

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baloxavir marboxil (Xofluza[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen.....	11
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen.....	13
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.....	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen.....	16
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal important difference (minimal relevante Änderung)
PFaSI	Proportion of Subjects Who Were Infected with Influenza Virus (RT-PCR positive) and Presented with Fever and at Least One Respiratory Symptom (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom)
PEP	Postexpositions-Prophylaxe
PFoSI	Proportion of Subjects Who Were Infected with Influenza Virus (RT-PCR positive) and Presented with Fever or at Least One Influenza Symptom (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom)
PIIS	Proportion of Subjects with Influenza Virus Infection (RT-PCR positive) regardless of body temperature or influenza symptoms (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen)
rHR	Reverse Hazard Ratio
rRR	Reverses relatives Risiko
TTAS	Time to alleviation of symptoms (Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome)
TTAS_indiv	Time to alleviation of individual symptoms (Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome)
TTCVS	Time to cessation of viral shedding by virus titer (Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter und RT-PCR)
TTRF	Time to resolution of fever (Zeit bis zum Abklingen des Fiebers)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Baloxavir marboxil
Handelsname:	Xofluza®
ATC-Code:	J05AX25
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43783
Pharmazentralnummer (PZN)	Xofluza 20mg, Packung mit 2 Tabletten, PZN 16597589 Xofluza 40mg, Packung mit 2 Tabletten, PZN 16597595
ICD-10-GM-Code	J09-J18
Alpha-ID	I5009

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.	07.01.2021	A
Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet. Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.	07.01.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Symptomatische Therapie
A	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Antivirale Therapie (<u>Oseltamivir</u> , Zanamivir)
B	Postexpositions-Prophylaxe (PEP) der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Beobachtendes Abwarten
B	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Antivirale Therapie (<u>Oseltamivir</u> , Zanamivir)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 24.04.2020 hat ein Beratungsgespräch (2020-B-038/039) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zu den oben genannten Anwendungsgebieten stattgefunden. Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt:

Anwendungsgebiet A (Therapie der unkomplizierten Influenza)

- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen: Symptomatische Therapie
- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln: Antivirale Therapie (Oseltamivir, Zanamivir).

Die beiden antiviralen Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir werden als gleichwertig angesehen. Es wurde Oseltamivir als ZVT gewählt, da Studiendaten dazu vorliegen.

Anwendungsgebiet B (Postexpositions-Prophylaxe der Influenza)

- Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen: Beobachtendes Abwarten
- Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln: Antivirale Therapie (Oseltamivir, Zanamivir).

Für diese Teilpopulation liegen keine Studiendaten vor.

Den Festlegungen wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A (Therapie der unkomplizierten Influenza)

Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil (Kurzform Baloxavir) basiert primär auf der Meta-Analyse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studien CAPSTONE-1 und JapicCTI-153090 mit paralleler Gruppenzuteilung. Durch die Meta-Analyse hat die Bewertung eine Evidenz der Stufe 1a. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen:

