie (z.B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika). Dabei wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z.B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z.B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden. Diese Maßnahmen sind zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.

Für erkrankte Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf wird eine antivirale Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir als zweckmäßig bestimmt. Die Therapie mit antiviralen Arzneimitteln soll entsprechend der Zulassung so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden. Es sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geographischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baloxavir marboxil wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ist der Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
- b) Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, ist der Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir nicht belegt.

Begründung zu Patientengruppe a):

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen liegen die beiden doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 vor.

JapicCTI-153090

Die Studie JapicCTI-153090 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Placebo, in der 400 Personen im Alter von ≥ 20 bis < 65 Jahren mit einer mittels Antigentest bestätigten Influenza eingeschlossen wurden, die zusätzlich Fieber und jeweils mindestens ein weiteres allgemeines und respiratorisches influenzatypisches Symptom aufweisen mussten, und für die keine Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen vorliegen durften. Eine symptomatische Therapie war bis auf den Einsatz von Paracetamol als „Rescue-Therapie“ bei schwerer Symptomatik nicht erlaubt. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Studiendauer betrug 22 Tage.

CAPSTONE-1

In die multizentrische, doppelblinde RCT CAPSTONE-1 wurden 1436 Personen analog zur Studie JapicCTI-153090 mit symptomatisch diagnostizierter Influenza-Infektion im Alter zwischen 12 und ≤ 64 Jahren eingeschlossen, die keine Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen aufweisen, und im Verhältnis 2:2:1 randomisiert den drei Studienarmen Baloxavir marboxil (N = 612), Placebo (N = 310), Oseltamivir (N = 514) und im Alter von 12-19 Jahren 2:1 den zwei Studienarmen (Placebo, Baloxavir marboxil) zugeteilt. Eine symptomatische Therapie war wie in der Studie JapicCTI-153090 bis auf den Einsatz von Paracetamol als „Rescue-Therapie“ nicht erlaubt. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs. Die Behandlungsdauer betrug fünf und die Studiendauer 22 Tage.

Zur Bewertung der Nebenwirkungen bzw. Mortalität wurde die gesamte Studienpopulation der CAPSTONE-1 ausgewertet (Intention to treat [ITT]-Population), während zur Bewertung der Morbiditätsendpunkte die Gesamtpopulation auf die Personen eingeschränkt wurde, bei denen der Nachweis eines positiven Influenzatests mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) vorlag (Intention to treat infected [ITTI]-Population).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe wurde vom G-BA eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) bestimmt. Dabei wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.

In den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 war eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika (unter Ausnahme von Paracetamol) sowie weiteren symptomatischen Therapien wie z.B. Antitussiva und Expektorantien oder Kombipräparate gegen Erkältung nicht erlaubt. Paracetamol durfte nur in den Fällen eingenommen werden, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass Personen eine „Rescue-Therapie“ benötigten. In der Studie JapicCTI-153090 haben ca. 80 % und in der Studie CAPSTONE-1 ca. 5 – 7 % in beiden Studienarmen im Studienverlauf mindestens 1-mal Paracetamol eingenommen. Angaben zur Einnahmehäufigkeit fehlen. Dabei war in der Studie JapicCTI-153090 eine maximale Dosierung von 1500 mg und in der Studie CAPSTONE-1 3000 mg Paracetamol pro Tag erlaubt.

In beiden Studien wurde keine hinreichende Begründung sowohl für die extremen Unterschiede in der Häufigkeit der benötigten Rescue-Therapien als auch für die unterschiedliche, erlaubte Tageshöchstdosierung in der Anwendung von Paracetamol seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Insgesamt ist unklar, wie viele Personen ohne die im Studienprotokoll beschriebene Restriktion wie häufig von einer symptomatischen Therapie zu Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Aufgrund der durch das Studienprotokoll vorgegebenen Restriktion in der Anwendung der symptomatischen Therapie sind Aussagen zum Zusatznutzen in beiden Studien für patientenrelevante Endpunkte zur Influenza-Symptomatik und Gesundheitszustand nicht möglich.

Zusammenfassend erscheint die in den Studien vorgenommene Einschränkung der Therapieoptionen für eine symptomatische Behandlung nicht angemessen. Aufgrund der damit verbundenen Unklarheiten wurde somit für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Begründung zu Patientengruppe b):

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) CAPSTONE-2 vor.

CAPSTONE-2

In die multizentrische, doppelblinde RCT CAPSTONE-2 wurden ca. 2200 Patienten mit analog zur Studie CAPSTONE-1 symptomatisch diagnostizierten Influenza-Infektion und mindestens einem Risikofaktor für influenzabedingte Komplikationen im Alter ab 12 Jahren im Verhältnis 1:1:1 randomisiert auf drei Studienarme (Placebo, Oseltamivir und Baloxavir marboxil) aufgeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Placebo-Arm nicht relevant. Personen mit einem schweren Verlauf bei Studieneinschluss waren ausgeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (unter Berücksichtigung der Veränderung vorbestehender Symptome). Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs. Die Behandlungsdauer beträgt fünf und die Studiendauer 22 Tage.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auch bei Einsatz einer antiviralen Therapie, wie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wird davon ausgegangen, dass zusätzlich eine symptomatische Therapie erfolgt. In

beiden Studienarmen sollten zusätzlich unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydratierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) zu Verfügung stehen.

In der Studie CAPSTONE-2 war analog zu den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 die Einnahme von Antipyretika und Analgetika mit Ausnahme von Paracetamol als „Rescue-Therapie“, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass die Personen diese benötigten, nicht erlaubt. Die zusätzliche symptomatische Begleittherapie war aufgrund der Restriktionen gemäß Studienprotokoll daher stark eingeschränkt war.

Studienpopulation – Auswertung der ITTI-Population

In der Studie CAPSTONE-2 werden analog zur Studie CAPSTONE-1 unterschiedliche Auswertungspopulationen für Endpunkte zur Morbidität und Endpunkten zu Nebenwirkungen sowie Mortalität herangezogen. Zur Bewertung der Nebenwirkungen bzw. Mortalität wurde die gesamte Studienpopulation der CAPSTONE-2 ausgewertet (ITT-Population), während zur Bewertung der Morbiditätsendpunkte die Gesamtpopulation auf die Personen eingeschränkt wurde, bei denen der Nachweis eines positiven Influenzatests mittels RT-PCR vorlag, und die in Zentren eingeschlossen wurden, in denen die Standards der Good clinical Practice (GCP) angewendet wurden (ITTI-Population).

Die Auswertung der Gesamtpopulation ohne regelhaft durch einen PCR-Test bestätigte Influenza-Diagnose spiegelt die Verhältnisse in der Versorgung wider, da die Diagnose und anschließende Therapieentscheidung zur antiviralen Behandlung in der klinischen Praxis grundsätzlich nicht von einem labordiagnostischen Influenzanaschweis abhängig sind. Auch wird für die Behandlung der Influenza mit Baloxavir marboxil gemäß Fachinformation kein labordiagnostischer Nachweis vorausgesetzt. Entsprechend wurden auch in der Studie CAPSTONE-2 die Personen unabhängig von einem labordiagnostischen Nachweis in die Studie eingeschlossen und behandelt.

Mit der ITTI-Population liegen für die Morbiditäts-Endpunkte ausschließlich die Daten derjenigen Personen vor, bei denen im Nachhinein, d.h. nach Behandlungsbeginn die Infektion mit Influenzaviren labordiagnostisch bestätigt wurde. Da bei fehlender Virusinfektion – in diesem Fall bestätigt durch einen negativen RT-PCR-Test – nicht von einer Wirkung der antiviralen Therapie auszugehen ist, können die Ergebnisse nachweislich Influenza-Erkrankter, die bereits vorab behandelt wurden, für die Zusatznutzenbewertung hinsichtlich der Morbidität ergänzend dargestellt werden.

Mortalität

In der Studie CAPSTONE-2 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Für die Endpunkte Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustands, gemessen über die visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) und der influenzatypischen Komplikationen liegen für die relevante Auswertungspopulation (ITT-Population) keine Ergebnisse vor.

In der ergänzend dargestellten ITTI-Population zeigen sich in den betrachteten Morbiditätsendpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich daher kein Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Oseltamivir für der Kategorie Morbidität.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CAPSTONE-2 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UEs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir.

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

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil wurde die doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie CAPSTONE-2 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In der Studie fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Es ergeben sich für die Studie Unsicherheiten in Bezug auf die zusätzlich zur Verfügung stehende symptomatische Begleittherapie, welche aufgrund der Restriktionen gemäß Studienprotokoll stark eingeschränkt war.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den Endpunkten Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand und influenzatypische Komplikationen zeigte sich in der ergänzend dargestellten ITTI-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.

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 Oseltamivir.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir.

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: Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen
- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelt verblindeten RCT JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 vor.

In beiden war eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika unter Ausnahme von Paracetamol als „Rescue-Therapie“ bei schwerwiegenden Influenza-Symptomen sowie weiteren symptomatischen Therapien wie z.B. Antitussiva und Expektorantien oder Kombipräparate gegen Erkältung nicht erlaubt. Es ist daher unklar, wie viele Personen ohne die im Studienprotokoll beschriebene Restriktion wie häufig von einer symptomatischen Therapie zu Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Darüber hinaus wurden weder Begründungen für die extremen Unterschiede in der Anwendung von Paracetamol noch für die unterschiedlichen erlaubten Tageshöchstdosierungen vorgelegt.

