

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baloxavir marboxil (Xofluza®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Behandlung einer unkomplizierten Influenza bei
Patienten ab 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	58
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	58
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	59
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zur Empfehlung nationaler und internationaler Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften zur Therapie der Influenza mit antiviralen Medikamenten.....	19
Tabelle 3-2: Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Mortalität während der Influenzasaison)	20
Tabelle 3-3: Exzess-Konsultationen in Deutschland für die Influenza-Saisons 1999/2000-2018/2019.....	25
Tabelle 3-4: Zielpopulation im Anwendungsgebiet.....	27
Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren im Anwendungsgebiet.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)	40
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-11: Kosten von Baloxavir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	48
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	49
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	59

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
§	Paragraf
%	Prozent
mg	Milligramm
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
ATS	American Thoracic Society
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HA	Hämagglutinin
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KW	Kalenderwoche
M2	Matrixprotein 2
NA	Neuraminidase
NRZ	Nationales Referenzzentrum
n.z.	Nicht zutreffend
PA	Polymerase acidic protein
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Baloxavir marboxil lautet: „Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Baloxavir marboxil (Kurzform Baloxavir) in den oben genannten Anwendungsgebieten ist:

1. Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen: eine symptomatische Therapie
2. Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln: die antivirale Therapie Oseltamivir.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 24.04.2020 hat ein Beratungsgespräch (2020-B-038/039) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum oben genannten Anwendungsgebiet stattgefunden (2). Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:

1. Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen: eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)
2. Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Influenza bei Verdacht auf einen schweren Verlauf einer Influenza-Erkrankung oder wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht: eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die finale Niederschrift des Beratungsgesprächs beim G-BA (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Überblick über die Erkrankung Influenza

Ätiologie

Erreger der saisonalen Influenza sind behüllte Viren mit einer einzelsträngigen, segmentierten Ribonukleinsäure (RNA), die zur Familie der *Orthomyxoviridae* gehören (1). Für die Infektion des Menschen sind Viren der Typen A und B relevant, die seit 1977 kozirkulieren, nicht aber die Typen C und D. In der Lipidhülle der Viren findet sich eine variierende Anzahl der drei Membranproteine Hämagglutinin (HA), Neuraminidase (NA) und Matrixprotein 2 (M2) bei Influenzaviren Typ A bzw. der zwei Membranproteine HA und NA bei Influenzaviren Typ B. Serologisch von Interesse sind bei beiden Typen die als spikeartige Oberflächenstrukturen nachweisbaren Glykoproteine HA und NA, gegen die bei einer Erkrankung Antikörper gebildet werden.

Die Nomenklatur der Subtypen der Influenzaviren Typ A erfolgt auf serologischer Basis nach den Oberflächenproteinen HA und NA (2): A/HxNx oder A/Isolierungsart/Isolat/Jahr (HxNx). Derzeit sind 18 H-Antigene und 11 N-Antigene bekannt (3). Zu den wichtigsten humanpathogenen HA-Serotypen zählen H1, H2, H3 und die NA-Serotypen N1, N2 (4). Seit 2009 zirkulieren die Influenzaviren vom Subtyp A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) sowie Influenzaviren Typ B. Das vor der Influenzapandemie 2009 zirkulierende Influenza A(H1N1)-Virus wurde seitdem vollständig vom A(H1N1)pdm09-Virus verdrängt (5). Dem Influenzaviren Typ B werden nach dem Ort des Auftretens Linien zugeordnet, wie z.B. der B/Yamagata- und der B/Victoria-Linie. Sie kozirkulieren seit 2001 im Menschen (3).

Bislang haben nur Influenzaviren vom Typ A eine Pandemie verursacht (6).

Das Genom von Influenzaviren besteht aus acht RNA-Einzelsträngen. Charakteristisch für das Influenzavirus ist seine große genetische Variabilität. Es werden folgende molekulargenetische Mechanismen unterschieden:

- Antigen shift: Infizieren verschiedene Typ A-Subtypen die gleiche Wirtszelle, können bei der Vermehrung untereinander Gensegmente ausgetauscht werden. Man nennt diesen Mechanismus Reassortment. Er führt sprunghaft zur Entstehung neuartiger

Virus-Subtypen. Bestehende Antikörper zeigen keine Kreuzreaktion auf die neuen Reassortanten. Dies kann zu Pandemien führen (1).

- Antigendrift: Fehlende Korrekturlese-Funktionen der viralen RNA-Polymerase führen kontinuierlich zum Auftreten von durchschnittlich zwei bis drei Punktmutationen pro repliziertem Genom (7). Dadurch kann es zu minimalen Strukturänderungen der Oberflächenantigene kommen und das Immunsystem des befallenen Wirtes kann die neuen Oberflächenantigene nicht oder nur schwer erkennen. Die zuvor im Rahmen einer Impfung oder Infektion vom Immunsystem gebildeten Antikörper können das neue Antigen nicht mehr binden. Deshalb muss die jährliche Impfung immer wieder adaptiert werden (1, 8).

Die Variabilität des viralen Genoms ermöglicht dem Virus das Überspringen von Speziesbarrieren und eine rasche Adaptation an neue Wirte wie den Menschen. Sowohl beim Influenzavirus Typ A als auch Typ B entstehen aufgrund des Antigendriffs immer wieder neue Varianten. In den letzten Jahren haben sich die Influenzaviren Typ B langsamer entwickelt als die A/H3N2-Viren (9).

Das Influenzavirus Typ C hat keine Relevanz für die Gesundheit der Bevölkerung. Es wird seltener nachgewiesen und verursacht in der Regel nur leichte Infektionen. Influenzaviren Typ D befallen in erster Linie Rinder und es sind keine Infektionen beim Menschen bekannt (1).

Natürlicher Verlauf

Die von Viren verursachte saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse Erkrankung, die sich klinisch nach einer kurzen Inkubationszeit von ein bis zwei Tagen manifestiert. Influenza-Infektionen sind weltweit verbreitet und treten regelmäßig, aber nicht ausschließlich, in den jeweiligen Wintermonaten auf und in den Tropen ganzjährig in Wellen. Auf der nördlichen Halbkugel treten Influenzawellen in der Regel von der 40. Kalenderwoche (KW) Anfang Oktober bis zur 20. KW Mitte Mai auf. Die saisonale Influenza betrifft jedes Jahr unterschiedlich große Teile der Bevölkerung (5-20 %) und ist von großer Bedeutung für die Gesellschaft, da eine schwere Saison mit einer Übersterblichkeit und einer wirtschaftlichen Belastung durch Krankheitstage und Krankheitskosten einhergeht (10, 11).

Für die saisonale Influenza ist der Mensch das einzige Reservoir und die Übertragung, die sogenannte Transmission, erfolgt überwiegend durch Tröpfcheninfektionen. Darüber hinaus kann eine Übertragung durch z.B. über die Hände erfolgen, wenn Speichel-Tröpfchen an Gegenständen oder Flächen haften bleiben (11).

Bei leichteren Verläufen werden primär Epithelzellen der oberen Atemwege befallen, die eine antiinflammatorische Reaktion auslösen. Bleibt eine rasche Eindämmung durch Auslösen der angeborenen Typ-I und Typ-III-Interferon-abhängigen Immunantwort aus, kann sich das Virus in die distalen Atemwege ausbreiten und so zu schweren Verläufen führen. Durch residente Alveolarmakrophagen und dendritische Zellen werden Zytokine ausgeschüttet. In dieses proinflammatorische Milieu wandern Makrophagen und Neutrophile aus den Blutgefäßen.

Zudem induziert eine Dendrozyten-Migration zu den Lymphknoten die Bildung von antigenspezifischen T-Zellen in Blutgefäßen. All dies führt zu einer überschießenden Immunantwort mit massiver Freisetzung von proinflammatorischen und proapoptotischen Mediatoren, die zur Lungenschädigung beitragen. Neben den befallenen Epithelzellen trägt auch der Befall von Endothelzellen zur Lungenschädigung bei (1).

Von der saisonalen Influenza abzugrenzen sind Influenza-Pandemien, die in unregelmäßigen Abständen von ca. 20-30 Jahren auftreten. Sie werden durch neuartige pathogene Influenzaviren verursacht, die durch Adaptation eines zoonotischen Influenzavirus oder durch Mischung zoonotischer und humaner Influenzaviren entstehen können. Sie sind im Allgemeinen durch schwerere Symptome, die auch gesunde, junge Menschen betreffen, und eine erhöhte Sterblichkeit gekennzeichnet (1).

Klinisches Bild

Laut Falldefinition des RKI (Robert Koch-Institut) ist das "klinische Bild einer Influenza definiert als mindestens eins der vier folgenden Kriterien: grippetypische Symptomatik, Lungenentzündung, beatmungspflichtige Atemwegserkrankung oder akutes schweres Atemnotsyndrom ODER krankheitsbedingter Tod“. Dabei wird unter grippetypischen Symptomen "eine akute Atemwegserkrankung verstanden, die z.B. mit Muskel-, Glieder-, Rücken-, Kopfschmerzen oder Fieber sowie Husten oder Halsschmerzen einhergehen kann" (Hinweis: bis zur Novellierung der Fall- und Referenzdefinition zum 01.01.2019 waren alle vier Kriterien für das Erfüllen des klinischen Bildes erforderlich) (12).

Bei einem unkomplizierten, symptomatischen Verlauf können mit dem plötzlichen Krankheitsbeginn neben den grippetypischen Symptomen allgemeine Schwäche, eine laufende Nase (Rhinorrhoe), Unwohlsein oder seltener gastrointestinale Probleme wie Erbrechen oder Diarrhoe auftreten. Die Erkrankten erholen sich meist innerhalb von 5-7 Tagen von den Symptomen (10).

Auch bei asymptomatischen Krankheitsverläufen sind die Erkrankten potenzielle Überträger der Influenzaviren (13).