- Morbidität (Tabelle 1-7)
 - Krankheitsbedingte Einzel- und/oder Begleitsymptome,
 - EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala),
 - Virusausscheidung und
- Verträglichkeit (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen		
Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)		
Meta-Analyse	rHR: 0,75 [0,65; 0,86]	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,72 [0,61; 0,85] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)		
Nasale Kongestion		
Meta-Analyse	rHR: 0,72 [0,60; 0,87]	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Analysepopulation JapicCTI-153090	rHR: 0,51 [0,32; 0,82] p-Wert = 0,0049	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Fieber oder Schüttelfrost		
Meta-Analyse	rHR: 0,71 [0,61; 0,82]	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,70 [0,59; 0,83] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Muskel- oder Gelenkschmerzen		
Meta-Analyse	rHR: 0,71 [0,60; 0,85]	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Analysepopulation JapicCTI-153090	rHR: 0,60 [0,42; 0,87] p-Wert = 0,0064	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,75 [0,62; 0,91] p-Wert = 0,0038	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Müdigkeit		
Meta-Analyse	rHR: 0,72 [0,61; 0,84]	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,72 [0,60; 0,86] p-Wert = 0,0003	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)		
Meta-Analyse	rHR: 0,58 [0,50; 0,67]	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Analysepopulation JapicCTI-153090	rHR: 0,55 [0,40; 0,75] p-Wert = 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,59 [0,49; 0,69] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA)		
24 Stunden		
Studienpopulation CAPSTONE-1	rRR: 0,55 [0,38; 0,82] p-Wert = 0,0010	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
48 Stunden		
Studienpopulation CAPSTONE-1	rRR: 0,52 [0,41; 0,66] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 10)		
24 Stunden		
Studienpopulation CAPSTONE-1	rRR: 0,78 [0,68; 0,89] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)		
Studienpopulation CAPSTONE-1	rHR: 0,25 [0,20; 0,32] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PIIV)		
24 Stunden		
Meta-Analyse	RR: 0,50 [0,46; 0,55]	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Analysepopulation JapicCTI-153090	RR: 0,52 [0,42; 0,65] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	RR: 0,50 [0,45; 0,55] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
48 Stunden		
Meta-Analyse	RR: 0,32 [0,27; 0,39]	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Analysepopulation JapicCTI-153090	RR: 0,36 [0,24; 0,54] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Studienpopulation CAPSTONE-1	RR: 0,31 [0,25; 0,38] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
72 Stunden		
Studienpopulation CAPSTONE-1	RR: 0,30 [0,19; 0,48] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier 6.0. Schwerwiegende Symptome sind Fieber oder Schüttelfrost sowie Muskel- und Gliederschmerzen. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MID: minimal relevante Änderung; rHR: reverse Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reverses relatives Risiko.		

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen		
UE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm		
CAPSTONE-1		
Bronchitis	RR: 0,48 [0,24; 0,93] p-Wert = 0,0300	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier 6.0. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen zeigen sich konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Baloxavir im Vergleich zur ZVT in der Domäne Morbidität (Tabelle 1-7) sowie in der Verträglichkeit (Tabelle 1-8), denen kein Nachteil in der Domäne Mortalität gegenübersteht.

Baloxavir zeigt im Vergleich zur ZVT insbesondere

- eine deutlich schnellere Besserung der Influenza-Symptome
 - Baloxavir hat bei dem Endpunkt TTAS statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Meta-Analyse und CAPSTONE-1. Dies trifft auch auf die Einzelsymptome des Endpunktes TTAS_indiv Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Müdigkeit und die schwerwiegenden Einzelsymptome Fieber/Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen in der Meta-Analyse sowie auf mehrere Einzelsymptome in den Einzelstudien zu. Der Endpunkt TTRF zu dem Influenza-Symptom Fieber zeigt in der Meta-Analyse, CAPSTONE-1 und JapicCTI-153090 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Baloxavir.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt eine Verbesserung der Influenza-Symptome aufweist
 - Baloxavir hat für den Endpunkt PPSA in CAPSTONE-1 nach 24 und 48 Stunden statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Der Endpunkt wurde in JapicCTI-153090 nicht erhoben.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem verbesserten Gesundheitszustand
 - In CAPSTONE-1 hatten schon nach 24 Stunden signifikant mehr Patienten einen verbesserten Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS). Dies steht in Einklang mit der schnelleren Besserung der Influenza-Symptome unter Baloxavir im Vergleich zur ZVT.
- eine deutlich schnellere Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung
 - Baloxavir hat für den Endpunkt TTCVS in CAPSTONE-1 ein statistisch signifikant besseres Ergebnis. Der Endpunkt wurde in JapicCTI-153090 nicht erhoben.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Virusausscheidung über den Virustiter nicht mehr nachweisbar war
 - Baloxavir hat für den Endpunkt PPIV in der Meta-Analyse, CAPSTONE-1 und JapicCTI-153090 nach 24 und 48 Stunden und in CAPSTONE-1 auch nach 72 Stunden statistisch signifikant bessere Ergebnisse.
- einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in CAPSTONE-1 in Bezug auf die Nebenwirkung „Bronchitis“ als UE bei mindestens 10 Patienten UND 1 % der Patienten, denen keine Nachteile bezüglich anderer unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, Behandlungsabbruch wegen UE und UE von besonderem Interesse gegenüberstehen.

Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie CAPSTONE-2 mit paralleler Gruppenzuteilung und damit auf Evidenz der Stufe 1b. Das Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf sowohl für Patienten als auch Kontaktpersonen relevanten Endpunkten zur Virusausscheidung aus der Domäne Morbidität (Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln		
Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)		
Studienpopulation CAPSTONE-2	rHR: 0,57 [0,47; 0,68] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PIIV)		
24 Stunden	RR: 0,67 [0,61; 0,74] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
48 Stunden	RR: 0,53 [0,44; 0,63] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
72 Stunden	RR: 0,56 [0,36; 0,87] p-Wert = 0,0094	Statistisch signifikant Geringer Zusatznutzen
Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier 6.0. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; rHR: reverse Hazard Ratio; RR: relatives Risiko		

Baloxavir zeigt in CAPSTONE-2 statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zur ZVT, denen keine Nachteile in anderen Morbiditäts- oder Sicherheitsendpunkten (inkl. Mortalität) gegenüberstehen. Baloxavir zeigt im Vergleich zur ZVT insbesondere

- eine deutlich schnellere Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung (Endpunkt TTCVS) und
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Virusausscheidung über den Virustiter nicht mehr nachweisbar war (Endpunkt PPIV).

Für Patienten mit dem Influenzavirus Typ B gibt es Vorteile für die Endpunkte Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome, TTIS) und Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS) zugunsten von Baloxavir. Hier lassen sich aus medizinischer Sicht Hinweise ableiten, dass Baloxavir einen Vorteil in der Wirksamkeit bei Patienten mit Influenzavirus Typ B hat. In der methodischen Gesamtschau ist eine Effektmodifikation durch den Influenzavirus Typ auf die dargestellten Endpunkte nicht angezeigt.

Anwendungsgebiet B (Postexpositions-Prophylaxe der Influenza)**Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen**

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie BLOCKSTONE mit paralleler Gruppenzuteilung auf Evidenz der Stufe 1b. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf patienten-relevanten Endpunkten der Domäne Morbidität zu krankheitsbedingten Einzel- und/oder Begleitsymptomen (Tabelle 1-10).

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen		
Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber <u>und</u> mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI)		
Analysepopulation BLOCKSTONE	RR: 0,11 [0,04; 0,29] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber <u>oder</u> mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI)		
Analysepopulation BLOCKSTONE	RR: 0,17 [0,09; 0,32] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS)		
Analysepopulation BLOCKSTONE	RR: 0,33 [0,22; 0,49] p-Wert < 0,0001	Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen
Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier 6.0. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko		

Baloxavir hat in der Domäne Morbidität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur ZVT (Tabelle 1-10), denen keine Nachteile in anderen Morbiditäts- oder Sicherheitsendpunkten (inkl. Mortalität) gegenüberstehen. Baloxavir zeigt im Vergleich zur ZVT insbesondere

- einen deutlich geringeren Anteil an Personen, der sich bei den Index-Patienten mit Influenza angesteckt hat
 - Baloxavir hat in den Endpunkten PFaSI, PFoSI und PIIS statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der ZVT. Das Risiko, an Influenza zu erkranken, ist deutlich reduziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln

Für diese Teilpopulation liegen keine Studiendaten vor.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	ja
A	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	ja
B	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	ja
B	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet A (Therapie der unkomplizierten Influenza)

Baloxavir ist das erste Arzneimittel, das bei der Behandlung der unkomplizierten Influenza für alle Patienten ab 12 Jahren einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit zeigt und dabei ein gutes Verträglichkeitsprofil hat.

Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der Meta-Analyse mit Evidenz der Stufe 1a als **Beleg** eingestuft. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird wegen der statistisch signifikanten und klinisch relevanten deutlich schnelleren Besserung der Influenza-Symptome, dem höheren Anteil an Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt eine Besserung der Influenza-Symptome aufweist, der deutlich schnelleren Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung, dem deutlich höheren Anteil an Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt keinen positiven Virustiter mehr aufweist und der besseren Verträglichkeit gegenüber der ZVT als **beträchtlich** eingestuft. Baloxavir ist das erste antivirale Arzneimittel gegen Influenza, welches therapeutisch angewendet nachweislich signifikant die Zeit der Virusausscheidung bedeutsam verkürzt und damit die Kontagiosität für Kontaktpersonen reduziert. Bereits nach 48 Stunden sind fast 80 % der Patienten ohne Virusnachweis (im Vergleich zu 30 % der Patienten ohne Therapie).