Somit wurde für diese Patientenpopulation keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelt verblindete RCT CAPSTONE-2 vor, in der Baloxavir marboxil mit Oseltamivir verglichen und die zweckmäßige Vergleichstherapie damit umgesetzt wurde.

In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität (Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand und influenzatypische Komplikationen) zeigte sich bei Personen mit positivem Influenza-Nachweis (ergänzend dargestellt) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Es verbleiben Unsicherheiten in der zusätzlich zur Verfügung stehenden symptomatischen Begleittherapie, welche aufgrund der Restriktionen gemäß Studienprotokoll stark eingeschränkt war.

In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir 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. 1 091 000 – 1 925 000) sowie

mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (ca. 780 000 – 1 378 000) 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. 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 p

harmazeutischen 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 pro Jahr bzw. pro Saison erhält, weitere Behandlungen aufgrund von Rezidiven 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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Person/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Person/ Jahr
Patientenpopulation a)				
symptomatische Therapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Patientenpopulation b)				
Oseltamivir	2 x täglich für 5 Tage	5	1	5
Zanamivir	2 x täglich 2 Inhalationen (entspricht 2 x täglich 2 x 5 mg) für 5 Tage	5	1	5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baloxavir marboxil	< 80 kg: 40 mg	40 mg	2 x 20 mg	1	2 x 20 mg
	≥ 80 kg: 80 mg	80 mg	2 x 40 mg	1	2 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
symptomatische Therapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientenpopulation b)					
Oseltamivir	1 x 75 mg	150 mg	2 x 75 mg	5	10 x 75 mg
Zanamivir	1 x 10 mg	20 mg	4 x 5 mg	5	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					
symptomatische Therapie	patientenindividuell unterschiedlich				
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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 21. Juni 2021 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juni 2021 13. Juli 2021 20. 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, ≥ 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 20.05.2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Baloxavir marboxil wie folgt ergänzt:

Baloxavir marboxil

Beschluss vom: 5. August 2021

In Kraft getreten am: 5. August 2021

BAnz AT 30.08.2021 B4

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 angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne 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	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: 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</p>		

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n.b.	Es liegen für die relevante Gesamtpopulation keine bewertbaren Daten vor; für die Personen mit positivem Influenza-Nachweis (ergänzend dargestellt) liegen keine für die

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-21) sofern nicht anders indiziert.

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

Studie CAPSTONE-2: doppelblinde RCT (Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir vs. Placebo); 14 Tage Beobachtung

Mortalität

Endpunkt Studie CAPSTONE-2	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität	730	0 (0)	721	1 (0,1)	0,33 [0,01; 8,07] ^b ; 0,370

Morbidität

Es liegen ausschließlich Ergebnisse zur ITTI-Population mit positivem Influenznanachweis mittels RT-PCR für die Endpunktkategorie Morbidität vor, die Ergebnisse sind nachfolgend ergänzend dargestellt.

Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, für die keine Daten eingereicht wurden, ist im Vergleich zum Effekt in der dargestellten ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.

Endpunkt Studie CAPSTONE-2	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
influenzatyrische Komplikationen ^c	38 8	11 (2,8)	38 9	18 (4,6)	0,61 [0,29; 1,28]; 0,247

<i>(ergänzend dargestellt)</i>							
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert		
Influenza-Symptomatik ^d <i>(ergänzend dargestellt)</i>	385	73,2 [67,2; 85,1] 343 (89,1)	388	81,0 [69,4; 91,5] 341 (87,9)	1,02 [0,87; 1,18]; 0,845		
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <i>(ergänzend dargestellt)</i>	376	k. A.	40,22 (0,51)	379	k. A.	40,38 (0,51)	-0,16 [-1,07; 0,75]; 0,730

Gesundheitsbezogene

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Die Lebensqualität wurde in der Studie CAPSTONE-2 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie CAPSTONE-2	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UEs <i>(ergänzend dargestellt)</i>	730	179 (24,5)	721	192 (26,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SUEs	730	5 (0,7)	721	8 (1,1)	0,62 [0,20; 1,88]; 0,530
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					

Abbruch wegen UEs	wegen	730	5 (0,7)	721	4 (0,6)	1,23 [0,33; 4,58]; 0,828
<p>a. eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>b. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch); weil im Baloxavir marboxil-Arm keine Ereignisse auftraten, wurde bei der Berechnung der Korrekturterm 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>c. umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie</p> <p>d. Zeit bis zur Verbesserung aller Influenza-Symptome. Die patientenberichteten Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

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

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

ca. 1 091 000 – 1 925 000 Personen

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

ca. 780 000 – 1 378 000 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 Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Baloxavir marboxil ⁴	109,60 € – 209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Symptomatische Therapie	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ²	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 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

⁴ Die Spanne von Baloxavir marboxil ergibt sich auf Grundlage unterschiedlicher Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (< 80 kg KG bzw. ≥ 80 kg KG)

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, ≥ 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 durch die Bekanntmachung vom 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Baloxavir marboxil wie folgt ergänzt:

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 angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienresultate nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne 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	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidity	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-21), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n. b.	Es liegen für die relevante Gesamtpopulation keine bewertbaren Daten vor; für die Personen mit positivem Influenza-Nachweis (ergänzend dargestellt) liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
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 CAPSTONE-2: doppelblinde RCT (Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir vs. Placebo); 14 Tage Beobachtung

Mortalität

Endpunkt Studie CAPSTONE-2	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität	730	0 (0)	721	1 (0,1)	0,33 [0,01; 8,07] ^b ; 0,370

Morbidität

Es liegen ausschließlich Ergebnisse zur ITTI-Population mit positivem Influenzanachweis mittels RT-PCR für die Endpunktkategorie Morbidität vor, die Ergebnisse sind nachfolgend ergänzend dargestellt.

Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, für die keine Daten eingereicht wurden, ist im Vergleich zum Effekt in der dargestellten ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.

Endpunkt Studie CAPSTONE-2	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Influenzatypische Komplikationen ^c (ergänzend dargestellt)	388	11 (2,8)	389	18 (4,6)	0,61 [0,29; 1,28]; 0,247



	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert		
Influenza-Symptomatik ^d (ergänzend dargestellt)	385	73,2 [67,2; 85,1] 343 (89,1)	388	81,0 [69,4; 91,5] 341 (87,9)	1,02 [0,87; 1,18]; 0,845		
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)	376	k. A.	40,22 (0,51)	379	k. A.	40,38 (0,51)	-0,16 [-1,07; 0,75]; 0,730

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie CAPSTONE-2 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie CAPSTONE-2	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UEs (ergänzend dargestellt)	730	179 (24,5)	721	192 (26,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SUEs	730	5 (0,7)	721	8 (1,1)	0,62 [0,20; 1,88]; 0,530
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Abbruch wegen UEs	730	5 (0,7)	721	4 (0,6)	1,23 [0,33; 4,58]; 0,828

a eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

b eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch); weil im Baloxavir marboxil-Arm keine Ereignisse auftraten, wurde bei der Berechnung der Korrekturterm 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

c umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie

d Zeit bis zur Verbesserung aller Influenza-Symptome. Die patientenberichteten Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue.

Verwendete Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen
ca. 1 091 000 bis 1 925 000 Personen

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht
ca. 780 000 bis 1 378 000 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 Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ²	109,60 € – 209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Symptomatische Therapie	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baloxavir marboxil ²	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

² Die Spanne von Baloxavir marboxil ergibt sich auf Grundlage unterschiedlicher Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (< 80 kg KG bzw. > 80 kg KG).

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, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baloxavir marboxil (Influenza, ≥ 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-626)

Modul 1

(pdf 964,28 kB)

Modul 2

(pdf 689,13 kB)

Modul 3

(pdf 1,35 MB)

Modul 4

(pdf 58,99 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,13 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Baloxavir marboxil (Xofluza®)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baloxavir marboxil (Influenza, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Die Anwendung von Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baloxavir marboxil:

- eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)

b) Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Baloxavir marboxil:

- eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Stand der Information: Dezember 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 852.65 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-626*). 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-626
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 zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Baloxavir marboxil (Kurzform Baloxavir) wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Baloxavir sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden (1).</p> <p>Baloxavir schließt mit seiner Einmalgabe, der signifikanten Verringerung der Infektiosität und einer verringerten Gefahr für Kontaktpersonen sich anzustecken eine noch bestehende Therapielücke mit Bedeutung für Patienten, deren Umfeld und das gesamte gesellschaftliche Leben.</p> <p>In der Nutzenbewertung kommt das IQWiG für die Patientenpopulation „Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen“ zu der Einschätzung, ein Zusatznutzen sei nicht belegt. Roche widerspricht dieser Einschätzung.</p>	<p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelt verblindeten RCT JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 vor.</p> <p>In beiden war eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika unter Ausnahme von Paracetamol als „Rescue-Therapie“ bei schwerwiegenden Influenza-Symptomen sowie weiteren symptomatischen Therapien wie z.B. Antitussiva und Expektorantien oder Kombipräparate gegen Erkältung nicht erlaubt. Es ist daher unklar, wie viele Personen ohne die im Studienprotokoll beschriebene Restriktion wie häufig von einer symptomatischen Therapie zu Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Darüber hinaus wurden weder Begründungen für die extremen Unterschiede in der Anwendung von Paracetamol noch für die unterschiedlichen erlaubten Tageshöchst dosierungen vorgelegt.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 4, Z. 40-41</p> <p>S. 10, Z. 30-31</p> <p>S. 12, Z. 31 ff.</p>	<p>Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Roche stimmt der Aussage, die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) „symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)“ sei für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen in den pivotalen Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 nicht adäquat umgesetzt worden, nicht zu.</p> <p>In dem G-BA Beratungstermin am 24.04.2020 zu Baloxavir wurde für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen eine „symptomatische Therapie“ als ZVT festgelegt und dazu folgende Ausführung gemacht (2):</p> <p>„Aufgrund der vorliegenden Evidenz und der Empfehlungen des Robert Koch-Institut (RKI) zur Therapie der Influenza wird für Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen eine symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: z.B. Fiebersenkung oder Schmerztherapie (z.B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika).“</p> <p>Die ZVT ist in den pivotalen Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 adäquat umgesetzt:</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe wurde vom G-BA eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) bestimmt. Dabei wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.</p> <p>In den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 war eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika (unter Ausnahme von Paracetamol) sowie weiteren symptomatischen Therapien wie z.B. Antitussiva und Expektorantien oder Kombipräparate gegen Erkältung nicht erlaubt. Paracetamol durfte nur in den Fällen eingenommen werden, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass Personen eine „Rescue-Therapie“ benötigten. In der Studie JapicCTI-153090 haben ca. 80 % und in der Studie CAPSTONE-1 ca. 5 – 7 % in beiden Studienarmen im Studienverlauf mindestens 1-mal Paracetamol eingenommen. Angaben zur Einnahmehäufigkeit fehlen. Dabei war in der Studie JapicCTI-153090 eine maximale Dosierung von 1500 mg und in der Studie CAPSTONE-1 3000 mg Paracetamol pro Tag erlaubt.</p> <p>In beiden Studien wurde keine hinreichende Begründung sowohl für die extremen Unterschiede in der Häufigkeit der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laut RKI sollten Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen symptomatisch therapiert werden und sich zu Hause auskurieren (3, 4). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt Bettruhe und Zuführen von viel Flüssigkeit („People with the flu should drink plenty of water and rest. Most people will recover within a week.“; (5)) und versteht unter einer symptomatischen Therapie in erster Linie die Linderung von Symptomen wie Fieber („Patients that are not from a high risk group should be managed with symptomatic treatment and are advised, if symptomatic, to stay home in order to minimize the risk of infecting others in the community. Treatment focuses on relieving symptoms of influenza such as fever.“) (5). <p>Damit sind insbesondere Antipyretika und Flüssigkeitszufuhr die Basis einer symptomatischen Therapie.</p> 2. Acetylsalicylsäure (ASS), ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), soll laut Fachinformation bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken (6). Da Patienten ab 12 Jahren in die Studien eingeschlossen worden sind, war ASS als Begleitmedikation nicht geeignet. 3. Ibuprofen, ein NSAR, ist laut Fachinformation in geringer Dosis explizit für leichte bis mäßig starke Schmerzen wie Kopf-, Zahn- und Regelschmerzen sowie Fieber zugelassen. Die Einzeldosis beträgt in 	<p>benötigten Rescue-Therapien als auch für die unterschiedliche, erlaubte Tageshöchstdosierung in der Anwendung von Paracetamol seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Insgesamt ist unklar, wie viele Personen ohne die im Studienprotokoll beschriebene Restriktion wie häufig von einer symptomatischen Therapie zu Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Aufgrund der durch das Studienprotokoll vorgegebenen Restriktion in der Anwendung der symptomatischen Therapie sind Aussagen zum Zusatznutzen in beiden Studien für patientenrelevante Endpunkte zur Influenza-Symptomatik und Gesundheitszustand nicht möglich.</p> <p>Zusammenfassend erscheint die in den Studien vorgenommene Einschränkung der Therapieoptionen für eine symptomatische Behandlung nicht angemessen. Aufgrund der damit verbundenen Unklarheiten wurde somit für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

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)
	<p>der Selbstmedikation 200 bis 400 mg mit Höchstdosen von 1.200 mg/Tag (7).</p> <p>Bei entzündlichen Prozessen wie dem Rheuma oder schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen kann Ibuprofen ärztlich verordnet in Einzeldosen von 400 bis 800 mg eingesetzt werden mit Tageshöchstdosen von 2.400 mg (8). Diese Anwendungsgebiete sind für die Influenza nicht relevant.</p> <p>Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang. Deshalb wird zur Minimierung von Nebenwirkungen empfohlen, die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden (7, 8). Ältere Patienten waren in die beiden pivotalen Studien eingeschlossen.</p> <p>4. Diclofenac, ein NSAR, ist zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei akuten Arthritiden, chronischen Arthritiden, Spondylitis ankylosans und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen, entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen, schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen, schmerzhafter Regelblutung, Schmerzen bei akuter und subakuter Adnexitis, Tumorschmerz zugelassen. Je nach Hersteller ist es laut Fachinformation frühestens ab 14 Jahren empfohlen (9).</p>	

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)
	<p>Diclofenac ist nicht für die Therapie von Fieber zugelassen und die genannten Anwendungsgebiete sind für die Influenza nicht relevant.</p> <p>Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang. Deshalb wird zur Minimierung von Nebenwirkungen empfohlen, die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden (9). Kinder und ältere Personen waren in die pivotalen Studien eingeschlossen.</p> <p>5. Paracetamol war eine erlaubte Begleitmedikation und ist laut Fachinformation zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen (Analgetikum) und Fieber (Antipyretikum) zugelassen (10).</p> <p>Die für die NSAR geltenden Einschränkungen bzgl. Warnhinweise und Wechselwirkungen treffen nicht zu.</p> <p>Paracetamol war damit international zulassungskonform bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den pivotalen Studien einsetzbar.</p> <p>Fazit: Paracetamol ist antipyretisch und analgetisch wirksam und im vorliegenden Anwendungsgebiet die am besten geeignete symptomatische Therapie. Die Anforderung des G-BA, dass eine symptomatische Therapie in allen Studienarmen möglich sein sollte (2), ist</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>mit Paracetamol gleichermaßen und hinreichend erfüllt und die ZVT damit adäquat umgesetzt.</p> <p>Alle Aussagen, die symptomatische Therapie sei für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nicht adäquat umgesetzt, sind zu streichen.</p> <p>Die in Modul 4 A präsentierten Studienergebnisse der pivotalen Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen sind in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten.</p>	
S. 21, Z. 1-2	<p>Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Auswertungen für die ITT-Population von CAPSTONE-1</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken zu der Auswertung der ITTI-Population der Studie CAPSTONE-2 an, dieses Vorgehen sei nicht adäquat und die ITT-Population hätte ausgewertet werden sollen.</p> <p>Bei der ITTI-Population handelt es sich um Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose auf Basis klinischer Symptome <u>und</u> mit einem labordiagnostischen Virusnachweis (RT-PCR) gestellt wurde.</p> <p>Bei der ITT-Population handelt es sich um die zulassungskonforme Population mit Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose auf</p>	<p>Die Ausführungen zur ITT-Population der Studie CAPSTONE-1 werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend erscheint die in den Studien vorgenommene Einschränkung der Therapieoptionen für eine symptomatische Behandlung nicht angemessen. Aufgrund der damit verbundenen Unklarheiten wurde somit für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

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)																		
	<p>Basis klinischer Symptome gestellt worden war. Dies entspräche dem Versorgungsalltag.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat Roche für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen für die ITT-Population der Studie CAPSTONE-1 die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte berechnet.</p> <p>Für folgende patientenrelevante Endpunkte ergeben sich klinisch relevante und statistisch signifikante Ergebnisse für die ITT-Population, die jeweils zur Ableitung eines mindestens identischen Ausmaßes eines Zusatznutzens wie für die ITTI-Population führen:</p> <table border="1" data-bbox="284 914 1227 1353"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Effektschätzer [95 %-KI]</th> <th>Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)</td> </tr> <tr> <td>Studienpopulation CAPSTONE-1</td> <td>rHR: 0,72 [0,61; 0,85] p-Wert < 0,0001</td> <td>Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>ITT-Population CAPSTONE-1</td> <td>rHR: 0,76 [0,65; 0,88] p-Wert = 0,0002</td> <td>Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</td> </tr> <tr> <td>Studienpopulation CAPSTONE-1</td> <td>rHR: 0,59 [0,49; 0,69] p-Wert < 0,0001</td> <td>Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)			Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,72 [0,61; 0,85] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	ITT-Population CAPSTONE-1	rHR: 0,76 [0,65; 0,88] p-Wert = 0,0002	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)			Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,59 [0,49; 0,69] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	
Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens																		
Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)																				
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,72 [0,61; 0,85] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen																		
ITT-Population CAPSTONE-1	rHR: 0,76 [0,65; 0,88] p-Wert = 0,0002	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen																		
Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)																				
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,59 [0,49; 0,69] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen																		

