

Tragende Gründe

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

Vom 5. August 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	1
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baloxavir marboxil (Xofluza) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	9
2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekostenermittlung.....	13
4. Verfahrensablauf	13

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.

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

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.
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)

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

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.

2.1.3 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 Hydrierung) 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 Influenzanachweis 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 Tageshöchst dosierungen 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 pharmazeutischen Unternehmers (Vorliegen chronischer Erkrankungen und/oder Alter ab 65 Jahren) ein Risiko für influenzabedingte Komplikationen abbildet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch die regelhafte Dauer der antiviralen Therapie angenommen. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter der Annahme, dass ein Patient nur eine antivirale Therapie 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				
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/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baloxavir marboxil	≤ 80 kg:	40 mg	2 x 20 mg	1	2 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Person/ Jahr	Durchschnitts verbrauch nach Wirkstärke
	40 mg ≥ 80 kg: 80 mg	80 mg	2 x 40 mg	1	2 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baloxavir marboxil 20 mg	2 FTA	117,25 €	1,77 €	5,88 €	109,60 €
Baloxavir marboxil 40 mg	2 FTA	223,45 €	1,77 €	11,76 €	209,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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-Tabax: 15. Juli 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 21. Juni 2021 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juni 2021 13. Juli 2021 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