Schwere Verlaufsformen und Komplikationen können bei allen Influenza-Patienten in jedem Lebensalter auftreten. Laut WHO (World Health Organization) (14) sind schwere oder komplizierte Verlaufsformen definiert durch:

- Klinische (Dyspnoe, Tachypnoe oder Hypoxie) und/oder radiologische Anzeichen einer Erkrankung der unteren Atemwege (z.B. Pneumonie)
- Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) (z.B. Enzephalopathie, Enzephalitis)
- Schwere Dehydrierung
- Sekundäre Komplikationen wie Nierenversagen oder septischer Schock
- Andere Komplikationen wie Rhabdomyolyse oder Myokarditis
- Verschlechterung der zugrundeliegenden chronischen Krankheit, einschließlich Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), chronische Leber- oder Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen

- Jede andere mit der Grippe zusammenhängende Erkrankung oder klinische Präsentation, die eine Krankenhauseinweisung erfordert
- Jedes Zeichen einer Krankheitsprogression.

Patienten mit einem anfänglich unkomplizierten Verlauf können eine rasche Krankheitsprogression aufweisen, die eine Anpassung des Patientenmanagements erforderlich machen kann. dringende Anzeichen dafür können laut WHO sein:

- Symptome und Zeichen einer Sauerstoffbeeinträchtigung
- Symptome und Zeichen von ZNS-Komplikationen
- Anhaltende Virusreplikation oder invasive bakterielle Sekundärinfektionen
- Schwere Dehydrierung (14).

Ungefähr drei bis zehn Tage nach Symptombeginn können mit den alveolären Infektionen in den unteren Atemwegen Komplikationen auftreten. Die häufigste Komplikation ist die Influenza-assoziierte Pneumonie, wobei primäre virale Pneumonien von sekundären bakteriellen Pneumonien zu unterscheiden sind. Diese bakteriellen Superinfektionen durch kolonisierende grampositive Bakterien und andere respiratorische Bakterien verschlechtern oft den Krankheitsverlauf (10, 15).

Pulmonale Komplikationen überwiegen, aber die Beteiligung weiterer Organe kann zu Myositis und Rhabdomyolyse, Myokarditis oder neurologischen Manifestationen führen (10). Letztere umfassen Enzephalitiden einschließlich der akuten nekrotisierenden Enzephalitis, Enzephalopathien, Meningitiden, Myelitiden und auch inflammatorische Prozesse im Bereich des peripheren Nervensystems wie das Guillain-Barré-Syndrom (16). In einer Studie zum Myokardinfarkt-Risiko wurde gezeigt, dass das Risiko von Influenza-Patienten in den ersten sieben Tagen um das sechsfache gegenüber Nichtinfizierten anstieg und bei Typ B- höher war als bei Typ A-Infektionen (17).

Auch bei Kindern können schwere Erkrankungen mit Beatmungspflicht und Komplikationen wie eine Myokarditis oder neurologische Manifestationen auftreten (18). Die bei Kindern häufig zu beobachtende Mittelohrentzündung ist als leichtere Komplikation einzustufen (10).

Viruslast und Virusausscheidung

Die klinische Symptomatik korreliert zeitlich mit der Virusausscheidung, die über die Bestimmung viraler RNA mittels quantitativer Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder mittels Viruskultur erfasst werden kann. Eine Haushaltkontaktstudie des RKI untersuchte die Ausscheidungsdynamik mittels quantitativer RT-PCR in Korrelation zu den Influenzasymptomen. Zusätzlich wurde ein Teil der Proben mittels Viruskultur untersucht. In dieser Studie zeigten die Symptomkurven von Patienten in Deutschland in den Jahren 2007-2011 einen den Ausscheidungskurven vergleichbaren Verlauf mit einem Höhepunkt am Erkrankungstag zwei und einem anschließenden, kontinuierlichen Abfall bis zum achten oder neunten Erkrankungstag (19, 20).

Bei allen symptomatischen und laborbestätigten Influenza-Fällen wurde die höchste Viruslast mittels RT-PCR bei Patienten, die mit dem Influenzavirus Typ A infiziert waren, an Tag 1-3 gemessen und bei Patienten, die mit dem Influenzavirus Typ B infiziert waren, an Tag 2 oder 3. In allen Fällen nahm die Viruslast an den Tagen 7-9 kontinuierlich ab (19, 20). Ein Vergleich der Viruslastbestimmung durch RT-PCR und Viruskultur bei identischen Proben zeigte, dass die mittels RT-PCR gemessene Viruslast bei saisonaler Influenzavirus Typ A(H1N1) Werte von mindestens 10^4 Kopien, bei Influenzavirus Typ A(H3N2) Werte von mindestens 10^3 Kopien, und bei Influenzavirus Typ B 10^4 Kopien erreicht haben musste, bis die Viruskultur positiv wurde. Wendete man diese Werte auf die RT-PCR-basierte Ausscheidungskurve an, ergab sich, dass bei der Mehrzahl der Teilnehmer ab etwa dem vierten bzw. fünften Erkrankungstag keine vermehrungsfähigen Viren mehr nachgewiesen werden konnten (19, 20).

Die Dauer der Infektiosität wird als Ausscheidung vermehrungsfähiger Viren gemessen (10, 21) und erstreckt sich somit über den oben genannten Zeitraum von im Mittel 4-5 Tagen. Eine längere Dauer ist bei Kindern möglich oder bei hospitalisierten Patienten mit oft schwererem Verlauf. Ebenso ist eine Ausscheidung vor Symptombeginn möglich (10, 21).

Die 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 (19). Insgesamt ist es daher aus gesellschaftlicher Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch Verkürzung der infektiösen Phase zu senken.

Risikogruppen

Laut RKI haben grundsätzlich Personen in höherem Alter sowie mit vorbestehenden Grunderkrankungen wie z.B. chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, neurologische oder kardiovaskuläre Erkrankungen, Immunsuppression und Schwangere, vor allem im fortgeschrittenen Stadium ab dem 2. Trimenon oder bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab 1. Trimenon ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (22).

3.2.1.2 Diagnostik

Differenzialdiagnostik

Die Mehrzahl der Influenza-Fälle wird klinisch diagnostiziert. In Zeiten geringer Influenza-Aktivität und außerhalb von Epidemien kann die Infektion mit anderen respiratorischen Viren wie z.B. Rhinoviren, respiratorischen Syncytial-Viren, Parainfluenza, Adenoviren und SARS-CoV-2 auch als Influenza-ähnliche Krankheit auftreten und so die klinische Abgrenzung der Influenza von anderen Erregern erschweren (4). Ein sicherer Nachweis kann nur durch die Labordiagnostik erfolgen. Während der Hochphase einer Influenzawelle und bei Epidemien haben die typische Influenza-Symptomatik laut RKI einen so guten Vorhersagewert, dass eine Influenza allein anhand ihrer Symptomatik nachgewiesen werden kann (10).

Labordiagnostik

Für den Labornachweis eignen sich Rachen- oder Nasopharynxabstriche sowie Nasen- oder Rachenspülwasser. Der Nachweis der Influenzaviren erfolgt üblicherweise durch einen

direkten Antigennachweis mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), eine Virusisolierung, einen serologischen Nachweis von Antikörpern oder einen Nachweis von Influenza-spezifischer RNA durch die RT-PCR. Schnelltests werden im klinischen Umfeld eingesetzt, haben aber durch eine geringere Sensitivität im Vergleich zur RT-PCR eine geringere Aussagekraft (15, 23).

3.2.1.3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und Falldefinitionen

Die saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse, nach § 7 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtige Erkrankung (24). Das RKI hat die Aufgabe, Falldefinitionen zu erstellen. Diese bundesweit einheitlichen Kriterien für die epidemiologische Überwachung der Infektionskrankheit Influenza sind Grundlage für die Übermittlung von Meldedaten vom Gesundheitsamt an die zuständige Landesbehörde und von dort an das RKI (12). Meldepflichtig sind Fälle mit klinisch-epidemiologisch bestätigter Erkrankung (Kategorie B), klinisch-labordiagnostisch bestätigter Erkrankung (Kategorie C) sowie labordiagnostisch nachgewiesener Infektion bei nicht erfülltem klinischen Bild (Kategorie D) bzw. unbekanntem klinischen Bild (Kategorie E). Hierunter fallen auch asymptomatische Infektionen. (Hinweis: bis zur Novellierung der Fall- und Referenzdefinition zum 01.01.2019 galten nur die Falldefinitionskategorien B und C) (12, 25).

3.2.1.4 Hygienemaßnahmen

Zur Vermeidung einer Ansteckung potenziell Nichtinfizierter wird das Einhalten von Standardhygienemaßnahmen und Abstandhalten von Personen mit Symptomen einer akuten Atemwegserkrankung empfohlen (10, 26). In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen sind die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention einzuhalten (27). Bei Ausbrüchen in Heimen ist die Checkliste des RKI „Management von respiratorischen Ausbrüchen in Pflegeheimen“ zu beachten (28).

3.2.1.5 Prävention

Die Impfung stellt eine wichtige präventive Maßnahme dar, deren Akzeptanz allerdings mit einer Impfquote von bundesweit 34,8 % in der Saison 2016/2017 bei Personen ab einem Alter von 60 Jahren niedrig ist und zudem seit der Saison 2008/2009 mit noch 47,9 % rückläufig ist (29). Die von der WHO und der Europäischen Union vorgegebene und im Nationalen Impfplan verankerte Zielimpfrate liegt für Senioren und Risikopatienten bei 75 % liegen (30–32). Die Impfung bietet keinen umfassenden Schutz, kann jedoch eine Infektion deutlich mildern und deren Dauer verkürzen.

Die WHO definiert jeweils auf Basis von epidemiologischen Daten und Prädiktionsmodellen die Impfstoffzusammensetzung für jede Saison (33). Bis zur Saison 2012/2013 gab es ausschließlich trivalente Impfstoffe (34). Die STIKO (Ständige Impfkommision) hat im November 2017 beschlossen, generell die Impfung mit einem quadrivalenten Influenzaimpfstoff zu empfehlen. Aus den Empfehlungen der STIKO geht hervor, für welche Personengruppen die jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza jeweils empfohlen wird. Der Impfschutz ist nach ungefähr zwei Wochen voll ausgebildet. Die Wirksamkeit des Impfschutzes gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung schwankt. So lag die Effektivität

der Influenza-Vakzine für die Saison 2019/2020 bei ungefähr 62 %, (95 %-Konfidenzintervall (KI) 44-73 %) und liegt damit höher als in der Vorsaison 2018/2019 mit ca. 21 % (22, 35). In der Regel liegt die Effektivität der Influenza-Vakzine zwischen 40 % und 60 % (10). Die Impfung bietet keinen umfassenden Schutz, kann jedoch eine Infektion deutlich mildern und deren Dauer verkürzen.

