



IQWiG-Berichte – Nr. 1107

Baloxavir marboxil (Influenza) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-21
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Baloxavir marboxil (Influenza) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-21

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Leif Erik Walther, HNO-Gemeinschaftspraxis Main-Taunus-Zentrum, 65843 Sulzbach (Taunus)

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Florina Michaela Kerekes
- Stefan Kobza
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Baloxavir, Influenza, Nutzenbewertung, NCT02954354, NCT02949011

Keywords: Baloxavir, Influenza – Human, Benefit Assessment NCT02954354, NCT02949011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	24
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	27
2.4.2.3 Ergebnisse	28
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	33
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	34
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	36
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	36
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	38
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	38
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	38
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	38

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	38
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	42
3.2.1	Behandlungsdauer	43
3.2.2	Verbrauch	43
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile	44
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	46
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
5	Literatur	51
Anhang A – Charakteristika der Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1		56
Anhang B – Ergebnisse der ITTI-Population der Studie CAPSTONE-2		60
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		64
Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil	3
Tabelle 3: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf.....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	18
Tabelle 8: Auswertungspopulationen der Studie CAPSTONE-2 – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf.....	22
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir	24
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir	25
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir.....	28
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir.....	30
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir.....	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir	35
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir - Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf.....	36
Tabelle 18: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 19: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	46

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	47
Tabelle 22: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo, Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	56
Tabelle 23: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo, Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	58
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	60
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir.....	61
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir	62
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir.....	63
Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf.....	65
Tabelle 29: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf.....	66
Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARE	akute respiratorische Erkrankungen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
ITTI	Intention to treat infected
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baloxavir marboxil gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.02.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baloxavir marboxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.02.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) ^b
2	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^{b, c}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.
c. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a und b in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 wählt der pU aus den vom G-BA genannten Optionen Oseltamivir aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Studienpool des pU

Der pU zieht für Fragestellung 1 die 2 randomisierten kontrollierten Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 heran. In beiden Studien wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die keine Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen aufwiesen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf bei Studieneinschluss ausgeschlossen.

Die Studie JapicCTI-153090 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil in den Dosierungen 10 mg, 20 mg oder 40 mg mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 20 bis < 65 Jahren mit einer mittels Antigentest bestätigten Influenza eingeschlossen. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten Influenza-Symptome aufweisen. Nur Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 80 kg, die 40 mg Baloxavir marboxil erhielten, wurden entsprechend der Fachinformation behandelt. Entsprechend wertet der pU diese Teilpopulation zum Vergleich von Baloxavir marboxil 40 mg versus Placebo aus.

Die Studie CAPSTONE-1 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil, Oseltamivir und Placebo. Der Oseltamivir-Arm ist für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter betrachtet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 bis ≤ 64 Jahren mit einer symptomatisch diagnostizierten Influenza eingeschlossen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 nicht umgesetzt

In den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 war eine symptomatische Therapie mit Ausnahme von Paracetamol nicht erlaubt. Dieses durfte nur in den Fällen eingenommen werden, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass die Patientin oder der Patient eine „Rescue-Therapie“ benötigt.

In der Studie JapicCTI-153090 haben in der vom pU ausgewerteten Teilpopulation 77 % der Patientinnen und Patienten im Baloxavir marboxil-Arm (40 mg) und 78 % im Placeboarm im Studienverlauf mindestens 1-mal Paracetamol eingenommen. Angaben zur Einnahmehäufigkeit fehlen. In der Studie CAPSTONE-1 liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der vom pU ausgewerteten Population mit positivem Influenzanaschweis bei 6,6 % im Baloxavir marboxil- und bei 4,8 % im Placeboarm. In beiden Studien ist insgesamt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne die im Studienprotokoll beschriebene Restriktion wie häufig von einer symptomatischen Therapie zu Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Aufgrund der durch das Studienprotokoll vorgegebenen Restriktion in der Anwendung der symptomatischen Therapie sind Aussagen zum Zusatznutzen in beiden Studien für patientenrelevante Endpunkte zur Influenza-Symptomatik und Gesundheitszustand nicht möglich.

Damit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf besteht aus der Studie CAPSTONE-2. Die Studie ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil, Oseltamivir und Placebo. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Placeboarm nicht relevant. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit einer symptomatisch diagnostizierten Influenza eingeschlossen. Bei den Patientinnen und Patienten musste mindestens ein Risikofaktor für influenzabedingte Komplikationen vorliegen. Patientinnen und Patienten mit einem schweren Verlauf bei Studieneinschluss waren ausgeschlossen.

Baloxavir marboxil und Oseltamivir wurden ohne relevante Abweichung entsprechend der Fachinformation verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (unter Berücksichtigung der Veränderung vorbestehender Symptome). Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs.

Auswertungspopulationen der Studie CAPSTONE-2

Der pU zieht unterschiedliche Auswertungspopulationen für Endpunkte zur Morbidität und Endpunkte zu Nebenwirkungen bzw. Mortalität heran (Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst).