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)
	ITT-Population CAPSTONE-1	rHR: 0,68 [0,59; 0,79] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen	
Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA)				
24 Stunden				
Studienpopulati on CAPSTONE-1	rRR: 0,55 [0,38; 0,82] p-Wert = 0,0010	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen		
ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,53 [0,36; 0,76] p-Wert = 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen		
48 Stunden				
Studienpopulati on CAPSTONE-1	rRR: 0,52 [0,41; 0,66] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen		
ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,56 [0,45; 0,69] p-Wert = 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen		
EuroQoL Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 10)				
24 Stunden				
Studienpopulati on CAPSTONE-1	rRR: 0,78 [0,68; 0,89] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
S. 32 Z. 29	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="286 475 1227 767"> <tr> <td data-bbox="286 475 517 549">ITT-Population CAPSTONE-1</td> <td data-bbox="517 475 882 549">rRR: 0,77 [0,68; 0,88] p-Wert < 0,0001</td> <td data-bbox="882 475 1227 549">Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 549 517 587">48 Stunden</td> <td data-bbox="517 549 882 587"></td> <td data-bbox="882 549 1227 587"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 587 517 692">Studienpopulation CAPSTONE-1</td> <td data-bbox="517 587 882 692">rRR: 0,88 [0,81; 0,95] p-Wert = 0,0003</td> <td data-bbox="882 587 1227 692">Statistisch signifikant Effektstärke gering</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 692 517 767">ITT-Population CAPSTONE-1</td> <td data-bbox="517 692 882 767">rRR: 0,90 [0,83; 0,98] p-Wert < 0,0056</td> <td data-bbox="882 692 1227 767">Statistisch signifikant Effektstärke gering</td> </tr> </table>			ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,77 [0,68; 0,88] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	48 Stunden			Studienpopulation CAPSTONE-1	rRR: 0,88 [0,81; 0,95] p-Wert = 0,0003	Statistisch signifikant Effektstärke gering	ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,90 [0,83; 0,98] p-Wert < 0,0056	Statistisch signifikant Effektstärke gering		
	ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,77 [0,68; 0,88] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen														
	48 Stunden																
	Studienpopulation CAPSTONE-1	rRR: 0,88 [0,81; 0,95] p-Wert = 0,0003	Statistisch signifikant Effektstärke gering														
	ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,90 [0,83; 0,98] p-Wert < 0,0056	Statistisch signifikant Effektstärke gering														
<p>Die Verwendung des Responsekriteriums für EQ-5D VAS, das 15 % der Skalenspannweite entspricht, bestätigt die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MID 10, s. oben):</p>																	
<table border="1" data-bbox="286 884 1227 1161"> <tr> <th colspan="3" data-bbox="286 884 1227 927">EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 15)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="286 927 517 970">24 Stunden</td> <td data-bbox="517 927 882 970"></td> <td data-bbox="882 927 1227 970"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 970 517 1043">ITT-Population CAPSTONE-1</td> <td data-bbox="517 970 882 1043">rRR: 0,73 [0,62; 0,87] p-Wert = 0,0001</td> <td data-bbox="882 970 1227 1043">Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1043 517 1086">48 Stunden</td> <td data-bbox="517 1043 882 1086"></td> <td data-bbox="882 1043 1227 1086"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1086 517 1161">ITT-Population CAPSTONE-1</td> <td data-bbox="517 1086 882 1161">rRR: 0,85 [0,77; 0,94] p-Wert = 0,0005</td> <td data-bbox="882 1086 1227 1161">Statistisch signifikant Effektstärke gering</td> </tr> </table>			EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 15)			24 Stunden			ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,73 [0,62; 0,87] p-Wert = 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen	48 Stunden			ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,85 [0,77; 0,94] p-Wert = 0,0005	Statistisch signifikant Effektstärke gering
EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 15)																	
24 Stunden																	
ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,73 [0,62; 0,87] p-Wert = 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen															
48 Stunden																	
ITT-Population CAPSTONE-1	rRR: 0,85 [0,77; 0,94] p-Wert = 0,0005	Statistisch signifikant Effektstärke gering															
<p>Die Übersicht für alle Endpunkte analog zur Tabelle 4-86 des Moduls 4 A findet sich im Anhang zu dieser Stellungnahme in Tabelle 1, und die Originaltabellen mit Kaplan-Meier Kurven inklusive Subgruppenanalysen dazu sind im Tabellenverzeichnis und im Abbildungsverzeichnis. Für EQ-</p>																	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>5D-VAS wurden auch die MMRM-Analysen und Mittelwert-Tabelle sowie -Abbildungen dargestellt (Tabelle 26ff, Abbildung 19ff).</p> <p>Für alle Subgruppen wurde wie in Modul 4 A beschrieben in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS® mit ‚PROC PHREG‘ durchgeführt. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur GENMOD durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich im Anhang in Subgruppenanalysen CAPSTONE-1 ITT-Population in den Tabelle 2f.</p> <p>Folgende Subgruppen zeigen marginale Unterschiede in der Anzahl von Interaktionen zwischen den beiden Populationen (jeweils ITT- vs. ITTI-Population) und überzufällig häufige Interaktionen (Anhang, Tabelle 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (2 vs. 0) • Körpergewicht (0 vs. 2) • Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn (6 vs. 5) <p>Geografische Region</p> <p>Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar. Für das aufgeführte Merkmal würde man jedoch aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für die geografische Region nicht vor. In der Gesamtschau lässt sich eine</p>	

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)
	<p>Effektmodifikation durch die geografische Region auf die dargestellten Endpunkte für die ITT-Population ausschließen.</p> <p>Körpergewicht</p> <p>Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Körpergewicht zeigte sich in der ITT-Population keine Interaktion, d.h. eine Effektmodifikation durch das Körpergewicht lässt sich ausschließen (Anhang, Tabelle 3).</p> <p>Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn</p> <p>Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn existieren, da Baloxavir innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Influenza-Symptome verabreicht werden soll. Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar. Für das aufgeführte Merkmal würde man aber aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikante Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich nur Interaktionen mit den jeweils genannten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Baloxavir. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für die Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn nicht vor (Anhang, Tabelle 3). In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch die Zeit bis</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>zur Behandlung ab Influenzabeginn auf die dargestellten Endpunkte für die ITT-Population ausschließen.</p> <p>Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich nur Interaktionen mit den jeweils genannten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Baloxavir (Anhang, Tabelle 3).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Ergebnisse für die ITT-Population von CAPSTONE-1 bestätigen durch die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse die Resultate der ITTI-Population.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</p>	
S. 19, Z. 38 ff.	<p>6. Symptomatische Begleitbehandlung (CAPSTONE-2)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der Restriktion der Einnahme gemäß Studienprotokoll soll aus Sicht der Autoren in der Studie CAPSTONE-2 mit Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die symptomatische Begleitbehandlung stark eingeschränkt gewesen sein. Dies soll bei der Einschätzung zur Aussagesicherheit berücksichtigt werden.</p>	<p>Auch bei Einsatz einer antiviralen Therapie, wie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wird davon ausgegangen, dass zusätzlich eine symptomatische Therapie erfolgt. In beiden Studienarmen sollten zusätzlich unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) zu Verfügung stehen.</p> <p>In der Studie CAPSTONE-2 war analog zu den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 die Einnahme von</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Die unter Punkt B beschriebenen Aspekte, die im Studienkontext gegen einen Einsatz von Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Diclofenac als symptomatische Begleitbehandlung sprechen, treffen in diesen und zusätzlichen Aspekten auch für die Patientenpopulation von CAPSTONE-2, die Risikopatienten, zu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ibuprofen kann die blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) gezeigt. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen (7). Vor diesem Hintergrund ist die Einnahme insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko, Komplikationen zu entwickeln nicht empfehlenswert bzw. zusätzliche Kontrollen wären erforderlich (7). Zu den Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, zählen z.B. ältere Patienten und Patienten mit chronischen Grunderkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Atemwegserkrankungen oder Immundefekten (3). 2. Unter Diclofenac haben Patienten, die z.B. an Asthma oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen. Diese können sich als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria äußern (9). Da der Anteil dieser Risikopatienten in der 	<p>Antipyretika und Analgetika mit Ausnahme von Paracetamol als „Rescue-Therapie“, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass die Personen diese benötigten, nicht erlaubt. Die zusätzliche symptomatische Begleittherapie war aufgrund der Restriktionen gemäß Studienprotokoll daher stark eingeschränkt.</p> <p>Es ergeben sich für die Studie Unsicherheiten in Bezug auf die zusätzlich zur Verfügung stehende symptomatische Begleittherapie, welche aufgrund der Restriktionen gemäß Studienprotokoll stark eingeschränkt war.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>pivotalen Studie bei ca. 40 % lag (11), war Diclofenac in CAPSTONE-2 nicht als Begleittherapie geeignet.</p> <p>Fazit: Mit Paracetamol steht für Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, eine geeignete symptomatische Begleitbehandlung zur Verfügung.</p> <p>Die Sätze „Aufgrund der Restriktion der Einnahme gemäß Studienprotokoll war damit insgesamt auch in der Studie CAPSTONE-2 die symptomatische Begleitbehandlung stark eingeschränkt. Dies wird bei der Einschätzung zur Aussagesicherheit der vorliegenden Studie berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).“ sind zu streichen.</p>	
S. 36, Z. 27-30	<p>Berücksichtigung der Endpunkte zur Virusausscheidung in beiden Populationen zur Therapie mit Baloxavir</p> <p>Anmerkung: Roche hat für beide Populationen zur Therapie mit Baloxavir Morbiditätsendpunkte zur Virusausscheidung dargestellt. Die Autoren erkennen dies nicht an, da es sich um labordiagnostische Parameter handele.</p> <p>Aus Sicht von Roche sind Endpunkte zur Virusausscheidung zu berücksichtigen:</p>	<p>Zu Patientengruppe a)</p> <p>Die Ausführungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung“ und „Anteil an Patienten mit Nachweis der Virusausscheidung über den Virustiter“ werden zur Kenntnis genommen. Da für diese Patientenpopulation keine Studie vorgelegt wurde, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre, erfolgt keine detaillierte Betrachtung einzelner Endpunkte.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Die Dauer der Infektiosität wird als Ausscheidung vermehrungsfähiger Viren gemessen (12, 13) und erstreckt sich über einen Zeitraum von im Mittel 4-5 Tagen. Eine begründete Annahme ist daher, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität eines Patienten steht (5, 14).</p> <p>Die klinische Symptomatik der Influenza korreliert - wie in einer Studie des RKI nachgewiesen - zeitlich mit der Virusausscheidung (12, 13). Damit zeigt dieser Endpunkt eine Kausalität der Verbesserung der Symptomatik, die als hinreichend medizinisch plausibel und belegt anzusehen ist.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus gesellschaftlicher Perspektive ist es wichtig, die Ansteckungsgefahr der hochinfektiösen, nach § 7 Abs. 1 IfSG meldepflichtigen Erkrankung durch eine Verkürzung der infektiösen Phase, die durch Baloxavir nachweislich erreicht wird, zu senken und entsprechende Endpunkte zu berücksichtigen.</p>	<p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>Für die Endpunkte Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustands, gemessen über die visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) und der influenzatypischen Komplikationen liegen für die relevante Auswertungspopulation (ITT-Population) keine Ergebnisse vor.</p> <p>In der ergänzend dargestellten ITTI-Population zeigen sich in den betrachteten Morbiditätsendpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich daher kein Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Oseltamivir für der Kategorie Morbidität.</p>
S. 27 Z. 17	<p>Darstellung der Zeit bis zur Genesung (CAPSTONE-2)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet (Behandlung der unkomplizierten Influenza) grundsätzlich die Zeit bis zur Genesung relevant sei. Eine solche Auswertung lege der pU für die Studie CAPSTONE-2 in Modul 4 A des Dossiers nicht vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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)
	<p>Die Genesung wurde anhand von folgendem Endpunkt erhoben: „Zeit bis zur Rückkehr zum Gesundheitszustand vor der Influenza“</p> <p>Für die ITTI-Population in CAPSTONE-2 waren die Ergebnisse für Baloxavir und Oseltamivir vergleichbar (126,4 versus 126,9 Stunden, Baloxavir versus Oseltamivir) (11).</p> <p>Fazit: Der Satz „Eine solche Auswertung lege der pU für die Studie CAPSTONE-2 in Modul 4 A des Dossiers nicht vor.“ ist zu streichen.</p>	
S.34, Z. 7-9	<p>Vollständigkeit (CAPSTONE-2)</p> <p>1. Anmerkung Subgruppenanalysen: Die Autoren merken an, dass für CAPSTONE-2 Subgruppenanalysen nur für die Gesamtpopulation betrachtet werden würden. Für diese lege Roche nur für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen entsprechende Analysen vor. Darüber hinaus lägen von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen nur für Alter und Geschlecht Analysen vor.</p> <p>Im Modul 4 A sind für die ITTI-Population von CAPSTONE-2 Auswertungen zu den vom G-BA geforderten Subgruppenmerkmalen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere (Ausgangswert Symptom-Gesamtscore) und Zentrums- und Ländereffekte (geografische Region)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	sowie weiteren Merkmalen zu allen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten zu finden (Tabelle 4-67; (15)). Fazit: Streichen des Satzes „Darüber hinaus liegen von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen nur für Alter und Geschlecht Analysen vor.“	