Die verschreibungspflichtigen antiviralen Wirkstoffe Amantadin, Oseltamivir oder Zanamivir sind laut Fachinformationen für die prä- und die postexpositionelle Prophylaxe der Influenza zugelassen (36–38).

3.2.1.6 Therapie der Influenza

Symptomatische Therapie

Patienten, die keiner Risikogruppe angehören und einen unkomplizierten Verlauf haben, sollten symptomatisch behandelt werden. Sie sollten zur Minimierung des Ansteckungsrisikos zu Hause bleiben. Die Behandlung konzentriert sich auf die Linderung der Influenza-Symptome, wie z.B. Fieber. Die Patienten sollten sich selbst beobachten und sich bei Verschlechterung ihres Zustands in ärztliche Behandlung begeben (10).

Antivirale Therapie

Für die antivirale Therapie der Influenza sind die verschreibungspflichtigen Medikamente Amantadin (z.B. Amantadin AbZ), Oseltamivir (Tamiflu[®], Oseltamivir Zentiva) und Zanamivir (Relenza[®], Dectova[®]) zugelassen (36–40). Allerdings wird Amantadin aufgrund der Entwicklung vollständiger Resistenzen nicht mehr empfohlen (10). Die Substanzen Rimantadin, Favipiravir und Peramivir sind in Deutschland nicht zugelassen oder nicht verfügbar. Zanamivir (Dectova[®]) ist nur indiziert zur „Behandlung der komplizierten und potenziell lebensbedrohlichen Infektion mit Influenza A- oder B-Virus bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (ab einem Alter von 6 Monaten), wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass das Influenzavirus des Patienten resistent gegen Anti-Influenza-Arzneimittel außer Zanamivir ist, und/oder andere antivirale Arzneimittel zur Behandlung der Influenza, einschließlich Zanamivir zur Inhalation, für den individuellen Patienten nicht geeignet sind“ (39). Es fällt damit nicht in das Anwendungsgebiet von Baloxavir.

Die antivirale Therapie sollte so früh wie möglich, d.h. innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome begonnen werden. Bei schweren Verläufen kann auch eine später begonnene antivirale Therapie die Prognose positiv beeinflussen (10).

Oseltamivir ist für die „Behandlung von Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, mit Influenza-typischen Symptomen indiziert, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Es wird in einer Dosierung von zweimal 75 mg täglich über fünf Tage oral verabreicht. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde“ (37, 40).

Zanamivir (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“. Die Behandlung sollte so früh wie möglich, bei Erwachsenen innerhalb von 48 Stunden und bei Kindern innerhalb von 36 Stunden nach Einsetzen der Symptome beginnen. Es wird in einer Dosierung von zweimal täglich zwei Inhalationen (entspricht zweimal täglich 2×5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von fünf Tagen verabreicht. Dies entspricht einer Tagesdosis von 20 mg (38).

Laut Fachinformationen haben nur Oseltamivir und inhalatives Zanamivir eine mit Baloxavir vergleichbare Zulassung („Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.“). Oseltamivir und Zanamivir sind Neuraminidase-Inhibitoren, die die Aktivität der viralen Neuraminidase und damit die Freisetzung neugebildeter Viren blockieren (37–40). Im Gegensatz dazu hemmt Baloxavir als erstes zugelassenes Präparat der neuen antiviralen Wirkstoffklasse der Cap-abhängigen Endonuklease-Inhibitoren den Vermehrungszyklus von Influenzaviren bereits auf Ebene der viralen RNA-Replikation (41, 42).

In einer Metaanalyse der Cochrane-Organisation aus dem Jahr 2014 wurde gezeigt, dass Oseltamivir die Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome bei Erwachsenen um 16,8 Stunden (95 %-KI 8,4-25,1 Stunden, $P < 0.001$) und ansonsten gesunden Kindern (nicht bei asthmatischen Kindern) um durchschnittlich 29 Stunden (95 %-KI 12-47 Stunden, $P = 0,001$) signifikant verkürzt (43). Zanamivir reduzierte die Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome bei Erwachsenen um 0,60 Tage (95 %-KI 0,39-0,81 Tage, $P < 0,00001$), aber nicht bei Kindern. Mit den eingeschlossenen Studien konnte die Frage, ob mit Oseltamivir oder Zanamivir die Komplikationen der Influenza (wie z.B. Lungenentzündung) reduziert werden, wegen fehlender diagnostischer Definitionen nicht geklärt werden. Aussagen dazu kann man von Ergebnissen einer Beobachtungsstudie ableiten. In dieser wurden Datensätze von 30.000 hospitalisierten Patienten aus 78 Einzelstudien für die Influenzasaison 2009/2010 ausgewertet. Die Gabe von Oseltamivir und Zanamivir ging bei Erwachsenen mit einer statistisch signifikanten relativen Reduktion des Mortalitätsrisikos einher (44). In einem systematischen Review von Qiu *et al.* (2015) wurde in einer Meta-Analyse mit 12 randomisiert kontrollierten Studien (RCT) gezeigt, dass Oseltamivir das Risiko von Hospitalisierung und das Auftreten von Otitis media, unspezifischen Komplikationen und Antibiotikagebrauch senkte und dabei gut verträglich war (45). In einem systematischen Review von Boikos *et al.* (2017) wurden für 34 von 62 RCT (55 %) statistisch signifikante Wirksamkeitsergebnisse für die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir und/oder Laninamivir (letztere sind in Deutschland nicht zugelassen) gefunden, wobei es keine Aussagen zu Patienten mit einem hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, gibt (46).

Resistenzen gegen antivirale Arzneimittel können durch Subtyp- und Inhibitor-spezifische Punktmutationen in den Genen der entsprechenden Zielproteine entstehen. Die Resistenzlage gegen antivirale Arzneimittel unterliegt weltweit einer kontinuierlichen Überwachung durch die WHO, die nationale Überwachung obliegt dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für

Influenzaviren. Es werden Resistenzeigenschaften durch geno- oder phänotypische Resistenzanalysen untersucht, die Entstehung und Verbreitung resistenter Viren überwacht und dokumentiert (22). Amantadin wird aufgrund der Entwicklung vollständiger Resistenzen der zirkulierenden Influenza A-Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) nicht empfohlen (15, 22). In der Saison 2007/2008 und 2008/2009 zeigten die damals zirkulierenden Influenza A(H1N1)-Viren eine zunehmende Resistenz gegen Oseltamivir. Während der Pandemie 2009 wurde der Subtyp A(H1N1) aber vollständig durch A(H1N1)pdm09 verdrängt (47, 48). Bis auf ein Influenza A(H1N1)pdm09-Virus, das eine wahrscheinlich unter Therapie entstandene Resistenz gegen Oseltamivir aufwies, zeigten sich in der Influenza-Saison 2018/2019 in Deutschland alle untersuchten Viren empfindlich gegenüber den Neuraminidasehemmern Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir (22). National wie international ist die Prävalenz zirkulierender Influenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir, Zanamivir und auch Baloxavir auf einem niedrigen Niveau. Resistenzen von Influenzaviren Typ B gegen Baloxavir wurden bisher nicht beobachtet (22).

Bestätigt wird dies im aktuellen Bericht der WHO vom Februar 2020. Von 2.455 Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren, die auf Neuraminidase-Inhibitor-Empfindlichkeit getestet wurden, zeigten 23 eine verringerte Empfindlichkeit für einen oder mehrere der Inhibitoren. Alle bis auf zwei Viren zeigten eine stark reduzierte Hemmung durch Oseltamivir und Peramivir und wiesen eine H275Y-Aminosäuresubstitution in der NA auf. Zwei weitere A(H1N1)pdm09-Viren hatten eine Q136K-Aminosäuresubstitution in der NA und wiesen eine reduzierte Hemmung durch Zanamivir auf. Nur eines von 1.355 A(H1N1)pdm09-Viren, das auf Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir untersucht wurde, zeigte eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber diesem antiviralen Medikament. Das Virus wurde aus einem Patienten in Japan isoliert, der keine antivirale Behandlung erhalten hatte. Es wies eine E23K-Aminosäuresubstitution im PA-Protein auf, die bekanntermaßen die Wirksamkeit dieses Inhibitors verringert. Resistenzen von Influenzaviren Typ B gegen Baloxavir wurden nicht beobachtet (33).

Eine antivirale Therapie wird in Deutschland nur sehr wenigen Influenza-Patienten verschrieben. Bezogen auf die Influenza-Saison 2018/19 gab es im Zeitraum von KW 2 bis KW 14 im Jahr 2019 3,8 Millionen (95 %-KI 3.000.000-4.600.000) Influenza-bedingte Exzess-Konsultation (25). Damit erhielten in den Monaten Januar bis März 2019 weniger als 1 % der Personen, die mit Influenza einen Arzt besuchten, eine Verschreibung antiviraler Medikamente ((22), Roche IMS data on file (49)). Der tatsächliche Anteil wird noch geringer gewesen sein, da die Absatzdaten nicht nach Therapie und Prophylaxe getrennt dargestellt wurden.

3.2.1.7 Leitlinien

Es gibt keine deutsche Leitlinie speziell zur antiviralen Therapie der Influenza. Die folgenden Angaben zur Empfehlung der Therapie der Influenza mit antiviralen Medikamenten stammen von nationalen und internationalen Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften: dem RKI, dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), der WHO und der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) und American Thoracic Society (ATS) haben Leitlinien zur saisonalen Influenza publiziert.