Zur Bewertung der Morbiditätsendpunkte schränkt der pU die Gesamtpopulation auf die Patientinnen und Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten haben, bei denen der Nachweis eines positiven Influenzatests mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) vorlag, und die in Zentren eingeschlossen wurden, die gemäß guter klinischer Praxis behandeln („Intention to treat infected[ITTI]-Population“; n = 388 im Baloxavir marboxil-Arm und n = 389 im Oseltamivir-Arm). Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen und Mortalität wertet der pU die Patientinnen und Patienten aus, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation; n = 730 im Baloxavir marboxil-Arm und n = 721 im Oseltamivir-Arm).

Das Vorgehen des pU, die ITTI-Population für die Bewertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität heranzuziehen, ist nicht adäquat. Die Auswertung der ITTI-Population ist zur ausschließlichen Beurteilung der Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung zwar relevant. Für die frühe Nutzenbewertung ist allerdings von Interesse, wie Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag behandelt werden. Die Auswertung der Gesamtpopulation (ITT) ohne bestätigte Influenza-Diagnose spiegelt grundsätzlich die Verhältnisse in der Versorgung wider, da die Diagnose und anschließende Therapieentscheidung zur antiviralen Behandlung in der klinischen Praxis grundsätzlich nicht von einem labordiagnostischen Influenzanaschein abhängig ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher die Gesamtpopulation der Studie CAPSTONE-2 für die Bewertung aller Endpunktkategorien, also auch der Endpunkte zur Morbidität herangezogen. Auswertungen zur ITTI-Population mit mittels RT-PCR bestätigtem Influenzanaschein werden ergänzend betrachtet.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CAPSTONE-2 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs wird jeweils als niedrig bewertet. Für Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine Auswertungen für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation vor.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand (gemessen über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]), influenzatypische Komplikationen

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Influenza-Symptomatik, des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der influenzatypischen Komplikationen liegen für die relevante Auswertungspopulation keine Ergebnisse vor. In der ergänzend betrachteten ITTI-Population zeigt sich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen. Daraus ergibt sich insgesamt für die Endpunkte Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und influenzatypische Komplikationen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

In der Studie CAPSTONE-2 zeigen sich in der für die Nutzenbewertung relevanten Population mit symptomatisch diagnostizierter Influenza unabhängig von einem labordiagnostischen Nachweis keine positiven oder negativen Effekte für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Für Endpunkte der Morbidität (Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand und influenzatypische Komplikationen) liegen für die relevante Population keine Ergebnisse vor. Für keinen dieser 3 Endpunkte zeigen sich in der Population der Patientinnen und Patienten mit positivem Influenzanachweis (nachgewiesen mittels RT-PCR) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass sich bei Betrachtung der relevanten Auswertungspopulation ein bezogen auf die statistische Signifikanz unterschiedliches Ergebnis zeigen würde.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil.

Tabelle 3: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.
c. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) ^b
2	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydratierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.</p> <p>c. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a und b in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 wählt der pU aus den vom G-BA genannten Optionen Oseltamivir aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baloxavir marboxil (Stand zum 22.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 23.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung hat der pU die Studien JapicCTI-153090 [3-5] und CAPSTONE-1 [4,6,7] identifiziert, die er als relevant für Fragestellung 1 einschätzt.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen abzuleiten, da die symptomatische Therapie in beiden Studien nicht ausreichend umgesetzt ist. Dies wird nachfolgend begründet. Zunächst werden die beiden vom pU eingeschlossenen Studien beschrieben.

Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studien

Studie JapicCTI-153090

Die Studie JapicCTI-153090 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil in den Dosierungen 10 mg, 20 mg oder 40 mg mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 20 bis < 65 Jahren mit einer mittels Antigentest bestätigten Influenza eingeschlossen. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten Fieber (definiert

als axilläre Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) und jeweils mindestens ein weiteres allgemeines (Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) und respiratorisches influenzatypisches Symptom (Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion) aufweisen. Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen durften nicht vorliegen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf bei Studieneinschluss ausgeschlossen. Insgesamt 400 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 den 4 Studienarmen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Symptom-Gesamtscore (≤ 11 , ≥ 12) und Raucherstatus (Raucher, Nichtraucher).

Nur Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 80 kg, die 40 mg Baloxavir marboxil erhielten, wurden entsprechend der Fachinformation behandelt [8]. Entsprechend wertet der pU diese Teilpopulation zum Vergleich von Baloxavir marboxil 40 mg ($n = 90$) versus Placebo ($n = 94$) aus. Eine symptomatische Therapie war bis auf den Einsatz von Paracetamol, wenn die Symptomatik so schwer war, dass die Patientin oder der Patient eine „Rescue-Therapie“ benötigt, nicht erlaubt. Die Einnahme von Paracetamol wurde von der Patientin bzw. dem Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert.

Die Studiendauer betrug 22 Tage. Die Symptomatik wurde durch die Patientinnen und Patienten im elektronischen Patiententagebuch erhoben. Die Einstufung der Schwere der Influenza-Symptome (Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion, Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) erfolgte über eine 4-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer).

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie JapicCTI-153090 finden sich in Anhang A.