Literaturverzeichnis

1. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-038: Baloxavir marboxil zur Behandlung der Influenza bei Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko; 24.4.2020.
3. RIS. RKI. Ratgeber - Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html#doc2382022bodyText1 [aufgerufen am: 07.02.2020].
4. RKI. Häufig gestellte Fragen und Antworten zur Grippe, Stand: 25. Januar 2019. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ_Liste.html [aufgerufen am: 13.10.2020].
5. RIS. WHO. Influenza (Seasonal): Ask the expert: Influenza Q&A.
6. ratiopharm GmbH. Fachinformation ASS-ratiopharm® 500 mg, 2017.
7. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 400 mg akut Filmtabletten, 2020.
8. AbZ-PhAbZ-Pharma GmbH. Ibuprofen AbZ 600 mg/800 mg Filmtabletten, 2021.
9. Heumann Pharma. Fachinformation Diclofenac 50 Heumann, 2020.
10. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Paracetamol AbZ 500 mg Tabletten, 2020.
11. Shionogi. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications: Clinical Study Report: 1602T0832; 28.8.2018.
12. RKI. Epidemiologisches Bulletin 18/2012. Das Epidemiologische Bulletin, 2012.
13. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. PLoS ONE; 7(12):e51653, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0051653.
14. Malainou C, Herold S. Influenza. Internist (Berl); 60(11):1127–35, 2019. doi: 10.1007/s00108-019-00670-6.
15. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Baloxavirmarboxil (Xofluza®), Modul 4 A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4461/2021-02-15_Modul4A_Baloxavir-marboxil.pdf.
16. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017; ISBN: 978-3-9815265-2-3; 2017.

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> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Xofluza mit dem Wirkstoff Baloxavir marboxil. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.</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>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</p> <p>b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht</p> <p><u>a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelt verblindeten RCT JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 vor.</p> <p>In beiden war eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika unter Ausnahme von Paracetamol als „Rescue-Therapie“ bei schwerwiegenden Influenza-Symptomen sowie weiteren symptomatischen Therapien wie z.B. Antitussiva und Expektorantien oder Kombipräparate gegen Erkältung nicht erlaubt. Es ist daher unklar, wie viele Personen ohne die im Studienprotokoll beschriebene Restriktion wie häufig von einer symptomatischen Therapie zu Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Darüber hinaus wurden weder Begründungen für die extremen Unterschiede in der Anwendung von Paracetamol noch für die unterschiedlichen erlaubten Tageshöchst dosierungen vorgelegt.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der</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>zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine antivirale Therapie (Oseltamivir und Zanamivir) vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelt verblindete RCT CAPSTONE-2 vor, in der Baloxavir marboxil mit Oseltamivir verglichen und die zweckmäßige Vergleichstherapie damit umgesetzt wurde.</p> <p>In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität (Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand und influenzatypische Komplikationen) zeigte sich bei Personen mit positivem Influenza-Nachweis (ergänzend dargestellt) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten in der zusätzlich zur Verfügung stehenden symptomatischen Begleittherapie, welche aufgrund der Restriktionen gemäß Studienprotokoll stark eingeschränkt war.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf</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>besteht, ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir 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 u.a. zugelassen für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Für (A) Patienten mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen legt der G-BA eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für (B) Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, legt der G-BA eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) sei laut IQWiG in beiden vorgelegten randomisierten Studien die Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden. Für (B) sieht das IQWiG weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller beansprucht im Dossier für (A) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bzw. einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für (B).</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</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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <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</p>	<p>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 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 Methoden⁵ wurde in der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil nicht abgestellt.</p>

⁵ 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)
umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	
<p>Ausschluss der relevanten Endpunkte „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung“ und „Anteil an Patienten mit Nachweis der Virusausscheidung über den Virustiter“ nicht sachgerecht</p> <p>Der Hersteller zeigt im Dossier, dass zu den Endpunkten „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung“ und „Anteil an Patienten mit Nachweis der Virusausscheidung über den Virustiter“ sehr deutliche Vorteile für Baloxavir marboxil bestehen. Diese Ergebnisse bleiben in der IQWiG-Bewertung gänzlich unkommentiert, da das IQWiG in seinen verkürzten Dossierbewertungen auf den Abschnitt zur Kommentierung des Umgangs mit Endpunkten verzichtet.</p> <p>Der Ausschluss der o.g. relevanten Endpunkte ist aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Virusausscheidung ist mit einer erhöhten Infektiosität eines Patienten assoziiert. Bei Infektionserkrankungen, insb. bei der saisonalen Influenza ist die Senkung bzw. Absenkung der Virusausscheidung von höchster Bedeutung für das Infektionsgeschehen. Der Verzicht auf eine Kommentierung der Vorteile für die o.g. Endpunkte ist somit nicht nachvollziehbar. Die Endpunkte sollten vom G-BA vor dem Hintergrund ihrer Bedeutung für eine Pandemie-auslösende Infektionserkrankung entsprechend würdigen.</p>	<p>Zu Patientengruppe a)</p> <p>Die Ausführungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung“ und „Anteil an Patienten mit Nachweis der Virusausscheidung über den Virustiter“ werden zur Kenntnis genommen. Da für diese Patientenpopulation keine Studie vorgelegt wurde, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre, erfolgt keine detaillierte Betrachtung einzelner Endpunkte.</p> <p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>Für die Endpunkte Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustands, gemessen über die visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) und der influenzatypischen Komplikationen liegen für die relevante Auswertungspopulation (ITT-Population) keine Ergebnisse vor.</p> <p>In der ergänzend dargestellten ITTI-Population zeigen sich in den betrachteten Morbiditätsendpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation, ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich daher kein Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Oseltamivir für der Kategorie Morbidität.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 Vergleichstherapie“ 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><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></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 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.