Deutschsprachige Fachgesellschaften haben eine Leitlinie zu Atemwegserkrankungen entwickelt (15), in der Influenza mit abgehandelt wird (Tabelle 3-1). Aufgrund der Entwicklung von Resistenzen wird der M2-Membranproteinhemmer Amantadin nicht empfohlen (10, 50, 51).

Tabelle 3-1: Übersicht zur Empfehlung nationaler und internationaler Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften zur Therapie der Influenza mit antiviralen Medikamenten

Osetamivir	Zanamivir (Relenza®)
RKI (10)	
„Bei Verdacht auf einen schweren Verlauf einer Influenza-Erkrankung oder wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, z.B. wenn eine oder insbesondere mehrere der genannten Vorerkrankungen oder eine Schwangerschaft vorliegen, sollte eine antivirale Therapie erwogen werden.... Zur Anwendung kommen therapeutisch fast ausschließlich Neuraminidasehemmer.“	
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenznetzwerk CAPNETZ ^a (15)	
Frühzeitige Therapie bei hospitalisierten Patienten mit Risikofaktoren.	Keine Angabe
ECDC (52)	
Osetamivir und Zanamivir: Behandlung von Patienten mit schwerer Influenza oder dem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.	
WHO (4)	
Behandlung von Patienten mit schwerer oder fortschreitender Erkrankung in Zusammenhang mit vermuteter oder bestätigter Influenza oder dem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.	Keine Angabe
CDC (53)	
Osetamivir, Zanamivir, Peramivir und Baloxavir: Behandlung von Patienten mit schwerer Influenza oder dem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.	
ATS (54)	
Frühzeitige Gabe von Osetamivir oder Zanamivir bei Risikopatienten, Patienten mit schwerer oder progressiver Influenza oder hospitalisierten Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Influenza. Gabe von Osetamivir oder Zanamivir bei Patienten, die keiner Risikogruppe angehören oder kein hohes Komplikationsrisiko haben (ambulante Patienten mit Krankheitsbeginn ≤ 2 Tage vor Präsentation), symptomatische Patienten, die mit Risikopatienten zusammenleben, symptomatische Personen, die im Gesundheitswesen arbeiten und Risikopatienten versorgen.	
IDSA (55)	
Erwachsene mit nachgewiesener Influenza und erworbener Pneumonie (ambulant und stationär), unabhängig vom Krankheitsbeginn.	
a: Weitere Gesellschaften: Österreichische Gesellschaft für Pneumologie, Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie	

3.2.1.8 Krankheitslast

Die jährlichen Influenzawellen verursachen eine hohe Krankheitslast in der Bevölkerung. Die Abschätzung wichtiger Eckdaten erfolgt durch die syndromische Überwachung akuter Atemwegserkrankungen (ARE) durch die Sentinel-Praxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI). Diese Praxen leisten durch die Probennahme zudem einen Beitrag zur virologischen Überwachung durch das NRZ. Zusammen mit der gesetzlichen Meldepflicht bilden sie das Influenza-Überwachungs-System in Deutschland. Als Ergänzung zu den Daten der AGI gibt es seit März 2011 das Online-Überwachungsinstrument GrippeWeb (<https://grippeweb.rki.de/>) zur ganzjährigen Beobachtung akuter Atemwegsinfektionen auf Bevölkerungsebene.

Mortalität

Die Zahl der Todesfälle kann bei den einzelnen Influenzawellen stark schwanken, von mehreren 100 bis über 20.000 (5). Die Influenza-bedingte Mortalität lässt sich durch die Labormeldepflicht nach IfSG nur unvollständig erfassen, und die Diagnose Influenza wird bei Todesfällen selten berücksichtigt. Deshalb hat sich ein internationaler Standard etabliert, der die mit Influenza in Zusammenhang stehenden Todesfälle durch Modellierungen schätzt. Dazu werden Gesamttodesfallzahlen oder Statistiken zu respiratorisch bedingten Todesfällen herangezogen. Die geschätzte Anzahl dieser über die Mortalität ohne das Auftreten von Influenza hinausgehenden Todesfälle wird als Exzess-Mortalität bezeichnet (22). Tabelle 3-2 gibt eine Übersicht über die Exzess-Schätzungen Influenza-bedingter Todesfälle der Saisons 2001/2002 bis 2018/2019.

Tabelle 3-2: Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Mortalität während der Influenzasaison)

Saison	Exzess-Mortalität (konservative Schätzwerte)	Laborbestätigte Todesfälle (gemäß IfSG)
2001/2002	0	8
2002/2003	8.000	17
2003/2004	0	6
2004/2005	11.700	13
2005/2006	0	5
2006/2007	200	8
2007/2008	900	7
2008/2009	18.800	10
2009/2010	0	258
2010/2011	0	165
2011/2012	2.400	14
2012/2013	20.700	196
2013/2014	0	23
2014/2015	21.300	274
2015/2016	0	237

Saison	Exzess-Mortalität (konservative Schätzwerte)	Laborbestätigte Todesfälle (gemäß IfSG)
2016/2017	22.900	722
2017/2018	25.100	1.674
<p>Erläuterung: 0 bei der Exzess-Mortalität bedeutet, dass in diesen Jahren keine Influenza-assoziierte Mortalität (Exzess-Mortalität) geschätzt werden konnte, aber trotzdem laborbestätigte Influenzafälle mit tödlichem Krankheitsverlauf gemäß IfSG an das RKI übermittelt worden waren. Abkürzungen: IfSG: Infektionsschutzgesetz; n.v. Daten noch nicht verfügbar Quelle: RKI Influenzabericht 2018/2019, Tabelle 3 (22)</p>		

Die konservativ geschätzte Anzahl der Exzess-Todesfälle schwankt je nach Pathogenität des Influenzavirus-(Sub)Typs zwischen den einzelnen Saisons. Für manche Saisons wie für die pandemische Saison 2009/2010 stehen keine Exzess-Schätzungen zur Verfügung, sondern nur die IfSG-Daten. Die konservative Schätzung von Influenza-assoziierten Todesfällen in der besonders starken Influenza-Saison 2017/2018 belief sich auf rund 25.100, während die Laborbestätigten Todesfälle nach IfSG 1.674 betragen. Ältere Menschen und Kleinkinder, die jünger als zwei Jahre sind, haben die höchsten Mortalitätsraten für die saisonale Influenza. Zudem haben Personen mit chronischen Grunderkrankungen und ältere Menschen das höchste Risiko für schwere, saisonale Influenza-Verläufe (1, 10, 56).

Laut WHO treten in den Industrieländern die meisten Todesfälle im Zusammenhang mit Influenza bei Menschen ab 65 Jahren auf (4).

Eine Studie der Eurosurveillance in Europa (2009-2013) hat nachgewiesen, dass Influenza unter 31 Infektionskrankheiten die höchste Mortalität hat (jährlich 5,89 (5,54-6,22) Todesfälle/100.000) (57). Für die Saison 2018/2019 wurden im Rahmen des europäischen FluMOMO-Projektes zehn Todesfälle/100.000 Einwohner geschätzt (22).

Schätzungen von Iuliano *et al.* (2018) zufolge beläuft sich die weltweite Anzahl der Todesfälle durch Influenza-bedingte Atemwegserkrankungen für den Zeitraum von 1999-2015 auf 291.000-646.000 (4,0-8,8 pro 100.000 Personen); die höchsten Sterblichkeitsraten wurden für Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter ermittelt (51,3-99,4 pro 100.000 Personen) (58).

Morbidität

Der Anteil der Patienten mit schweren Verlaufsformen lässt sich nicht vorhersagen und schwankt von Saison zu Saison. In der schweren Influenzasaison 2012/2013 wurden vom RKI für 66.000 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle gemäß IfSG 7,7 Millionen Arztbesuche mit 4,3 Millionen Fällen von Arbeitsunfähigkeit/Bettruhe und 32.000 (95 %-KI 28.000-35.000) Exzess-Hospitalisierungen (laut WHO ein Kriterium für einen schweren Verlauf) dokumentiert. In der besonders schweren Influenzasaison 2017/2018 lag die Zahl der Erkrankten bei 334.000 labordiagnostisch bestätigten Fällen gemäß IfSG, ca. neun Millionen (95 %-KI 8-10 Millionen) Influenza-bedingten Arztbesuchen und 45.000 (95 %-KI 42.000-47.000) Influenza-bedingten Exzess-Hospitalisierungen (22). In milden Saisons, wie z.B. 2013/2014 wurden rund 3.000 Influenza-bedingte Krankenhauseinweisungen geschätzt und eine Influenza-assoziierte Übersterblichkeit (Exzess-Mortalität) war nicht nachzuweisen (10).

Gemessen an der niedrigen Akzeptanz der Influenza-Impfung zur Prävention und dem geringen Einsatz antiviraler Medikamente zur Therapie ist die Influenza in Deutschland eine Erkrankung, deren Mortalität und Morbidität auf individueller und gesellschaftlicher Ebene unterschätzt werden.

3.2.1.9 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Die von Viren verursachte saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse, nach § 7 Abs. 1 IfSG 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 wirtschaftlichen Belastung durch Krankheitstage und Krankheitskosten sowie zu Übersterblichkeit führt. Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Baloxavir zur Behandlung der unkomplizierten Influenza umfasst Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es existiert keine im Rahmen der GKV erbringbare nicht-medikamentöse Behandlung der Influenza.

Vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs über die bereits vorhandenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus und des weltweit zu beobachtenden massiven Einflusses der Influenza auf Morbidität und Mortalität (57, 58) hat die WHO die „Influenzastrategie 2019-2030“ entwickelt. Darin wird aufgrund der begrenzten Optionen zur Bekämpfung eines hochgradig mutablen Virus mit Pandemiepotenzial die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente sowohl für die saisonale als auch für die pandemische Influenza gefordert (59).