Studie CAPSTONE-1

Die Studie CAPSTONE-1 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil, Oseltamivir und Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 bis ≤ 64 Jahren mit einer symptomatisch diagnostizierten Influenza eingeschlossen. Die Definition und Erhebung der Symptomatik mittels elektronischem Tagebuch erfolgte analog zur Studie JapicCTI-153090. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durften keine Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen aufweisen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf bei Studieneinschluss ausgeschlossen. Insgesamt 1436 Patientinnen und Patienten wurden den 3 Studienarmen Baloxavir marboxil ($N = 612$), Oseltamivir ($N = 514$) und Placebo ($N = 310$) randomisiert zugeteilt. Patientinnen und Patienten im Alter von 20 bis 64 Jahren wurden dabei im Verhältnis 2:2:1 zu Baloxavir marboxil, Oseltamivir oder Placebo zugeteilt; Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 19 Jahren wurden ausschließlich einer Behandlung mit Baloxavir marboxil oder Placebo im Verhältnis 2:1 zugeteilt. In beiden Altersgruppen erfolgte die Randomisierung

stratifiziert nach Körpergewicht (< 80 kg, ≥ 80 kg), Region (Japan / Asien, Rest der Welt) und Symptom-Gesamtscore (≤ 11 , ≥ 12). Der Oseltamivir-Arm ist für die Bewertung in Fragestellung 1 der Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter betrachtet.

Baloxavir marboxil wurde je nach Körpergewicht in den Dosierungen 40 mg und 80 mg entsprechend der Fachinformation verabreicht [8]. Eine symptomatische Therapie war wie in der Studie JapicCTI-153090 bis auf den Einsatz von Paracetamol ausschließlich erlaubt, wenn die Symptomatik so schwer war, dass die Patientin oder der Patient eine „Rescue-Therapie“ benötigt. Die Einnahme von Paracetamol wurde von der Patientin bzw. dem Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs.

Die Studiendauer betrug 22 Tage.

Der pU wertet die gesamte Studienpopulation, eingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation), zur Bewertung der Nebenwirkungen bzw. Mortalität (Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst) aus. Zur Bewertung der Morbiditätsendpunkte schränkt der pU die Gesamtpopulation auf die Patientinnen und Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten haben, und bei denen der Nachweis eines positiven Influenzatests mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) vorlag (Intention to treat infected [ITTI]-Population).

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie CAPSTONE-1 finden sich in Anhang A.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 nicht umgesetzt

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden. In den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 war sowohl im Interventionsarm als auch im Placeboarm die Einnahme von Antipyretika und Analgetika mit Ausnahme von Paracetamol nicht erlaubt. Darüber hinaus waren auch weitere symptomatische Therapien wie beispielsweise Antitussiva und Expektorantien oder Kombipräparate gegen Erkältung in beiden Studien nicht erlaubt. Als einzige erlaubte symptomatische Begleitbehandlung durfte Paracetamol nur in den Fällen eingenommen werden, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass die Patientin oder der Patient eine „Rescue-Therapie“ benötigt. Hierbei war in der

Studie JapicCTI-153090 eine Maximaldosis von Paracetamol von 1500 mg / Tag und in der Studie CAPSTONE-1 von 3000 mg / Tag erlaubt. Gemäß Fachinformation ist eine Dosis von bis zu 4000 mg / Tag erlaubt [9].

In der Studie JapicCTI-153090 haben in der vom pU ausgewerteten Teilpopulation 77 % der Patientinnen und Patienten im Baloxavir marboxil-Arm (40 mg) und 78 % im Placeboarm im Studienverlauf mindestens 1-mal Paracetamol eingenommen. Angaben zur Einnahmehäufigkeit fehlen. In der Studie CAPSTONE-1 liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der ITTI-Population bei 6,6 % im Baloxavir marboxil- und bei 4,8 % im Placeboarm. Angaben zum Paracetamolgebrauch in der Gesamtpopulation der Studie CAPSTONE-1 liegen nicht vor. Gründe für die extremen Unterschiede zwischen den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 in der Anwendung von Paracetamol nennt der pU nicht. Unabhängig davon ist in beiden Studien insgesamt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne die Restriktion im Studienprotokoll wie häufig von einer symptomatischen Therapie zur Linderung von Symptomen Gebrauch gemacht hätten. Aufgrund der durch das Studienprotokoll vorgegebenen Restriktion in der Anwendung der symptomatischen Therapie sind Aussagen zum Zusatznutzen in beiden Studien für patientenrelevante Endpunkte zur Influenza-Symptomatik (Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion) und Gesundheitszustand nicht möglich.