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 Virusausscheidung 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 pharmakoökonomischen

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 Bedarfstherapieregung 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 niedrighschwellige 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 niedrighschwellige 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-038 Baloxavir marboxil

Stand: April 2020

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

Baloxavir marboxil zur Behandlung 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®)	Therapie der Influenza Tamiflu ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, mit influenzatypischen Symptomen indiziert, wenn das Influenza-Virus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde. [Stand FI 02/2019]
Zanamivir J05AH01 (Relenza®/ Dectova®)	Relenza ist indiziert zur Behandlung der Influenza A und B bei Erwachsenen und Kindern (ab 5 Jahren) mit typischen Influenza-Symptomen, wenn Influenza in der Bevölkerung auftritt. [Stand FI 01/2019]
Amantadin N04BB01 (generisch)	Chemoprophylaxe und Chemotherapie der Virusgrippe Typ A : Chemoprophylaxe der Virusgrippe Typ A bei Einzelpersonen und Gruppen, wenn und solange Infektionsgefahr besteht. Chemotherapie der Virusgrippe Typ A: Die Behandlung mit Amantadin ist so rasch wie möglich nach Ausbruch der Erkrankung zu beginnen und sollte 1-2 Tage über das Abklingender Symptome hinaus fortgeführt werden. Hinweis: Voraussetzung der Anwendung von Amantadin der Prophylaxe und Therapie der Virusgrippe A ist eine ärztliche Kontrolle der Therapie sowohl von Einzelpersonen als auch von Kollektiven während des gesamten Behandlungszeitraums. [Stand FI Amantadin ABZ 01/2019]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen Stand 02/2020

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-038 (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.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	20

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

Behandlung 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 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Systematische Reviews

Qiu S et al., 2015 [3].

Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials

Fragestellung

The aim of this study was to determine the effect of oseltamivir on the duration of influenza and the prevention of serious complications and hospitalization by systematically reviewing updated clinical trials published in both Chinese and English.

Methodik

Population:

- diagnosed as having influenza with epidemiological exposure history

Intervention:

- oseltamivir

Komparator:

- placebo or other drugs

Endpunkte:

- duration of fever, duration of symptoms, complications, adverse events, hospitalization, and antibiotic usage

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched for relevant articles published in PubMed, Wanfang Data and the China National Knowledge Infrastructure database. The last search was updated in February 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The revised Jadad scale was applied for quality assessment. The maximum score was 7, indicating the highest quality study. Only studies with Jadad score > 1 were included in this meta-analysis.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In total, 12 eligible articles were included in the meta-analysis, including 6 published in English [19–24] and 6 in Chinese [25–30]

Charakteristika der Population:

A total of 107 712 influenza patients were included in the studies, including 46 466 in the experimental group and 61 246 in the control group. Four studies recruited influenza-like cases, while the other eight studies included patients with confirmed influenza. Oseltamivir was

prescribed to patients at 75 mg/bid or 150 mg/qd. The patients in the control group were treated with placebo, traditional Chinese medicine (TCM) or drugs other than oseltamivir.

Table I. Main characteristics of the eligible studies.

First author	Year	Inclusion criteria ^a	Exclusion criteria ^a	Osetamivir dose (mg/day)	No. of cases in experiment group	No. of cases in control group	Age (years)	Outcome ^b	Follow-up (days) ^c
Aver'ianov [19]	2012	1, 2, 3, 4	NA	150	29	23	NA	①②	7
Blumentals [20]	2007	2	5, 10	NA	36 751	36 751	≥ 13	③④⑦	14
Barr [21]	2007	2	5	NA	4447	20 407	1–12	③④⑦	30
Kaiser [22]	2003	1, 3	NA	150	2023	1541	13–97	③④⑤⑥	28
Nicholson [23]	2000	1	NA	150/300	798	396	NA	①⑥	8
Dobson [24]	2015	1, 2, 3, 4	NA	150	1565	1295	NA	②③④⑤⑦⑧	21
Deng [25]	2004	1	5, 6, 10, 12	NA	599	577	NA	①③④⑥	10
Chen [26]	2007	3, 4	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	150	22	25	NA	②③④⑥	8+
Li [27]	2011	1, 2, 3, 4	5, 7, 8, 9, 10	150	123	122	18–70	①②⑥	5+
Lin [28]	2004	2, 3, 4	8, 9, 10, 11	150	27	29	NA	①②③④⑤⑥⑧	21
Liu [29]	2011	2	5, 7, 8	150	46	44	14–51	①③④	8+
Yao [30]	2005	2, 4	6, 8, 9, 10, 11, 12	150	36	36	NA	①②④⑥	9+

^aInclusion and exclusion criteria: 1, treated within 48 h of the onset of symptoms; 2, a definitive diagnosis as influenza; 3, temperature > 37.8°C; 4, two or more flu symptoms; 5, flu with pneumonia; 6, patients with symptoms > 48 h; 7, patients with other severe diseases, metabolic diseases, and immunodeficiency; 8, being vaccinated against flu within 1 year; 9, patients with bacterial infections; 10, pregnant or breast-feeding women; 11, alcohol or drug abuser; 12, patient with mental symptoms.

^bOutcome: ① duration of fever; ② duration of symptoms; ③ complications; ④ adverse reactions; ⑤ hospitalization; ⑥ use of antimicrobial drugs; ⑦ occurrence of pneumonia; ⑧ health economic index; ⑨ use of antifebrile drugs.

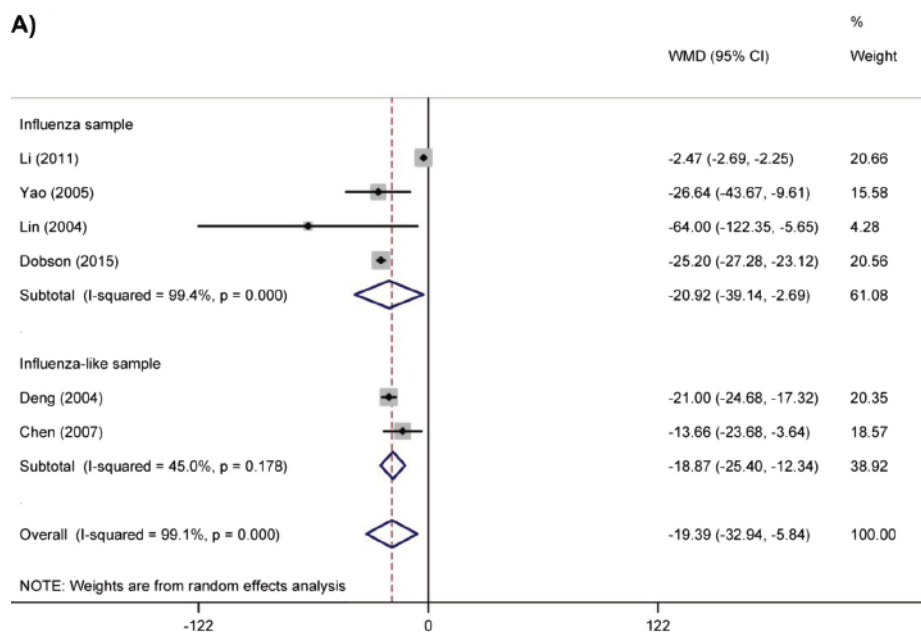
^c+symbol indicates that symptoms were recorded until all symptoms disappeared after the end of the follow-up period.

Qualität der Studien:

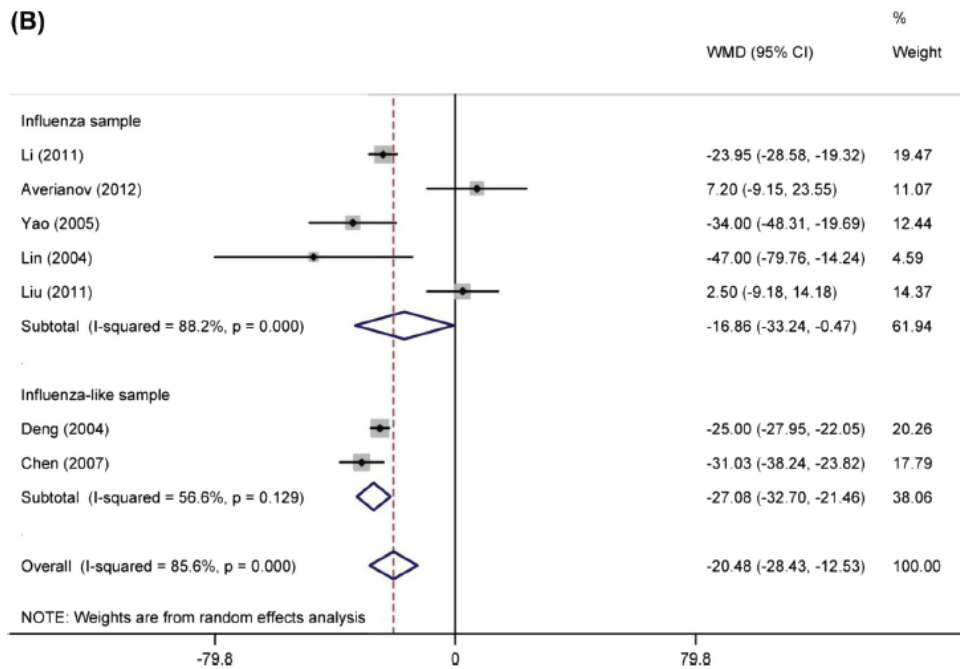
- According to the revised Jadad scale, six studies had high quality, while six studies had relatively low quality

Studienergebnisse:

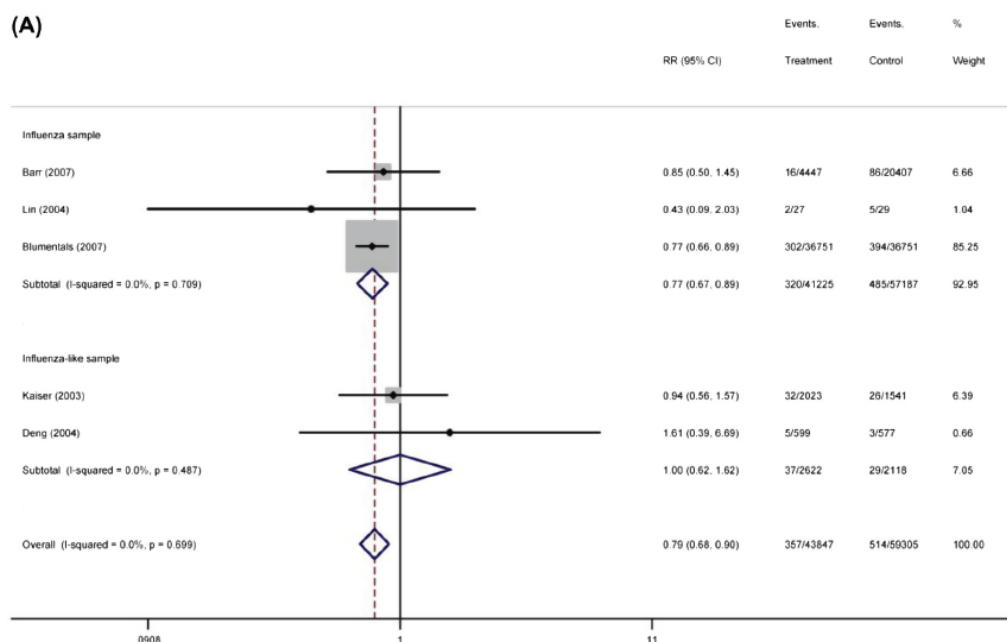
- duration of symptoms
 - The combined WMD was -19.39 (95% CI, -32.94 , -5.84 ; $p = 0.005$) for the symptoms, indicating a positive effect of oseltamivir in shortening the duration of both symptoms and fever



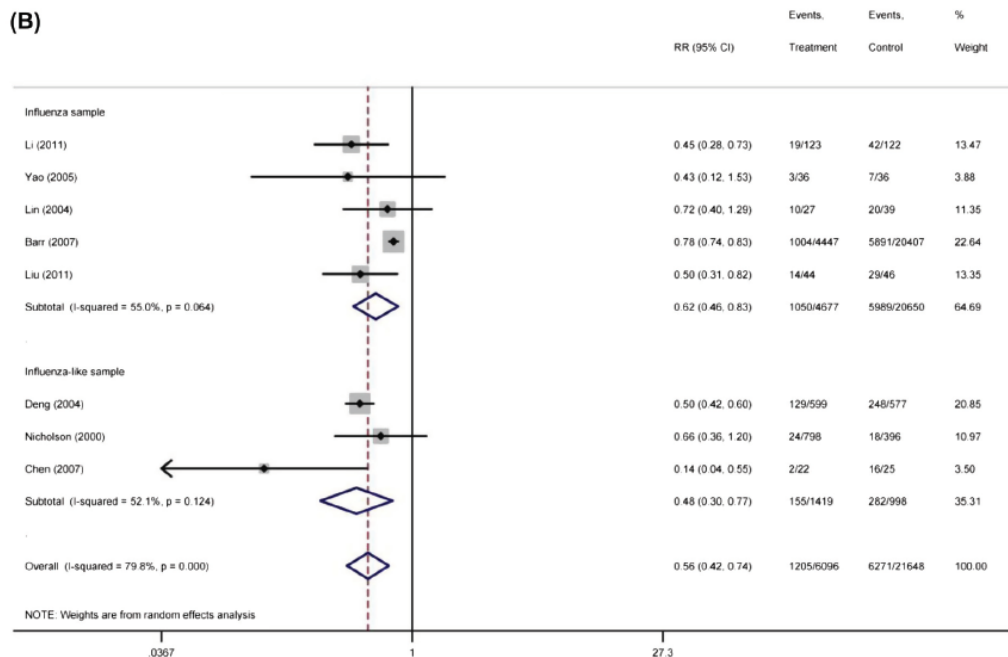
- duration of fever
 - The combined WMD was -20.48 (95% CI, -28.43 , -12.53 ; $p < 0.001$) for the fever, indicating a positive effect of oseltamivir in shortening the duration of both symptoms and fever



- hospitalization
 - oseltamivir could significantly lower the risk of hospitalization (RR, 0.79; 95% CI, 0.68, 0.90; $p < 0.001$)



- antibiotic usage
 - antibiotics usage in the oseltamivir group was significantly lower than that in the control group (RR, 0.56; 95% CI, 0.42, 0.74; $p < 0.001$)



- complications
 - oseltamivir significantly reduced the risk of developing nonspecific complications (RR, 0.58; 95% CI, 0.35, 0.95; p = 0.032) and otitis media (RR, 0.78; 95% CI, 0.65, 0.93; p = 0.006) but not the occurrence of pneumonia (RR, 0.58; 95% CI, 0.30, 1.13; p = 0.112)
- adverse reactions
 - The adverse reactions reported during antiviral treatment included nausea, vomiting, diarrhea, kidney damage, and mental reactions. Six articles (7050 patients) reported the adverse reactions of oseltamivir. The fixed effect model showed no significant difference in the incidence of adverse reactions between the oseltamivir and control groups (RR, 1.01; 95% CI, 0.95, 1.09; p = 0.710)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on this meta-analysis combining 12 eligible clinical trials, we found that oseltamivir not only shortened the duration of fever and symptoms but also reduced the risk of hospitalization, the occurrence of both otitis media and nonspecific complications, and antibiotic usage. No significantly elevated risk of adverse drug reactions was observed among patients treated with oseltamivir.

Our analysis found that oseltamivir could significantly reduce the hospitalization rate and antibiotic usage. Previous observational studies have demonstrated a clinical benefit of NAIs, including reduced mortality and hospitalization, in patients with influenza [40,41]. However, in a Cochrane Collaboration study, oseltamivir and zanamivir were found to have limited effects in decreasing symptoms and did not reduce the hospitalization rate or the risk of serious influenza complications [42]. When performing a cumulative meta-analysis on the effect of oseltamivir on patient hospitalization rates, we find that oseltamivir is associated with a modest protection against hospitalization but that it appeared to be underutilized in patients with the highest hospitalization risk. Patients with longer hospital stays tend to be treated with more antibiotics [43]. In the meta-analysis by Hernán and Lipsitch published in 2011, oseltamivir reduced antibiotic usage in healthy adults by 28% (95% CI, 11–42%) [34]. However, antibiotics should

not be prescribed routinely during flu treatment [44]. The use of oseltamivir in patients without antibacterial drugs does not increase the risk of concurrent bacterial infections.

[42] Ebell MH. Oseltamivir and zanamivir have limited effect on symptoms and do not reduce hospitalisation or serious complications of influenza. Evid Based Med 2014;19:211.

Kommentare zum Review

Die Kontrollgruppen erhielten Placebo, TCM oder andere medikamentöse Therapien. Welche Kontrollintervention in den Studien durchgeführt wurde ist nicht dokumentiert und es gibt keine Subgruppenanalysen.

Malosh RE et al., 2018 [2].

Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

Oseltamivir has been used to treat children with influenza for nearly 2 decades, with treatment currently approved for infants aged ≥ 2 weeks. However, efficacy and safety remain controversial. Newer randomized, placebo-controlled trials (RCTs), not included in previous meta-analyses, can add to the evidence base.

Methodik

Population:

- children with influenza virus infection

Intervention:

- oseltamivir

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- duration of illness in hours

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library for clinical trials published between 1 January 1997 and 1 May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias was evaluated using the Cochrane tool to describe the data quality from each trial

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5

Charakteristika der Population:

Table 1. Description of Randomized Controlled Trials of Efficacy of Oseltamivir in Pediatric Populations

Trial	WW15758 [24]	WW15759/WW15871 [25]	NV16871 [26]	NCT00707941 [27]	NCT00593502 [28]
Description	Otherwise healthy children (1–12 y) <48 h of symptom onset	Children with asthma (≥ 6 y– ≤ 12 y) <48h of symptom onset	Children with asthma (≥ 6 y– ≤ 17 y) <48 h of symptom onset	Age +1y, no upper age limit (89% <18 y, ~80% ≤ 10 y) within 5 days symptom onset	Children (1–3 y), early treatment (≤ 24 h of symptom onset)
Location	United States, Canada	Europe, Israel, United States, Canada, Argentina, Australia, Chile, China, New Zealand, South Africa	Europe, Israel	Bangladesh	Finland
Numbers of intention-to-treat patients	695 (planned = 680)	334 (planned = 500)	329 (planned = 392)	796 (<48 h from onset) ^a	408 (planned = 308)
Number (%) intention-to-treat infected patients	452 (65%) (planned = 340) -217 oseltamivir -235 placebo	179 (54%) (planned = 250) -84 oseltamivir -95 placebo	94 (29%) (planned = 196) -43 oseltamivir -51 placebo	796 (<48 h from onset) ^a -398 oseltamivir -396 placebo	98 (24%) (planned = 154) -37 oseltamivir -61 placebo
Randomization	1:1 Stratified by presence/absence of acute otitis media (baseline clinical diagnosis)	1:1 Stratified by class of asthma (mild or moderate/severe).	1:1 Stratified by class of asthma (mild or moderate/severe) and time from onset of influenza symptoms to treatment start	1:1 Stratified by <48 h and 48+ h since symptom onset; permuted blocks with variable length between 2 and 8	1:1 Randomized in blocks of 4; randomization, labeling and packaging of study drugs performed by Roche
Laboratory assays for detection of influenza	Virus culture, serology	Virus culture, serology	Virus culture, serology	RT-PCR, virus isolation	Virus culture, time-resolved fluoroimmunoassay, RT-PCR
Duration of illness definition	Time from illness onset to presence of mild or no cough, nasal congestion/runny nose, afebrile, return to normal activity	Time from illness onset to presence of mild or no cough, nasal congestion/runny nose, afebrile, return to normal activity	Time from illness onset to resolution of influenza symptoms	Time from illness onset to resolution of major symptoms (fever, tachypnea, difficult/noisy breathing, cough, and any danger sign)	Time from illness onset to presence of mild or absent cough and rhinitis, afebrile, return to normal activities

Abbreviation: RT-PCR, real-time polymerase chain reaction.