Aktuell ist die Therapie der Influenza auf eine Substanzklasse, die Neuraminidasehemmer, beschränkt (10). Diese verhindern erst nach der viralen Replikation die Virenfreisetzung aus den infizierten Wirtszellen (37–39). Mit Baloxavir steht in Deutschland erstmals seit vielen Jahren ein antivirales Medikament mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung, das den Vermehrungszyklus der Influenzaviren bereits auf Ebene der viralen RNA-Replikation hemmt und für die Behandlung der Influenza bei Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, zugelassen ist. Modul 3 B behandelt die Zulassung von Baloxavir für die Postexpositions-Prophylaxe (41, 42). Baloxavir zeigt ein breites Wirkungsspektrum gegen verschiedene Influenza-Typen (42).

Der Erfolg einer medikamentösen antiviralen Therapie hängt nicht nur vom möglichst frühen Therapiebeginn, sondern ganz entscheidend auch von der konsequenten Befolgung der Dosierungsempfehlungen ab. Eine Untersuchung zu Oseltamivir hat gezeigt, dass je nach Alter bis zu 21 % der Patienten die Therapie frühzeitig abgebrochen haben, weil sich die Symptome besserten oder unerwünschte Ereignisse auftraten (60). Eine andere Studie erzielte vergleichbare Ergebnisse (61). Zudem wünschten sich die Patienten eine möglichst kurze Therapiedauer (60). Eine Studie zu Oseltamivir während der Pandemie 2009, die nicht auf einer oft mit Überschätzung verbundenen Selbsteinschätzung der Patienten (62) beruhte, lässt auf eine niedrigere Therapietreue von 45-60 % schließen (63). Eine Studie zur Einnahme von Antibiotika (einmalig an einem Tag vs. mehrmalige Einnahme über mehrere Tage) bei akuten Atemwegsinfektionen zeigte, dass bei einmaliger Gabe eine sehr gute bis akzeptable Therapietreue von 95,1 % und bei Einnahme von zwei Tabletten/Tag über mehrere Tage eine Therapietreue von nur 66,2 % erzielt wurde (62). Oseltamivir und Zanamivir sind jeweils zweimal täglich über fünf Tage einzunehmen, wogegen Baloxavir eine Einmalgabe ist.

Eine hohe Therapietreue ist wichtig, da sie nicht nur die Virusausscheidung, sondern auch die Entwicklung von Resistenzen beeinflussen kann:

- Die Einnahme einer zu geringen Gesamtdosis kann weitreichende Konsequenzen durch die Entwicklung von medikamenteninduzierten Resistenzen haben (64). Obwohl eine verringerte Empfindlichkeit für die verfügbaren, zugelassenen antiviralen Medikamente nach wie vor selten ist, unterstreicht das unerwartete Auftreten und die Verbreitung resistenter Viren in der Vergangenheit die dringende Notwendigkeit, neue antivirale Wirkstoffe zu entwickeln und zuzulassen (65). Mit Baloxavir steht eine neue antivirale Therapie zur Verfügung, bei der keine Kreuzresistenzen zu Adamantanen und Oseltamivir beobachtet wurden (66).
- Für die Gesellschaft und insbesondere für Personen mit Risikofaktoren bedeutet eine schnelle Reduktion der Virusausscheidung und damit der Infektiosität eine bedeutsam verminderte Ansteckungsgefahr. Baloxavir verkürzt die Virusausscheidung gegenüber Placebo und Oseltamivir signifikant (41).

Zu Personen mit Risikofaktoren zählen insbesondere solche mit chronischen Grunderkrankungen und ältere Menschen, die ein hohes Risiko für schwere saisonale Influenza-Verläufe haben können. Kinder und Schwangere stellen weitere gefährdete Gruppen dar (1, 10, 56).

Die Studienergebnisse der drei großen randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Zulassungsstudien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 zeigen, dass Baloxavir für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie darstellt (siehe Modul 4 A).

Damit schließt Baloxavir 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Baloxavir (Xofluza®) lautet:

„Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.“ (41).

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.

Epidemiologische Daten für Deutschland

Epidemiologische Daten für Deutschland im Anwendungsgebiet von Baloxavir stammen vom Robert-Koch-Institut (RKI). Da nur der direkte Erregernachweis bei Influenza meldepflichtig ist, wird laut RKI „einerseits die Zahl der wirklichen Influenzafälle deutlich unterschätzt, denn nur ein Teil der Patienten mit akuter respiratorischer Symptomatik wird labordiagnostisch untersucht. Die Zahl der labordiagnostischen Untersuchungen hängt aber andererseits nicht proportional von der Zahl der Patienten mit Grippe-symptomen ab, sondern von den gesetzlichen Vorgaben (z.B. zusätzliche Meldeverordnung während der Pandemie 2009), der Kostenerstattung für Influenzananzeige, weiteren labordiagnostischen Überwachungssystemen oder Studien und der öffentlichen Aufmerksamkeit für Influenza“ (22).

Deshalb entwickelte das RKI ein generalisiertes additives Regressionsmodell zur Abschätzung der tatsächlich an Influenza Erkrankten (67). In dieses Modell fließen Daten aus der syndromischen Überwachung und der virologischen Überwachung ein. Die syndromische Überwachung umfasst Meldungen zur Anzahl der Patienten mit ARE nach Altersgruppen sowie die Zahl der Krankschreibungen und Krankenhauseinweisungen über Sentinelpraxen. Als ICD-10 Codes wurden die Diagnosecodes J00-J22, B34.9 und J44.0 als ARE-Syndrom festgelegt. Die virologische Überwachung umfasst Untersuchungen von Atemwegsproben von Patienten mit ARE aus den Sentinelpraxen durch das NRZ. Ergänzt werden diese Erhebungen durch virologische Daten aus Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen. Zusätzlich wurden 2018/2019 von 29 Sentinelpraxen Ergebnisse von Schnelltests eingereicht (22). Die daraus resultierenden Exzess-Konsultationen entsprechen laut RKI der Anzahl der Influenza-Erkrankten in Deutschland (6).

Inzidenz

Bei Erkrankungen von kurzer Dauer wie der saisonalen Influenza kann die Prävalenz zu einem gegebenen Zeitpunkt (zu) niedrig sein, so dass die Berechnung der Patienten in der Zielpopulation auf der Inzidenz beruht. Um eine möglichst präzise Abschätzung für Deutschland zu erreichen, wird der Mittelwert der Exzess-Konsultationen mit einem 95 %-KI als Unter- und Obergrenze für die Influenza-Saisons 1999/2000-2018/2019 zugrunde gelegt (Tabelle 3-3). Die Exzess-Konsultationen entsprechen laut RKI der Anzahl der Erkrankten in einer Influenza-Saison (6).

Tabelle 3-3: Exzess-Konsultationen in Deutschland für die Influenza-Saisons 1999/2000-2018/2019

Influenza-Saison [Jahre]	Anzahl Exzess-Konsultationen bezogen auf die Gesamtbevölkerung
1999/2000 ^a	4.500.000
2001/2002	2.500.000
2002/2003 ^a	4.750.000
2003/2004 ^a	1.150.000
2004/2005 ^a	5.450.000
2005/2006	860.000
2006/2007	2.720.000
2007/2008	1.195.000
2008/2009	4.255.000
2009/2010	2.930.000
2010/2011	2.100.000
2011/2012	2.100.000
2012/2013	7.700.000
2013/2014	780.000
2014/2015	6.200.000
2015/2016	4.100.000
2016/2017	5.950.000
2017/2018	9.000.000
2018/2019	3.800.000
Mittelwert (95 %-KI)	3.791.579 (2.742.355-4.840.802)
<p>a: Da für die Saisons 1999/2000 bis 2003/2004 nur Spannen vorliegen, wurden diese mit dem jeweiligen Mittelwert berücksichtigt. Die Spannen sind der anhängenden Excel-Tabelle zu entnehmen (68). Abkürzung: KI: Konfidenzintervall Quellen: RKI Berichte zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saisons 2018/2019-1999/2000 (22, 69–86)</p>	

Der Mittelwert beträgt 3.791.579 mit einem 95 %-KI von 2.742.355-4.840.802. Dies entspricht bei einer erwarteten Bevölkerungszahl von 83.356.000 in Deutschland im Jahr 2020 (14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018, BEV-VARIANTE-06, G1L2W2, (87)) einer Inzidenzrate je 100.000 Einwohner von 4.549 (95 %-KI: 3.290-5.807) (68).

Berechnung der Zielpopulation (plausibelster Wert) inklusive Bildung einer Unsicherheitsspanne

Die Zielpopulation von Baloxavir wird auf Grundlage des Mittelwertes (95 %-KI) der inzidenzbasierten Exzess-Konsultationen (Tabelle 3-3) über die folgenden Schritte berechnet:

1. Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation von Baloxavir in der Indikation Therapie der Influenza ist der in Tabelle 3-3 berechnete Mittelwert der Exzess-Konsultationen für die Influenza-Saisons 1999/2000-2018/2019 sowie die 95 %-KI-Werte als Ober- und Untergrenze.
2. Berechnung des Anteils der Exzess-Konsultationen ab 12 Jahren: Von denen in den Berichten zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland vorliegenden, nach den Altersgruppen 0-4 Jahre, 5-14 Jahre, 15-34 Jahre, 35-59 Jahre und ab 60-Jährige geclusterten Exzess-Konsultationen, wurde aus dem Cluster der 5-14-Jährigen jeweils der Anteil der 5-11-Jährigen über deren Anteil an der Gesamtbevölkerung für die Saisons 1999/2000-2018/2019 berechnet. Darauf basierend wurden die Exzess-Konsultationen der 0-4- und der 5-11-Jährigen von der Gesamtanzahl der Exzess-Konsultationen subtrahiert und so die Exzess-Konsultationen ab 12 Jahren ermittelt (68).
3. Berechnung der Exzess-Konsultationen ab 12 Jahren abzüglich des Anteils der Schwangeren, da Baloxavir für Schwangere nicht zugelassen ist. Der Anteil der Schwangeren unter 18 Jahren ist dabei vernachlässigbar gering. Für Stillende, für die Baloxavir ebenfalls nicht zugelassen ist, sind keine Werte bekannt.
4. Daraus ergibt sich die Zielpopulation ab 12 Jahren im Anwendungsgebiet.
 - a. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ergibt sich aus der Zielpopulation abzüglich der Hochrisikopatienten im Alter von 12-64 Jahren, die eine chronische Grunderkrankung haben (68, 88–92) und den Patienten, die älter als 65 Jahre sind (41, 56, 68).