Insgesamt sind die Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 damit aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil in Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen nicht geeignet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen keine geeigneten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der metaanalytischen Zusammenfassung der RCTs JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baloxavir marboxil (Stand zum 22.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 22.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baloxavir marboxil (letzte Suche am 23.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
1602T0832 (CAPSTONE-2 ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [10,11]	ja [12,13]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbaren Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Fragestellung bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf besteht aus der RCT CAPSTONE-2 und entspricht dem des pU.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CAPSTONE-2	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit einer symptomatisch diagnostizierten Influenza^b ▪ ohne schweren Verlauf^c ▪ mit hohem Risiko^d für influenzabedingte Komplikationen ▪ Studieneinschluss ≤ 48 h nach Beginn der Symptome^e 	Baloxavir marboxil (N = 730) Oseltamivir (N = 725) Placebo (N = 729) ^f Vom pU ausgewertete Teilpopulation zu Morbiditätsendpunkten ^g : Baloxavir marboxil (n = 388) Oseltamivir (n = 389)	Screening: am Tag der Randomisierung Behandlung: 5 Tage Beobachtung: bis Tag 14 (Symptomatik) bzw. bis Tag 22 (Gesundheitszustand) und Tag 35 (UEs)	551 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Japan, Lettland, Neuseeland, Philippinen, Polen, Rumänien, Spanien, Südafrika, Süd-Korea, Ungarn, USA 01/2017–04/2018	primär: Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (unter Berücksichtigung der Veränderung vorbestehender Symptome) sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bestätigung der Influenza-Diagnose durch alle folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ (axillar) in der Voruntersuchung oder > 4 Stunden nach Einnahme eines Antipyretikums, falls dieses eingenommen wurde ▫ jeweils mindestens eines der folgenden allgemeinen und respiratorischen mit Influenza assoziierten Symptome (außer chronischer Symptome innerhalb 30 Tage vor der aktuellen Influenza-Erkrankung) mit einer mindestens moderaten Schwere: <ul style="list-style-type: none"> - allgemeine Symptome: Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit - respiratorische Symptome: Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion 						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>c. Influenza, die bei Studieneinschluss keine Krankenhausbehandlung erforderte</p> <p>d. Vorliegen mindestens einer der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Asthma oder chronische Lungenerkrankung ▫ endokrine Erkrankung (inklusive Diabetes mellitus) ▫ Bewohner von Langzeitpflegeeinrichtungen ▫ geschwächtes Immunsystem (einschließlich Patientinnen und Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden [≤ 20 mg Prednisolon oder Äquivalent] und Patientinnen und Patienten unter Behandlung aufgrund einer HIV-Infektion, mit CD4-Zahl > 350 Zellen/mm³ innerhalb der letzten 6 Monate) ▫ neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen ▫ Herzerkrankungen ▫ Alter ≥ 65 Jahre ▫ indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas ▫ Blutkrankheiten ▫ metabolische Störungen ▫ morbide Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) ▫ Frauen innerhalb von 2 Wochen nach der Geburt und nicht stillend <p>e. Beginn der Symptome, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zeitpunkt des ersten Anstiegs der Körpertemperatur von mindestens 1°C gegenüber Normalwert ▫ Zeitpunkt zu dem erstmals mindestens ein allgemeines oder respiratorisches Symptom auftrat <p>f. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. umfasst alle Patientinnen und Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, bei denen die Influenza-Diagnose über eine RT-PCR bestätigt wurde und die in Zentren mit GCP-konformer Studiendurchführung eingeschlossen wurden</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CD-4 Cluster-of-Differentiation-4; GCP: Good clinical Practice; ITTI: Intention to treat infected; HIV: humanes Immundefizienzvirus; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir, Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studie	Intervention	Vergleich
CAPSTONE-2	<p>Baloxavir marboxil an Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg oral bei < 80 kg Körpergewicht ▪ 80 mg oral bei ≥ 80 kg Körpergewicht 	Oseltamivir 75 mg oral morgens und abends an Tag 1–5
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir, Rimantadin, Umifenovir oder Amantadin innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung ▪ Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen (bei monoklonalen Antikörpern gegen eine Viruserkrankung innerhalb von 1 Jahr) vor der Voruntersuchung ▪ systemische antimikrobielle Therapie für einen anderen Infekt zum Zeitpunkt der Voruntersuchung ▪ > 20 mg Prednisolon oder eine äquivalente Dosis eines systemischen Kortikosteroids <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische antivirale Therapien^a ▪ antimikrobielle Medikamente (mit Ausnahme der Behandlung von Komplikationen der Influenza im Studienverlauf, die vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruhen) und antimykotische Medikamente^b ▪ Antipyretika und Analgetika^c außer Paracetamol ▪ Antitussiva und Expektorantien ▪ Kombipräparate gegen Erkältung ▪ Antihistaminika^b ▪ pflanzliche Arzneimittel gegen Influenza <p>Erlaubte Begleitbehandlung („Rescue-Therapie“)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol bis maximal 3000 mg/Tag, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer sind, dass die Patientin oder der Patient eine symptomatische Behandlung benötigt^d 		
<p>a. mit Ausnahme von antiretroviralen Medikamenten zur Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Suppressionstherapie des Herpes-Simplex-Virus</p> <p>b. mit Ausnahme topische Anwendung; Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und inhalative Therapien waren verboten</p> <p>c. niedrig dosierte Acetylsalicylsäure war zur Prophylaxe bei Herzerkrankungen erlaubt</p> <p>d. Paracetamol wurde vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Die Einnahme musste von der Patientin bzw. dem Patienten im elektronischen Patiententagebuch vermerkt werden.</p> <p>HIV humanes Immundefizienzvirus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie CAPSTONE-2 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil, Oseltamivir und Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit einer symptomatisch diagnostizierten Influenza eingeschlossen. Bei den Patientinnen und Patienten musste mindestens einer der folgenden Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen vorliegen: Asthma oder chronische Lungenerkrankung, endokrine Erkrankung (inklusive Diabetes mellitus), Bewohnerin bzw. Bewohner von Langzeitpflegeeinrichtungen, geschwächtes Immunsystem, neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, Herzerkrankungen, Alter ≥ 65 Jahre, indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas,