In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln

Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund einer randomisiert kontrollierten Studie mit Evidenz der Stufe 1b als **Hinweis** eingestuft. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird wegen der deutlich schnelleren Reduktion der Virusausscheidung und dem deutlich höheren Anteil an Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt keinen positiven Virustiter mehr aufweist, als **gering** eingestuft. Baloxavir ist das erste antivirale Arzneimittel gegen Influenza, welches therapeutisch angewendet nachweislich signifikant die Zeit der Virusausscheidung bedeutsam verkürzt und damit die Kontagiosität für Kontaktpersonen reduziert. Bereits nach 48 Stunden sind fast 70 % der Patienten mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen ohne Virusnachweis (im Vergleich zu 40 % der Patienten unter Oseltamivir).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet B (Postexpositions-Prophylaxe der Influenza)***Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen***

Baloxavir ist das erste Arzneimittel, das bei der PEP der Influenza für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit zeigt und dabei ein gutes Verträglichkeitsprofil hat.

Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der randomisiert kontrollierten Studie mit Evidenz der Stufe 1b als **Hinweis** eingestuft. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird wegen des statistisch signifikanten und klinisch relevanten geringeren Anteils Influenza-infizierter Personen als **beträchtlich** eingestuft. Baloxavir reduziert als PEP gegeben das Risiko für eine Ansteckung um 67 %, für eine symptomatische Ansteckung sogar um 83 %.

In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse, nach § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes meldepflichtige Erkrankung, die sich klinisch nach einer kurzen Inkubationszeit von ein bis zwei Tagen manifestiert. Sie betrifft jedes Jahr unterschiedlich große Teile der Bevölkerung und ist von großer Bedeutung für die Gesellschaft, da sie in schweren Saisons zu einer deutlichen Übersterblichkeit und wirtschaftlichen Belastung durch Krankheitstage und Krankheitskosten führt. Eine begründete Annahme ist, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität eines Patienten steht. Damit ist es aus gesellschaftlicher Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch eine Verkürzung der infektiösen Zeit zu senken.

Anwendungsgebiet A (Therapie der unkomplizierten Influenza)

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Baloxavir zur Behandlung der unkomplizierten Influenza umfasst Patienten ab 12 Jahren. Dazu zählen Personen ohne Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln und Personen mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln. Laut Robert-Koch-Institut gehören grundsätzlich Personen in höherem Alter sowie mit chronischen Grunderkrankungen und Schwangere zu den Risikogruppen, die ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben.

Anwendungsgebiet B (Postexpositions-Prophylaxe der Influenza)

Eine PEP ist definiert als die Einnahme antiviraler Medikamente nach einer wahrscheinlichen Influenza-Exposition, aber vor Entwicklung von Influenza-Symptomen. Laut Robert Koch-Institut ist die Indikation für eine PEP z. B. in einem Haushalt mit einer an Influenza erkrankten Person und anderen, insbesondere bei immungeschwächten Personen gegeben. Ebenso kann die PEP für Angehörige von Gesundheitsberufen, Lehrern, Erziehern und anderen Berufsgruppen des öffentlichen Lebens geeignet sein, eine Influenza zu vermeiden oder nicht symptomatisch krank zu werden und Ausfallzeiten zu haben. Daher kommt nach der Influenza-Impfung als wichtiger Präventionsmaßnahme den Präventionsbemühungen im Rahmen einer PEP eine herausragende Rolle zu. Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Baloxavir zur PEP der Influenza umfasst Personen ab 12 Jahren ohne und mit Risiko für einen schweren, Influenza-bedingten Krankheitsverlauf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Vor dem Hintergrund des weltweit zu beobachtenden massiven Einflusses der Influenza auf Morbidität und Mortalität hat die WHO die „Influenzastrategie 2019-2030“ entwickelt und fordert aufgrund der begrenzten Optionen zur Bekämpfung eines hochgradig mutablen Virus mit Pandemiepotenzial die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente für die saisonale und die pandemische Influenza.

Anwendungsgebiet A (Therapie der unkomplizierten Influenza)

Aktuell ist die antivirale Therapie der saisonalen Influenza auf die Substanzklasse der Neuraminidasehemmer mit den Wirkstoffen Oseltamivir und Zanamivir beschränkt. Diese verhindern erst nach der viralen Replikation die Virenfreisetzung aus den infizierten Wirtszellen. Mit Baloxavir steht in Deutschland erstmals seit vielen Jahren ein antivirales Medikament mit neuem Wirkmechanismus zur Verfügung, das den Vermehrungszyklus bereits vor der viralen RNA-Replikation hemmt, während Neuraminidasehemmer zu einem viel späteren Zeitpunkt die Freisetzung der fertigen Viruspartikel aus der Wirtszelle unterbinden. Baloxavir zeigt ein breites Wirkungsspektrum gegen verschiedene Influenza-Typen.