Tabelle 3-4 gibt die Berechnungen für die oben beschriebenen Schritte für den plausibelsten Wert für die Zielpopulation sowie eine Ober- und Untergrenze an, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Dargestellt sind gerundete Zahlen, die Berechnungen erfolgten mit exakten Zahlen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (68).

Tabelle 3-4: Zielpopulation im Anwendungsgebiet

		Untergrenze	Mittelwert (plausibelster Wert)	Obergrenze
1	Exzess-Konsultationen ^a	2.742.355	3.791.579	4.840.802
2	Exzess-Konsultationen für Patienten ab 12 Jahren ^b	2.152.022	2.975.384	3.798.746
3	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ab 12 Jahren ohne Schwangere ^c	2.130.502	2.945.630	3.760.759
4	Zielpopulation ab 12 Jahren im Anwendungsgebiet	2.130.502	2.945.630	3.760.759
4a	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ^d	1.241.943	1.717.109	2.192.276
4b	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln ^e	888.559	1.228.521	1.568.483
<p>a: Mittelwert aus den Saisons 1999/2000-2018/2019, eigene Berechnung; Quelle: (68) b: Gesamt-Exzess-Konsultationen abzüglich Exzess-Konsultationen für Patienten 0-11 Jahre (21,5 %; Saisons 2009/2010-2018/2019), eigene Berechnung; Quelle: (68) c: Zielpopulation abzüglich Schwangeren. Anteil der Schwangeren an der Gesamtbevölkerung beträgt ca. 1 %. Für Stillende keine Angabe verfügbar, Quellen: (68) d: Zielpopulation Anteil der Patienten ohne Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln: 58,29 % (100 % - 41,71 % Hochrisikopatienten (HR), siehe e) e: Zielpopulation der HR 41,71 % (21,54% über 65 Jahre alt, 20,17% mit chronischen Grunderkrankungen im Alter von 12-64 Jahren; Quelle: (68)</p>				

Der plausibelste Wert für die Zielpopulation ab 12 Jahren, die für eine Therapie mit Baloxavir in Frage kommt, beträgt 2.945.630 mit einer Untergrenze von 2.130.502 und einer Obergrenze von 3.760.759.

Es sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bekannt, die berücksichtigt werden müssten. Bezüglich altersspezifischer Besonderheiten zählen ältere Personen zu den Risikopatienten, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben können (6).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Ausmaß der jährlichen Influenza-Inzidenz ist abhängig von den biologischen Eigenschaften des Virus, dessen Veränderungen und Infektiosität sowie weiteren Variablen. Wie in Tabelle 3-3 zu den Exzess-Konsultationen zu sehen, ist die Spanne der jährlichen Influenza-Fälle sehr groß und die Fallzahlen schwankten in den letzten 20 Jahren extrem. Daher ist die Entwicklung der Influenza-Infektionen in den kommenden Jahren nicht vorhersehbar.

Vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie lässt eine Publikation vermuten, dass durch die getroffenen Maßnahmen wie Nukleinsäurenachweise, die Patienten mit SARS-CoV-2 und Influenza identifizierten, Isolation/Quarantäne, Kontaktreduzierungen sowie Hygienemaßnahmen für die Gesamtbevölkerung sinkende Influenza-Fallzahlen zu erwarten sind (93). Dazu sind bislang keine referenzierbaren Quantifizierungen publiziert worden.

Geht man in Anbetracht der COVID-19-Pandemie von einer erhöhten Sensibilisierung für die Influenza-Prävention und damit einer leicht erhöhten Impfrate sowie weiteren Schutzmaßnahmen während einer Influenza-Saison aus, könnte die Anzahl der an der saisonalen Influenza Erkrankten leicht sinken. Gleichzeitig steigt die in der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018, BEV-VARIANTE-06, G1L2W2) prognostizierte Bevölkerungszahl leicht an (2021: 83.477.000 bis 2026: 83.514.000 Einwohner) (87). Die ermittelte Zielpopulation (Tabelle 3-5) wird auch für die folgenden Jahre angenommen und fortgeschrieben.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren im Anwendungsgebiet

Jahr		2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerungszahl		83.477.000	83.561.000	83.607.000	83.615.000	83.584.000	83.514.000
Bevölkerungszahl ab 12 Jahren (BEV-Variante-06)		74.166.000	74.193.000	74.172.000	74.144.000	74.095.000	74.050.000
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ab 12 Jahren	Untergrenze	2.130.502	2.130.502	2.130.502	2.130.502	2.130.502	2.130.502
	Mittelwert (plausibelster Wert)	2.945.630	2.945.630	2.945.630	2.945.630	2.945.630	2.945.630
	Obergrenze	3.760.759	3.760.759	3.760.759	3.760.759	3.760.759	3.760.759
Bevölkerungszahl und Bevölkerungszahl ab 12 Jahren: 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018, BEV-VARIANTE-06, G1L2W2; (68, 87))							

Fazit

Die Zielpopulation für Baloxavir in der Indikation Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren umfasst für das Jahr 2021 2.945.630 Personen (siehe Tabelle 3-4). Möglichen Unsicherheiten wurde mit der Darstellung einer Spanne von 2.130.502-3.760.759 Rechnung getragen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen

kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Baloxavir	2.945.630 (2.130.502-3.760.759)	2.587.403 ^b (1.871.405-3.303.402)
<p>a: Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2020: 87,84 %. b: Die Zielpopulation teilt sich nach Anwendungsgebieten wie folgt auf (s. Tabelle 3-4): Anzahl der GKV-Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen: 1.508.286 (1.090.906-1.925.666) Anzahl der GKV-Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln: 1.079.117 (780.499-1.377.735) Quellen: (87, 94)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der GKV-Versicherten, die für die eine Behandlung mit Baloxavir in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2019 mit 73.052.555 Personen durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt (94). Hieraus ergab sich ein Anteil an der Gesamtbevölkerung von 87,84 % ($73.052.555/83.166.711$), dessen Gültigkeit auch für das Kalenderjahr 2020 angenommen wird (95). Die Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation ab 12 Jahren findet sich inklusive Angabe der Unsicherheit in Tabelle 3-6.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen

sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Beträchtlich	1.508.286 (1.090.906-1.925.666)
	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Gering	1.079.117 (780.499-1.377.735)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-7 dargestellten Ergebnisse wurden unter Verwendung der in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-6 genannten Quellen berechnet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Die Literatur wurde von der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers bezogen. Des Weiteren wurden Empfehlungen des RKI, deutschsprachiger Fachgesellschaften, der ECDC, der WHO und des CDC sowie der ATS und der IDSA herangezogen (4, 10, 15, 52, 54, 55).

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Die Berechnungen der Inzidenz in Deutschland basieren auf den vom RKI veröffentlichten „Berichten zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland“ der Saisons 1999/2000–2018/2019 (22, 25, 69–86). Der Anteil der suszeptiblen Personen (Personen ohne Influenza-Impfung), der Anteil Schwangerer an der Gesamtbevölkerung (geschätzt anhand der Geburtenrate) und der Anteil der Personen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung entstammen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gemeinsam getragen von RKI und Destatis) (68).

Die Daten zur Berechnung des Anteils der Personen ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, wurden mit einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed sowie in öffentlich zugänglichen Quellen ermittelt. Dazu gehören Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft (88), Angaben aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu Atemwegserkrankungen und Herzerkrankungen (68), Angaben des RKI zu Immundefekten (91), und Angaben zu Autoimmunerkrankungen (89) und dem Anteil Multimorbider (90).

Die Zahlen zur deutschen Bevölkerung von 2020-2026 stammen aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes Deutschland (BEV-VARIANTE-06, G1L2W2) (87).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Der Anteil der GKV-Versicherten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (87, 95). Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert (94).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Zur Charakterisierung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde das Modul 4 A von Baloxavir in dem vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Peteranderl C, Herold S, Schmoltdt C. Human Influenza Virus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*; 37(4):487–500, 2016. doi: 10.1055/s-0036-1584801.
2. WHO. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ*; 58(4):585–91, 1980.
3. Malainou C, Herold S. Influenza. *Internist (Berl)*; 60(11):1127–35, 2019. doi: 10.1007/s00108-019-00670-6.
4. WHO. Influenza (Seasonal): Ask the expert: Influenza Q&A.
5. 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].
6. RKI. Nationaler Influenzapandemieplan, Teil II: Stand: 30. Januar 2016; ISBN: 978-3-89606-271-0.
7. Pauly MD, Procaro MC, Lauring AS. A novel twelve class fluctuation test reveals higher than expected mutation rates for influenza A viruses. *Elife*; 6, 2017. doi: 10.7554/eLife.26437.
8. Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med*; 25(2):212–20, 2019. doi: 10.1038/s41591-018-0340-z.
9. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*; 8(1):81–8, 2012. doi: 10.4161/hv.8.1.17623.
10. 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].
11. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci*; 42(1):2–13, 2017.
12. RKI, Hrsg. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern: Ausgabe 2019, 2019.
13. Ip DKM, Lau LLH, Leung NHL, Fang VJ, Chan K-H, Chu DKW et al. Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community. *Clin Infect Dis*; 64(6):736–42, 2017. doi: 10.1093/cid/ciw841.
14. WHO. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses: Revised February 2010, Part I Recommendations, 2010.
15. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. *Pneumologie*; 70(3):151–200, 2016. doi: 10.1055/s-0042-101873.