Blutkrankheiten, metabolische Störungen, morbide Adipositas sowie Frauen innerhalb von 2 Wochen nach der Geburt und nicht stillend. Patientinnen und Patienten mit einem schweren Verlauf bei Studieneinschluss waren ausgeschlossen. Die Patientenpopulation der Studie CAPSTONE-2 bildet damit die für Fragestellung 2 relevante Population der Patientinnen und Patienten mit unkomplizierter Influenza und einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf ab. Es werden jedoch nicht alle Risikofaktoren abgedeckt. So fehlen in der Definition der Risikopopulation bspw. Patientinnen und Patienten mit Nieren- und / oder Lebererkrankung [14,15].

Insgesamt wurden 2184 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 den 3 Studienarmen Baloxavir marboxil, Oseltamivir und Placebo zugeteilt. Der Placeboarm ist für die Bewertung in Fragestellung 2 der Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Symptom-Gesamtscore (≤ 14 , ≥ 15), bereits vorhandenem und verschlechtertem Symptom (ja, nein), Region (Asien, Nordamerika / Europa, südliche Hemisphäre) und Körpergewicht (< 80 kg, ≥ 80 kg).

Baloxavir marboxil wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht [8]. Oseltamivir wurde grundsätzlich entsprechend der Fachinformation verabreicht [16]. Allerdings sollen immungeschwächte Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation über eine Dauer von 10 Tagen behandelt werden. In der Studie CAPSTONE-2 wurden sie aber wie alle übrigen Patientinnen und Patienten einheitlich über 5 Tage behandelt. Da in der Studie CAPSTONE-2 nur 4 % der Patientinnen und Patienten ein geschwächtes Immunsystem hatten, ist die von der Fachinformation abweichende Gabe bei diesen Patientinnen und Patienten für die Interpretation der Ergebnisse in der Studie vernachlässigbar.

In der Studie CAPSTONE-2 war analog zu den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 die Einnahme von Antipyretika und Analgetika mit Ausnahme von Paracetamol als „Rescue-Therapie“, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer waren, dass die Patientin oder der Patient diese benötigt, nicht erlaubt. Auch bei Einsatz einer antiviralen Therapie wird davon ausgegangen, dass zusätzlich eine symptomatische Therapie erfolgt. Dies entspricht auch dem Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, nach dem davon ausgegangen wird, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Einnahme von Paracetamol liegen in Modul 4 A des Dossiers diskrepante Angaben vor (rund 3 % bzw. 8 %). Insgesamt haben damit aber weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal Paracetamol eingenommen. Aufgrund der Restriktion der Einnahme gemäß Studienprotokoll war damit insgesamt auch in der Studie CAPSTONE-2 die symptomatische Begleitbehandlung stark eingeschränkt. Dies wird bei der Einschätzung zur Aussagesicherheit der vorliegenden Studie berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (unter Berücksichtigung der Veränderung vorbestehender Symptome, siehe Abschnitt 2.4.2.1). Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs.

Die Studiendauer betrug 22 Tage. Die Symptomatik wurde bis Tag 14 täglich durch die Patientinnen und Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch erhoben.

Auswertungspopulationen der Studie CAPSTONE-2

Der pU zieht unterschiedliche Auswertungspopulationen für Endpunkte zur Morbidität und Endpunkte zu Nebenwirkungen bzw. Mortalität (Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst) heran. Die Anzahl der jeweils eingehenden Patientinnen und Patienten findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Auswertungspopulationen der Studie CAPSTONE-2 – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studie Charakteristikum Kategorie	Baloxavir marboxil	Oseltamivir
CAPSTONE-2		
Randomisierte Patientinnen und Patienten, N	730	725
mit mittels RT-PCR bestätigter Influenzadiagnose, n (%)	402 (55,1)	402 (55,4)
und die in Zentren mit GCP-konformer Studiendurchführung eingeschlossen wurden (gemäß pU „Intention to treat infected [ITTI]-Population“) ^a , n (%)	388 (53,2)	389 (53,7)
Sicherheitspopulation (mindestens eine Dosis der Studienmedikation) ^b , N	730 ^c	721
a. vom pU für Auswertungen zu Morbiditätsendpunkten herangezogen b. vom pU für Auswertungen zu Schadenendpunkten (inkl. Mortalität), herangezogen c. inklusive 3 Patientinnen und Patienten, die in einen anderen Studienarm (Placebo oder Oseltamivir) randomisiert wurden GCP: Good clinical Practice; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; UE: unerwünschte Ereignisse		

Zur Bewertung der Morbiditätsendpunkte schränkt der pU die Gesamtpopulation auf die Patientinnen und Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten haben, bei denen der Nachweis eines positiven Influenzatests mittels RT-PCR vorlag, und die in Zentren eingeschlossen wurden, in denen die Standards der Good clinical Practice (GCP) angewendet wurden („ITTI-Population“). Aufgrund fehlender Umsetzung von GCP-Standards in 3 Studienzentren wurden nur wenige Patientinnen und Patienten der ITTI-Population (ca. 3 %) ausgeschlossen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen und Mortalität wertet der pU die Patientinnen und Patienten aus, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation).