Overall 1190 patients enrolled and randomized, 796 patients randomized <48 hours from onset eligible for inclusion in meta-analysis. Separate randomization for those enrolled >48 hours from onset.

Studienergebnisse:

- Duration of illness
 - Overall, there was a significant reduction in the duration of illness among those who received timely oseltamivir treatment (RMST difference, -17.6 hours; 95% CI, -34.5 to -0.7 hours)
- Complications
 - In the ITTI population (n = 1598) there were fewer cases of LRTC >48 hours after first study drug intake in the oseltamivir group compared to the placebo group (29/770 [4%] vs 38/828 [5%]; relative risk [RR], 0.75; 95% CI, 0.37, 1.52), but the difference was not statistically significant (Figure 3). There was evidence of a 34% reduction in risk of developing otitis media in the ITTI population (RR, 0.66; 95% CI, 0.47–0.95). In the ITT population with complete data on complications (n = 2458), the effect of treatment on developing otitis media was attenuated and no longer significant (RR, 0.98; 95% CI, 0.77, 1.26). There were too few hospitalizations to reach meaningful conclusions (ITTI 4/770 [0.5%] oseltamivir compared to 3/825 [0.3%] placebo).
- Safety
 - We found an increased RR of vomiting in the treatment group (RR, 1.63; 95% CI, 1.30, 2.04), but no evidence of an increased risk of nausea, diarrhea, or SAEs among 2558

patients in the safety population (Table 3). SAEs were very rare in both the oseltamivir (11/1074 [1%]) and placebo (4/1078 [0.4%]) groups. In the trials that recorded data, there was also no difference in withdrawal from treatment (26/676 [4%] oseltamivir vs 27/682 [4%] placebo; $P = .93$) and withdrawal due to an adverse event (8/676 [1%] vs 8/682 [1%]; $P = .99$) by treatment group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the current analysis, we demonstrated a reduction in the duration of illness of approximately 18 hours among children who received timely oseltamivir treatment compared to placebo. In addition, we found that treatment reduced the risk of otitis media and that there was little evidence of safety issues, except for vomiting. A recent meta-analysis of all adult RCTs found a reduction in duration of illness in the ITTI population of 25 hours.

The major outliers in this analysis were the trials that included only children with asthma. The pooled estimate for the 3 trials that did not specifically enroll asthma patients was a reduction in illness duration of 29.9 hours, which is closer to that found in the adult meta-analysis.

Kommentare zum Review

Financial support. This study was funded by the Multiparty Group for Advice on Science (MUGAS) Foundation through an unrestricted grant from Roche Pharmaceuticals. Neither party had a role in analysis, interpretation, reporting, or the decision to submit for publication. We thank Roche for providing the data and answering data specific queries.

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 for treatment

- Mortality
 - Seven studies reported at least one adjusted measure (an EM reported from an RCT or adjusted for at least one confounder) of the effect of NIs versus no treatment on mortality in the context of pandemic/novel influenza. In a general population, four of seven studies reported a statistically significant protective effect of NIs against mortality. In children, only the study by Yang et al. presented an adjusted EM that favoured the use of NI treatment for the outcome of mortality in this population; however, this was not statistically significant.
- Hospitalization
 - Three studies (2%) presented an adjusted effect estimate evaluating NI treatment on hospitalization (Figure 5).^{97,109,140} In children, the studies by Lera et al.⁹⁷ and Shi et al.¹⁴⁰ both reported an EM favouring NI treatment for the outcome of hospitalization. In a general population, the study by Marra et al.¹⁰⁹ reported a similar result.
- ICU admission
 - Two studies^{57,124} reported adjusted EMs evaluating NI treatment for the outcome of ICU admission. In children, Hagerman et al.⁵⁷ presented adjusted effect estimates in favour of oseltamivir use for the outcome of ICU admission. In a general population, Poepl et al.¹²⁴ presented adjusted effect estimates in favour of oseltamivir use for the outcome of ICU admission.
- Pneumonia
 - One study¹⁶⁸ reported an adjusted EM evaluating NI treatment on the outcome of pneumonia. In a general population, Yu et al.¹⁶⁸ reported an EM that favoured NI treatment compared with no treatment for the outcome of pneumonia (Figure 5).
- Duration of fever
 - One study, Saito et al.,¹³⁵ presented two adjusted EMs (for oseltamivir and zanamivir respectively) evaluating the effect of NI treatment on duration of fever in children. Both EMs favoured NI treatment compared with no treatment, but only the adjusted EM for oseltamivir treatment was statistically significant.
- Time to resolution of influenza symptoms
 - In one study,¹²⁵ authors reported an adjusted effect estimate evaluating the effect of NI treatment of the time-to resolution of influenza symptoms. In adults, Pop-Vicas et al.¹²⁵ found that days to antiviral initiation was independently associated with prolonged influenza, defined as an influenza-like illness (ILI) lasting beyond 7 days (data not shown in Pop-Vicas et al. article; adjusted in a multivariable regression model)

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 RO 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 [4].

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].

TREATMENT

Which Patients With Suspected or Confirmed Influenza Should Be Treated With Antivirals?

18. Clinicians should start antiviral treatment as soon as possible for adults and children with documented or suspected influenza, irrespective of influenza vaccination history, who meet the following criteria:

- Persons of any age who are hospitalized with influenza, regardless of illness duration prior to hospitalization (A-II).
- Outpatients of any age with severe or progressive illness, regardless of illness duration (A-III).
- Outpatients who are at high risk of complications from influenza, including those with chronic medical conditions and immunocompromised patients (A-II).
- Children younger than 2 years and adults ≥ 65 years (A-III).
- Pregnant women and those within 2 weeks postpartum (A-III).

19. Clinicians can consider antiviral treatment for adults and children who are not at high risk of influenza complications, with documented or suspected influenza, irrespective of influenza vaccination history, who are either:

- Outpatients with illness onset ≤ 2 days before presentation (C-I).
- Symptomatic outpatients who are household contacts of persons who are at high risk of developing complications from influenza, particularly those who are severely immunocompromised (C-III).
- Symptomatic healthcare providers who care for patients who are at high risk of developing complications from influenza, particularly those who are severely immunocompromised (C-III).

For Patients Who Are Recommended to Receive Antiviral Treatment for Suspected or Confirmed Influenza, Which Antiviral Should Be Prescribed, at What Dosing, and for What Duration?

20. Clinicians should start antiviral treatment as soon as possible with a single neuraminidase inhibitor (NAI) (either oral oseltamivir, inhaled zanamivir, or intravenous peramivir) and not use a combination of NAIs (A-1).
21. Clinicians should not routinely use higher doses of US Food and Drug Administration–approved NAI drugs for the treatment of seasonal influenza (A-II).
22. Clinicians should treat uncomplicated influenza in otherwise healthy ambulatory patients for 5 days with oral oseltamivir or inhaled zanamivir, or a single dose of intravenous peramivir (A-1).
23. Clinicians can consider longer duration of antiviral treatment for patients with a documented or suspected immunocompromising condition or patients requiring hospitalization for severe lower respiratory tract disease (especially pneumonia or acute respiratory distress syndrome [ARDS]), as influenza viral replication is often protracted (C-III).

In a Patient With Suspected or Confirmed Influenza, When Should Bacterial Coinfection of the Upper or Lower Respiratory Tract Be Considered, Investigated, and Treated?

24. Clinicians should investigate and empirically treat bacterial coinfection in patients with suspected or laboratory-confirmed influenza who present initially with severe disease (extensive pneumonia, respiratory failure, hypotension, and fever), in addition to antiviral treatment for influenza (A-II).
25. Clinicians should investigate and empirically treat bacterial coinfection in patients who deteriorate after initial improvement, particularly in those treated with antivirals (A-III).
26. Clinicians can consider investigating bacterial coinfection in patients who fail to improve after 3–5 days of antiviral treatment (C-III).

If a Patient With Influenza Does Not Demonstrate Clinical Improvement With Antiviral Treatment or Demonstrates Clinical Deterioration During or After Treatment, What Additional Testing and Therapy Should Be Considered?

27. Clinicians should investigate other causes besides influenza virus infection in influenza patients who fail to improve or deteriorate despite antiviral treatment (A-III).

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. **Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS.** Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2018;66(10):1492-1500.
3. **Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q.** Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(11):808-819.
4. **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.