16. Baumgartner K, Haap M, Nägele T, Beck R, Horger M. Influenzavirus-induzierte Enzephalitis/Enzephalopathie. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen und der Nuklearmedizin*; 191(12):1055–8, 2019. doi: 10.1055/a-0948-5546.
17. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*; 378(4):345–53, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.
18. Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clinical Infectious Diseases*; 35(5):512–7, 2002. doi: 10.1086/341407.
19. RKI. Epidemiologisches Bulletin 18/2012. Das Epidemiologische Bulletin, 2012.
20. Suess T, Renschmidt 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.
21. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, Glass K. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Respir Viruses*; 8(2):142–50, 2014. doi: 10.1111/irv.12216.
22. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19; ISBN: 978-3-89606-301-4; 2019.
23. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*; 156(7):500–11, 2012. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.
24. BMJV. Dezember 2020 (BGBl. I S. 3136) geändert worden ist Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4a des Gesetzes vom 21.(Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/IfSG.pdf> [aufgerufen am: 05.02.2021].
25. RKI. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018: Datenstand: 1. März 2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 22.04.2020].
26. Ruscher C. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 58(10):1151–70, 2015. doi: 10.1007/s00103-015-2234-2.
27. RKI. Flussdiagramm als Hilfe für die Planung des stationären Managements von Influenza-Verdachtsfällen bei gehäuften Auftreten. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Influenza/Flussdiagr_pdf.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 20.11.2020].
28. RKI. Checkliste von Maßnahmen zum Management von respiratorischen Ausbrüchen in Pflegeheimen. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Checkliste_Respiratorischer_Ausbruch.html [aufgerufen am: 13.10.2020].

29. Rieck T, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epid Bull*; (1):1–14, 2018. doi: 10.17886/EpiBull-2018-001.3.
30. NaLI. Nationaler Impfplan: Impfwesen in Deutschland - Bestandaufnahme und Handlungsbedarf [aufgerufen am: 22.04.2020].
31. European Union (EU). COUNCIL RECOMMENDATION of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination: (Text with EEA relevance) (2009/1019/EU). URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:348:0071:0072:EN:PDF> [aufgerufen am: 23.04.2020].
32. WHO. Infographic – WHO recommends 75% of the elderly are vaccinated against seasonal influenza (2013). URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/data-and-statistics/infographic-who-recommends-75-of-the-elderly-are-vaccinated-against-seasonal-influenza-2013> [aufgerufen am: 23.04.2020].
33. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. URL: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/ [aufgerufen am: 14.08.2020].
34. RKI. Gripeschutzimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten, Stand: 08. September 2020. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html [aufgerufen am: 13.10.2020].
35. Mrusek M. Influenza-Impfung in der vergangenen Grippe-Saison besonders effektiv: Veröffentlicht: 06.10.2020, 15:18 Uhr. URL: https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Influenza-Impfung-in-der-vergangenen-Grippe-Saison-besonders-effektiv-413479.html?utm_term=2020-10- [aufgerufen am: 12.10.2020].
36. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Amantadin AbZ 100 mg Filmtabletten: Stand: Januar 2019; 2019.
37. Roche. Fachinformation Tamiflu® 30 mg/45 mg/75 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
38. GlaxoSmithKline. Fachinformation Relenza 5 mg/Dosis: Stand: Januar 2019; 2019.
39. GlaxoSmithKline. Fachinformation Dectova 10 mg/ml Infusionslösung: Stand: Oktober 2019; 2019.
40. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Oseltamivir Zentiva: Stand: Juli 2020. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/oseltamivir-zentiva/fi_oseltamivir.pdf [aufgerufen am: 05.02.2021].
41. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
42. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res*; 160:109–17, 2018. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008.
43. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and

- children. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD008965, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
44. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine*; 2(5):395–404, 2014. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
45. 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)*; 47(11):808–19, 2015. doi: 10.3109/23744235.2015.1067369.
46. 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*; 72(6):1556–73, 2017. doi: 10.1093/jac/dkx013.
47. Neumann G, Kawaoka Y. The first influenza pandemic of the new millennium. *Influenza Other Respir Viruses*; 5(3):157–66, 2011. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00231.x.
48. Freidl GS, Meijer A, Bruin E de, Nardi M de, Munoz O, Capua I et al. Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveill*; 19(18), 2014. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.18.20793.
49. Roche. Absatz und Umsatz von Neuraminidasehemmern Januar bis März 2019; 2020.
50. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie - Update 2009.: S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. *Pneumologie*; 63(10):e1-68, 2009. doi: 10.1055/s-0029-1215037.
51. Duwe S. Influenza viruses - antiviral therapy and resistance. *GMS Infect Dis*; 5:Doc04, 2017. doi: 10.3205/id000030.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza – review of recent systematic reviews and meta-analyses, 2017. doi: 10.2900/01723.
53. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. URL: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> [aufgerufen am: 06.11.2020].
54. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*; 200(7):e45-e67, 2019. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
55. 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. *Clinical Infectious Diseases*; 68(6):e1-e47, 2019. doi: 10.1093/cid/ciy866.

56. CDC. People at High Risk For Flu Complications: Flu & People 65 Years and Older. URL: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm> [aufgerufen am: 20.11.2020].
57. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen M-JJ, Plass D, McDonald SA et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill*; 23(16), 2018. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454.
58. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*; 391(10127):1285–300, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
59. WHO. Global influenza strategy 2019-2030: Prevent. Control. Prepare.; ISBN: 978-92-4-151532-0. Genf: WHO; 2019.
60. Ushijima K, Higuchi S, Fujimura A. Survey of compliance with oseltamivir phosphate therapy in Japan. *Am J Ther*; 16(1):8–10, 2009. doi: 10.1097/MJT.0b013e318160c270.
61. Chishti T, Oakeshott P. Do general practice patients who are prescribed Tamiflu actually take it? *Br J Gen Pract*; 60(576):535, 2010. doi: 10.3399/bjgp10X514891.
62. Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*; 17(3):e168-72, 2013. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.012.
63. Singer AC, Järhult JD, Grabic R, Khan GA, Fedorova G, Fick J et al. Compliance to oseltamivir among two populations in Oxfordshire, United Kingdom affected by influenza A(H1N1)pdm09, November 2009--a waste water epidemiology study. *PLoS ONE*; 8(4):e60221, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0060221.
64. Li TCM, Chan MCW, Lee N. Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza. *Viruses*; 7(9):4929–44, 2015. doi: 10.3390/v7092850.
65. Lackenby A, Besselaar TG, Daniels RS, Fry A, Gregory V, Gubareva LV et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. *Antiviral Res*; 157:38–46, 2018. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.07.001.
66. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep*; 8(1):9633, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-27890-4.
67. der Heiden M an, Buchholz U. Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/02-2014/15. *Influenza Other Respir Viruses*; 11(2):110–21, 2017. doi: 10.1111/irv.12434.
68. Roche. Berechnungen zur Epidemiologie der Influenza; 2021.
69. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 1999/2000; 2000.
70. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2001/2002; 2002.
71. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2002/2003; 2003.
72. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2003/2004; 2004.

73. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2004/2005; 2005.
74. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2005/2006; 2006.
75. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2006/2007; 2007.
76. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2007/2008; 2008.
77. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2008/2009; ISBN: 978-3-941770-00-3; 2009.
78. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2009/10; ISBN: 978-3-89606-115-1. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2010.
79. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2010/2011; 2011.
80. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2011/2012; 2012.
81. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2012/2013; 2013.
82. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2013/2014; 2014.
83. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2014/2015; 2015.
84. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2015/2016; 2016.
85. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2016/2017; 2017.
86. RKI. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18; 2018.
87. DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2): Bevölkerung in 1000 (Prognose) nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www-genesis.destatis.de> [aufgerufen am: 27.07.2020].
88. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019: Die Bestandsaufnahme, 2019.
89. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*; 11(10):754–65, 2012. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001.
90. Puth M-T, Weckbecker K, Schmid M, Münster E. Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19,294 adults. *BMC Public Health*; 17(1):826, 2017. doi: 10.1186/s12889-017-4833-3.
91. RKI. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends, Ende 2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenHessen.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 05.02.2021].

92. RKI. Kinder und Jugendliche mit besonderem Versorgungsbedarf im Follow-up: Ergebnisse der KiGGS-Studie 2003 – 2012. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Focus/JoHM_04_2017_Besonderer_Versorgungsbedarf_KiGGS-Studie_2003-2012.pdf;jsessionid=5DBB2F593EE4220ADB1E7D324D8DD088.internet071?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 20.11.2020].
93. Di Wu, Lu J, Liu Y, Zhang Z, Luo L. Positive effects of COVID-19 control measures on influenza prevention. *Int J Infect Dis*; 95:345–6, 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.009.
94. DESTATIS. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [aufgerufen am: 20.11.2020].
95. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019: Stand: 14. April 2020; 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-3 bis 3-12 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen und Patienten mit einem hohen Risiko Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Einmalig in Abhängigkeit vom Gewicht 40 mg (40 kg bis < 80 kg Körpergewicht) oder 80 mg (\geq 80 kg Körpergewicht) Baloxavir (1)	1	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Oseltamivir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Orale Dosis 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene und für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht über 40 kg (2, 3)	1	5 Tage
Zanamivir (Relenza)		Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren mit typischen Influenza-Symptomen, wenn Influenza in der Bevölkerung auftritt: Zweimal täglich zwei Inhalationen (entspricht zweimal täglich 2×5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von fünf Tagen. Dies entspricht einer Tagesdosis von 20 mg (4).	1	5 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Baloxavir und für die im vorliegenden Dossier bestimmten ZVT wurden den Fachinformationen entnommen.

Baloxavir wird gemäß Fachinformation als Einmalgabe abhängig vom Körpergewicht oral angewendet, d.h. als Einmalgabe in Abhängigkeit vom Gewicht 40 mg (40 kg bis < 80 kg Körpergewicht) oder 80 mg (\geq 80 kg Körpergewicht) (1).

Die symptomatische Therapie einer Influenza bei Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen konzentriert sich laut RKI auf die Linderung der Influenza-Symptome, wie z.B. Fieber oder Schmerzen. Die Patienten sollten sich selbst beobachten und bei Verschlechterung ihres Zustands in ärztliche Behandlung begeben (5). Zudem ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Für die ZVT bei der Therapie von Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln gilt:

Oseltamivir wird gemäß Fachinformation über fünf Tage zweimal täglich oral angewendet. Die orale Dosis beträgt 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene und ab 12 Jahren bei einem Körpergewicht von über 40 kg (2, 3).