Das Vorgehen des pU, die ITTI-Population für die Bewertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität heranzuziehen, ist nicht adäquat. In klinischen Studien zur Behandlung der Influenza wird für Morbiditätsendpunkte zumeist unterschieden zwischen der Auswertung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unabhängig von einer Bestätigung einer Influenza-Diagnose (Intention to treat [ITT]-Analyse) und der ITTI-Analyse, das heißt die Auswertung der Daten nur derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen im Nachhinein (nach Behandlungsbeginn) die Infektion mit Influenzaviren labordiagnostisch bestätigt wurde. So wurden beispielsweise in einer der Zulassungsstudien von Oseltamivir mit Erwachsenen die Ergebnisse der relevanten Endpunkte zur Symptomatik sowohl für die ITT- als auch die ITTI-Population dargestellt [17]. Die Auswertung der ITTI-Population wäre zur ausschließlichen Beurteilung der Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung zwar relevant. Für die frühe Nutzenbewertung ist allerdings von Interesse, wie Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag behandelt werden. Die Auswertung der Gesamtpopulation (ITT) ohne bestätigte Influenza-Diagnose spiegelt grundsätzlich die Verhältnisse in der Versorgung wider [15], da die Diagnose und anschließende Therapieentscheidung zur antiviralen Behandlung in der klinischen Praxis grundsätzlich nicht von einem labordiagnostischen Influenzalanachweis abhängig ist [14,15,18]. Auch wird für die Behandlung der Influenza mit Baloxavir marboxil und Oseltamivir gemäß Fachinformation kein labordiagnostischer Nachweis vorausgesetzt [8,16]. Entsprechend wurden auch in der Studie CAPSTONE-2 die Patientinnen und Patienten unabhängig von einem labordiagnostischen Nachweis in die Studie eingeschlossen und behandelt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher die Gesamtpopulation der Studie CAPSTONE-2 für die Nutzenbewertung aller Endpunktkategorien, also auch der Endpunkte zur Morbidität herangezogen.

Für diese relevante Auswertungspopulation ist im Vergleich zu in der ITTI-Population beobachteten Effekten bei Morbiditätsendpunkten von einer Änderung in Richtung Nulleffekt auszugehen. Dies ist darin begründet, dass bei fehlender Virusinfektion (z. B. bestätigt durch einen negativen RT-PCR-Test) nicht von einer Wirkung der antiviralen Therapie auszugehen ist. Eine Änderung des Effekts von der ITTI- zur ITT-Population in Richtung des Nulleffektes zeigt sich zudem auch in einer der Zulassungsstudien zu Oseltamivir beispielsweise für den Endpunkt Krankheitsdauer [17]. In der Studie CAPSTONE-2 zeigen sich in der ITTI-Population in den betrachteten Morbiditätsendpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang B). Daher ist insgesamt nicht zu erwarten, dass sich bei Betrachtung der relevanten Auswertungspopulation ein bezogen auf die statistische Signifikanz unterschiedliches Ergebnis zeigen würde. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Auswertungen zur ITTI-Population mit mittels RT-PCR bestätigtem Influenzalanachweis bei der Ergebnisbeschreibung und den Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der relevanten Auswertungspopulation (ITT) mitberücksichtigt. Die Ergebnisse der ITTI-Population sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Baloxavir marboxil	Oseltamivir
CAPSTONE-2	N ^a = 730	N ^a = 721
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
Alterskategorie [Jahre], n (%)		
< 18	21 (3)	21 (3)
18–64	500 (68)	511 (71)
65–74	155 (21)	136 (19)
≥ 75	54 (7)	53 (7)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	58 / 42
geografische Region, n (%)		
Asien	168 (23)	168 (23)
Nordamerika / Europa / südliche Hemisphäre	562 (77)	553 (77)
Raucher, n (%)	k. A.	k. A.
Symptom-Gesamtscore ^b , MW (SD)	k. A.	k. A.
Symptom-Gesamtscore ^b , n (%)		
≤ 14	331 (45)	332 (46)
≥ 15	399 (55)	389 (54)
Zeit bis zur Behandlung ab Ausbruch der Influenza [Stunden], n (%)	k. A.	k. A.
Influenza Virus-Subtyp durch RT-PCR, n (%) ^c		
A/H1N1pdm	28 (4)	35 (5)
A/H3	182 (25)	190 (26)
B	167 (23)	149 (21)
gemischte Infektion	4 (< 1)	5 (< 1)
andere	7 (< 1)	10 (1)
keine Angabe	14 (2) ^d	13 (2) ^d
negativ	328 (45) ^d	323 (45) ^d
Risikofaktoren für influenzaabedingte Komplikationen ^e , n (%) ^c	k. A.	k. A.
respiratorische / chronische Lungenerkrankung	308 (42)	300 (41)
endokrine Erkrankung	232 (32)	243 (34)
Alter ≥ 65 Jahre	209 (29)	190 (26)
Herzerkrankung	83 (11)	78 (11)
morbide Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m ²)	75 (10)	96 (13)
metabolische Erkrankung	64 (9)	71 (10)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Baloxavir marboxil	Oseltamivir
neurologische Erkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen	45 (6)	50 (7)
geschwächtes Immunsystem	26 (4)	26 (4)
Blutkrankheiten	19 (3)	13 (2)
indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas	7 (< 1)	6 (< 1)
Bewohner einer Langzeitpflegeeinrichtung	2 (< 1)	0 (0)
innerhalb von 2 Wochen nach der Entbindung	1 (< 1)	0 (0)
Therapieabbruch ^f , n (%)	33 (5)	42 (6)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