Der Erfolg einer medikamentösen antiviralen Therapie hängt vom möglichst frühen Therapiebeginn und von der Therapietreue ab, da sie nicht nur die Virusausscheidung, sondern auch die Entwicklung von Resistenzen beeinflussen kann. Oseltamivir und Zanamivir sind jeweils zweimal täglich über fünf Tage einzunehmen. Die Therapie mit Baloxavir hingegen besteht aus einer Einmalgabe.

Für die Gesellschaft und insbesondere für Personen mit Risikofaktoren (ältere Menschen, Erwachsene mit chronischen Grunderkrankungen, Schwangere) bedeutet eine schnelle Reduktion der Virusausscheidung und damit der Infektiosität eine bedeutsam verminderte Ansteckungsgefahr. Baloxavir verkürzt die Virusausscheidung gegenüber Placebo und Oseltamivir signifikant.

Anwendungsgebiet B (Postexpositions-Prophylaxe der Influenza)

Aktuell ist die antivirale PEP der Influenza auf die Substanzklasse der Neuraminidasehemmer mit den Wirkstoffen Oseltamivir und Zanamivir beschränkt.

Der Erfolg einer medikamentösen antiviralen PEP hängt nicht nur vom möglichst frühen Einsatz, sondern ganz entscheidend auch von der Therapietreue ab, da sie nicht nur die Virusausscheidung, sondern auch die Entwicklung von Resistenzen beeinflussen kann. Oseltamivir und Zanamivir sind jeweils einmal täglich über zehn Tage einzunehmen. Die PEP mit Baloxavir hingegen besteht aus einer Einmalgabe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirksamkeit eines Impfstoffes ist wegen einer möglichen Nichtübereinstimmung zu den zirkulierenden Stämmen variabel und bis zum Eintreten eines Impfschutzes vergehen in der Regel 10-14 Tage, so dass sich die Immunantwort nach einer Exposition nicht rechtzeitig entwickelt.

Baloxavir, dessen Resistenzen national wie international auf einem niedrigen Niveau liegen, schließt als Einmalgabe mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit mit der signifikanten Verringerung der Infektiosität und einer verringerten Gefahr für Kontaktpersonen sich anzustecken, eine noch bestehende Lücke mit Bedeutung für Patienten, deren Umfeld und das gesamte gesellschaftliche Leben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	1.508.286 (1.090.906-1.925.666)
	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	1.079.117 (780.499-1.377.735)
B	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	1.666.434 (1.112.576-2.291.237)
	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	1.192.434 (796.115-1.639.518)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie der unkomplizierten Influenza	Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	beträchtlich	1.508.286 (1.090.906-1.925.666)
		Patienten ab 12 Jahren und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	gering	1.079.117 (780.499-1.377.735)
B	PEP der Influenza	Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	beträchtlich	1.666.434 (1.112.576-2.291.237)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	109,60-209,92
	Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	109,60-209,92
B	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	109,60-209,92
	PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	109,60-209,92

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie der unkomplizierten Influenza	Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Patienten-individuell unterschiedlich
		Oseltamivir (Tamiflu, Roche Pharma)	Patienten ab 12 Jahren und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	33,61
		Oseltamivir Zentiva		29,74
		Zanamivir (Relenza)		32,09
B	PEP der Influenza	Beobachtendes Abwarten	Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Nicht zutreffend
		Oseltamivir (Tamiflu, Roche Pharma)	Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	33,61
		Oseltamivir Zentiva		29,74
		Zanamivir (Relenza)		32,09

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Im Folgenden werden die Anforderungen an beide Anwendungsgebiete beschrieben:

Dosierung und Art der Anwendung

Behandlung der Influenza

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

Postexpositionsprophylaxe der Influenza

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

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

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

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise liegen laut Fachinformation für Lactoseintoleranz vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenza-Impfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener und experimenteller Influenza beeinträchtigte Xofluza die normale humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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