Zanamivir (Relenza) wird gemäß Fachinformation über fünf Tage zweimal täglich 2 x 5 mg inhaliert. Dies entspricht einer Tagesdosis von 20 mg (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Einmalig in Abhängigkeit vom Gewicht 40 mg (40 kg bis < 80 kg Körpergewicht) oder 80 mg (\geq 80 kg Körpergewicht) Baloxavir (1)	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Oseltamivir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	Orale Dosis 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene und für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht über 40 kg (2, 3)	5 Tage
Zanamivir (Relenza)		Zweimal täglich zwei Inhalationen (entspricht zweimal täglich 2 x 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von 5 Tagen. Dies entspricht einer Tagesdosis von 20 mg (4).	5 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Behandlung mit Baloxavir und die ZVT ergibt sich aus den Angaben aus der Fach- und Gebrauchsinformation und ist in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)*	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	1 Tag	40-80 mg	40-80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Oseltamivir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	5 Tage	75 mg zweimal täglich	750 mg
Zanamivir (Relenza)		5 Tage	10 mg zweimal täglich	100 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Baloxavir und den ZVT Oseltamivir und Zanamivir ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und der definierten Tagesdosis. Diese beträgt für Baloxavir laut Fachinformation als Einmalgabe in Abhängigkeit vom Gewicht 40 mg (40 kg bis < 80 kg Körpergewicht) oder 80 mg (\geq 80 kg Körpergewicht) (1). Bezogen auf die Informationen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu dem altersabhängigen durchschnittlichen Körpergewicht der Bevölkerung wiegen 12-Jährige im Durchschnitt 47,1 kg, so dass alle Patienten zwischen 40-80 mg erhalten (6). Die Spanne für den Jahresverbrauch pro Patient beträgt somit 40-80 mg.

Die Tagesdosis für Oseltamivir beträgt laut Fachinformation für Personen ab 12 Jahren und > 40 kg Körpergewicht 75 mg zweimal täglich (2, 3). Die Therapiedauer beträgt fünf Tage. Für Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg beträgt die Tagesdosis 75 mg zweimal täglich. Die Therapiedauer beträgt fünf Tage. Da laut Informationen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu dem altersabhängigen durchschnittlichen Körpergewicht der Bevölkerung 12-Jährige im Durchschnitt 47,1 kg wiegen (6), ist damit laut Zulassung ab 12 Jahren für alle Patienten die 75 mg Dosis zu verabreichen. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 750 mg.

Die Tagesdosis für Zanamivir (Relenza) beträgt laut Fachinformation für Personen ab fünf Jahren 20 mg (4). Die Therapiedauer beträgt fünf Tage. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt bei 100 mg.

Die symptomatische Therapie ist patientenindividuell unterschiedlich, so dass sich hierzu keine Quantifizierung vornehmen lässt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten von Baloxavir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Baloxavir	2 x 20 mg 117,25 Euro 2 x 40 mg 223,45 Euro	2 x 20mg 109,60 Euro (1,77 Euro ^a ; 5,88 Euro ^b) 2 x 40 mg 209,92 Euro (1,77 Euro ^a ; 11,76 Euro ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Symptomatische Therapie	n.z.	n.z.
Oseltamivir, 75 mg Hartkapseln, 10 Stück (Tamiflu, Roche Pharma)	38,91 Euro	33,61 Euro (1,77 Euro ^a ; 1,32 Euro ^c ; 2,21 Euro ^d)
Oseltamivir, 75 mg Hartkapseln, 10 Stück (Oseltamivir Zentiva) ^e	32,53 Euro	29,74 Euro (1,77 Euro ^a ; 1,02 Euro ^c)
Zanamivir (Relenza), Einzeldosen Pulver zur Inhalation, 5 x 4 Stück	35,19 Euro	32,09 Euro (1,77 Euro ^a ; 1,34 Euro ^b)
<p>a: Apothekenpflichttrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 und Absatz 3b SGB V in Höhe von 6 % d: Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % e: Die Apothekenabgabepreise der weiteren Generika (Ebilfumin 75 mg Hartkapseln, Tamiflu 75 mg Hartkapseln von Abacus, Emra-Med, EurimPharm, kohlpharma und Ori) liegen zwischen denen für Oseltamivir Zentiva und Tamiflu von Roche Pharma und finden sich in der unten angegebenen Quelle zu eigenen Berechnungen. Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter; n.z.: nicht zutreffend Quelle: Roche eigene Berechnung zu Kosten für die GKV (7)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten der Präparate für die ZVT wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen und entsprechen dem Stand vom 01.01.2021 (8). Die Kosten für Baloxavir werden dort zum 15.02.2021 veröffentlicht. Die Angaben zu den Kosten pro Packung der Präparate nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen den jeweils gelisteten Apothekenabgabepreisen in Euro.

Zur Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro der Präparate wurde der Apothekenabgabepreis der jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße um die Summe der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers und der Apotheke reduziert. So wurde für die Berechnung der Apothekenpflichttrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung, der Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des

pharmazeutischen Unternehmers (für nicht festbetragsgebundene, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 und Absatz 3b SGB V beträgt der Rabatt 6 %) und für Tamiflu der Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % berücksichtigt.

Für die ZVT „Symptomatische Therapie“ ist keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten möglich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	n.z.	n.z.	n.z.
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	n.z.	n.z.	n.z.
Oseltamivir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	n.z.	n.z.	n.z.
Zanamivir (Relenza)		n.z.	n.z.	n.z.
Abkürzung: n.z. nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation fallen für Baloxavir (1) und die ZVT (2, 4) keine regelhaft mit der Anwendung in Zusammenhang stehende Kosten an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation fallen für Baloxavir und die ZVT keine regelhaft mit der Anwendung in Zusammenhang stehende Kosten an.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	n.z.	n.z.
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	n.z.	n.z.
Oseltamivir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	n.z.	n.z.
Zanamivir (Relenza)		n.z.	n.z.
Abkürzung: n.z. nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Baloxavir	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	109,60-209,92	n.z.	n.z.	109,60-209,92
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Symptomatische Therapie	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen	Patienten-individuell unterschiedlich	n.z.	n.z.	Patienten-individuell unterschiedlich
Oseltamivir (Tamiflu, Roche Pharma)	Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln	33,61	n.z.	n.z.	33,61
Oseltamivir Zentiva		29,74	n.z.	n.z.	29,74
Zanamivir (Relenza)		32,09	n.z.	n.z.	32,09
Abkürzung: n.z.: nicht zutreffend					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet Therapie der Influenza beträgt geschätzt 2.587.403 (1.871.405-3.303.402) Patienten (Tabelle 3-6).

Aufgrund der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland stellt die ermittelte Anzahl Personen im Anwendungsgebiet von Baloxavir eine Überschätzung dar. In der Influenza-Saison 2018/2019 (2. bis 14. Kalenderwoche 2019) sind nur unter 1 % der Influenza-Patienten Neuraminidasehemmer verschrieben worden (9, 10). Da es dabei keine Unterscheidung zwischen Therapie, Prophylaxe und Postexpositions-Prophylaxe gibt, hätte selbst unter der Annahme, dass alle Verordnungen der Therapie zuzuordnen waren, nur ein sehr geringer Anteil der Influenza-Infizierten eine antivirale Therapie erhalten.

Da es mit den Neuraminidasehemmern weitere Therapie-Optionen neben Baloxavir gibt und es keine Anzeichen für eine grundsätzlich höhere Verordnungswahrscheinlichkeit gibt, wird der Anteil der für eine Therapie mit Baloxavir in Frage kommenden Personen sich eher im Rahmen der im vorherigen Absatz beschriebenen Anzahl bewegen und damit um Größenordnungen niedriger sein, als in Tabelle 3-6 beschrieben. Eine exakte Angabe ist nicht möglich.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Baloxavir oder eine der sonstigen Bestandteile folgende Einschränkungen vor:

- Keine Einnahme bei Laktose-Intoleranz

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche kann es nicht geben, da es sich um eine Einmalgabe handelt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen sind nicht bekannt.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Therapie der Influenza wird überwiegend ambulant erfolgen.

Durch Kontraindikationen, Patientenpräferenzen und ambulant/stationäre Behandlung sind keine weiteren Einschränkungen als die aufgrund des Ordnungsverhaltens zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine exakte Abschätzung der Änderung der beschriebenen Jahrestherapiekosten lässt sich nicht vornehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT.

Die Angaben zu den Kosten der ZVT wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 01.01.2021 (8) entnommen. Die Informationen zur Notwendigkeit von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
2. Roche. Fachinformation Tamiflu® 30 mg/45 mg/75 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
3. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Oseltamivir Zentiva: Stand: Juli 2020. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/oseltamivir-zentiva/fi_oseltamivir.pdf [aufgerufen am: 05.02.2021].
4. GlaxoSmithKline. Fachinformation Relenza 5 mg/Dosis: Stand: Januar 2019; 2019.
5. 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].

6. GBE. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 06.11.2020].
7. Roche. Berechnungen der Kosten für die GKV; 2021.
8. Lauer-Taxe, Stand 10.01.2021.
9. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19; ISBN: 978-3-89606-301-4; 2019.
10. Roche. Absatz und Umsatz von Neuraminidasehemmern Januar bis März 2019; 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde der Fachinformation zu Baloxavir entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Influenza

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil bei Kindern < 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit Wasser einzunehmen.

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lactoseintoleranz

Xofluza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Baloxavir marboxil oder dessen aktiven Metaboliten Baloxavir

Stoffe, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Stoffen eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, darunter Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium eingenommen werden.

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 abubrechen 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).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

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

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.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 (2). Insgesamt ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Baloxavir marboxil (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR (2) definiert.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Fachinformation von Baloxavir marboxil (1), EPAR (2) und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
2. EMA. European public assessment report (EPAR): Baloxavir.
3. Roche. Core risk management plan for baloxavir marboxil: Version 4.0; 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-13 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	n.z.	n.z.	n.z.
Abkürzung: n.z.: nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Baloxavir marboxil hat den Stand vom 07.01.2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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