a. Anzahl Patientinnen und Patienten in der Sicherheitspopulation (mindestens eine Dosis der Studienmedikation). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. Der Symptomscore (0-21 Punkte) setzt sich aus den 7 Symptomen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit zusammen, die auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, mild; 2, moderat; 3, schwer) bewertet werden.
c. bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten (N = 730 im Baloxavir marboxil-Arm und N = 725 im Oseltamivir-Arm)
d. eigene Berechnung
e. mehrere Faktoren können gleichzeitig vorhanden sein
f. abweichend von Modul 4 A des Dossiers in Ison 2020 [12] als Studienabbrecher bezeichnet.

BMI: Body-Mass-Index; ITTI: Intention to treat infected; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pdm: pandemisch; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Ca. 70 % der Patientinnen und Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, jeweils 3 % waren jünger als 18 Jahre und 7 % \geq 75 Jahre alt. Rund 80 % der Patientinnen und Patienten wurden in der Region Nordamerika / Europa / südliche Hemisphäre behandelt. Die häufigsten Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen waren eine respiratorische / chronische Lungenerkrankung gefolgt von einer endokrinen Erkrankung (inkl. Diabetes mellitus) und einem Alter \geq 65 Jahre. 45 % aller Patientinnen und Patienten hatten einen mittels RT-PCR durchgeführten negativen Influenzatest. Die 2 häufigsten Influenzatyphen waren Typ A/H3 und Typ B.

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der ITTI-Population sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
CAPSTONE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CAPSTONE-2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bezüglich allgemeiner Patientencharakteristika als auch krankheits-spezifischer Kriterien für die 3 Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 zusammen. Der pU gibt an, dass die Populationen in den Studien ein breites Altersspektrum und sowohl männliche als auch weibliche Patientinnen und Patienten umfassen. Charakteristika wie Gewicht und Raucherstatus seien mit denen in Deutschland vergleichbar, die Impfquote geringfügig höher. Darüber hinaus schließen die Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 bis zu 50 % Kaukasier ein, wobei es keine Hinweise gebe, dass die Influenza in Abhängigkeit von der Abstammung klinisch anders verläuft. Bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien vergleicht der pU die Verteilung der Virustypen in der Studie CAPSTONE-2 mit der Verteilung der entsprechenden Saison in Deutschland und kommt zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit in Bezug auf die in den jeweiligen Saisons der Studien vorherrschenden Virus-(Sub)typen gegeben sei. In der Gesamtschau sieht der pU die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als übertragbar an.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Morbidität
 - Influenza-Symptomatik
 - Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
 - influenzatypische Komplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Influenza-Symptomatik ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Influenzatypische Komplikationen ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
CAPSTONE-2	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^d	ja	ja

a. die patientenberichteten Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue
 b. umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie
 c. keine Auswertungen für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.4.1.2); ergänzend werden die in Anhang B dargestellten Ergebnisse der ITTI-Population betrachtet.
 d. Endpunkt nicht erhoben

EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Gesamtpopulation der Studie CAPSTONE-2 relevant. Ergebnisse zu Morbiditätsendpunkten inklusive dem nachfolgend beschriebenen Endpunkt Influenza-Symptomatik liegen nur für die ITTI-Population vor, die ergänzend in Anhang B dargestellt werden.

Morbidität

Influenza-Symptomatik

Die Influenza-Symptomatik wurde über ein elektronisches Patiententagebuch 1-mal täglich an den Tagen 1 sowie 10 bis 14 und 2-mal täglich an den Tagen 2 bis 9 erhoben. Dazu wurden die Symptome Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer) erfragt. Die Körpertemperatur wurde bis Tag 3 4-mal täglich und bis Tag 14 2-mal täglich gemessen.

Der pU legt Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen vor:

- Verbesserung aller Influenza-Symptome: die Verbesserung wurde unter Berücksichtigung von potenziell vorbestehenden Symptomen (berücksichtigt wurden hierbei die 3 Symptome Husten, Fatigue und Muskel- oder Gelenkschmerzen) wie folgt definiert:
 - vorbestehende Symptome, die sich mit Auftreten der Influenza und vor Gabe der Studienmedikation verschlechtert hatten, mussten sich im Studienverlauf um mindestens eine Kategorie verbessern
 - vorbestehende Symptome, die sich mit Auftreten der Influenza und vor Gabe der Studienmedikation nicht verschlechtert hatten, mussten im Studienverlauf gleichbleiben
 - Symptome, die bei Auftreten der Influenza erstmals auftraten, mussten sich um mindestens eine Kategorie verbessern.

Dabei wurde gemäß statistischem Analyseplan jegliche Veränderung innerhalb der Kategorien „leichte“ und „keine“ Symptomatik als Verbesserung bzw. bezüglich der vorbestehenden Symptome, die sich nicht verschlechtert hatten, als gleichbleibend gewertet.

- Verbesserung der einzelnen Influenzasymptome; von der Analyse ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, deren Symptome zu Beginn der Studie mit 0 (keine), 1 (mild), 2 (mäßig) oder 3 (schwer), aber bereits vorhanden und nicht verschlimmert bewertet wurden.

Der pU legt jeweils Auswertungen über die Zeit bis zur Verbesserung vor. Die Verbesserung aller (bzw. der einzelnen) Influenza-Symptome wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem alle (bzw. die einzelnen) Influenza-Symptome von der Patientin bzw. dem Patienten entsprechend der obigen Operationalisierung als gebessert bzw. gleichbleibend für eine Dauer von

mindestens 21,5 Stunden (24 Stunden – 10 %) bewertet wurden. Im Studienprotokoll war die Zeit bis zur Verbesserung aller Influenza-Symptome sowie der Einzelsymptome prädefiniert.

Darüber hinaus legt der pU für die Verbesserung aller Influenzasymptome auch Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung für verschiedene Zeitpunkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die Verbesserung aller Symptome relevant, weil die Verbesserung eines Einzelsymptoms nicht einer grundsätzlichen Verbesserung des Krankheitszustandes gleichzusetzen ist. So ist z. B. bei der Verbesserung eines Symptoms gleichzeitig die Verschlechterung eines anderen Symptoms denkbar. Daher werden die Auswertungen zu Einzelsymptomen (inkl. der vom pU vorgelegten Auswertung Zeit bis zum Abklingen des Fiebers) nicht betrachtet. Für die Nutzenbewertung ist die Auswertung über die Zeit bis zur Verbesserung aller Symptome auf Basis der ITT-Population relevant.

Darüber hinaus ist für das vorliegende Anwendungsgebiet (Behandlung der unkomplizierten Influenza) grundsätzlich die Zeit bis zur Genesung relevant. Eine solche Auswertung legt der pU für die Studie CAPSTONE-2 in Modul 4 A des Dossiers nicht vor.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Influenza-Symptomatik ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Influenzatyypische Komplikationen ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
CAPSTONE-2	niedrig	niedrig	^{-c}	^{-c}	^{-c}	^{-d}	niedrig	niedrig
<p>a. die patientenberichteten Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue</p> <p>b. umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie</p> <p>c. keine Auswertungen für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.4.1.2); für die in Anhang B ergänzend dargestellten Ergebnisse der ITTI-Population wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet.</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs wird als jeweils niedrig bewertet. Die Bewertung stimmt mit der des pU überein. Für Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen keine Auswertungen für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation vor. Für die ergänzend in Anhang B betrachteten Ergebnisse der ITTI-Population wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten als niedrig bewertet. Aufgrund der Einschränkung der symptomatischen Begleitbehandlung in der Studie CAPSTONE-2 (siehe Abschnitt 2.4.1.2) können für alle Endpunkte allerdings maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Oseltamivir bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Dargestellt sind die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Gesamtpopulation der Studie CAPSTONE-2 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1.2). Ergebnisse der ITTI-Population sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang C.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CAPSTONE-2					
Mortalität					
Gesamtmortalität	730	0 (0)	721	1 (0,1)	0,33 [0,01; 8,07] ^b ; 0,370
Morbidität					
influenzatyphische Komplikationen ^c	keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	730	179 (24,5)	721	192 (26,6)	–
SUEs	730	5 (0,7)	721	8 (1,1)	0,62 [0,20; 1,88]; 0,530
Abbruch wegen UEs	730	5 (0,7)	721	4 (0,6)	1,23 [0,33; 4,58]; 0,828
<p>a. eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])</p> <p>b. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch); weil im Baloxavir marboxil-Arm keine Ereignisse auftraten, wurde bei der Berechnung der Korrekturterm 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>c. umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie</p> <p>d. Der pU legt ausschließlich Ergebnisse zur ITTI-Population mit positivem Influenzanaschweis mittels RT-PCR vor. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt. In der ITTI-Population zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CAPSTONE-2					
Morbidity					
Influenza-Symptomatik ^a		keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation ^b			
<p>a. Zeit bis zur Verbesserung aller Influenza-Symptome. Die patientenberichteten Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue.</p> <p>b. Der pU legt ausschließlich Ergebnisse der ITTI-Population mit positivem Influenznanachweis mittels RT-PCR vor. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt. In der ITTI-Population zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil			Oseltamivir			Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	
CAPSTONE-2							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation ^a						
<p>a. Der pU legt ausschließlich Ergebnisse der ITTI-Population mit positivem Influenzianachweis mittels RT-PCR vor. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt. In der ITTI-Population zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala; ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Influenza-Symptomatik

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Ereigniszeitanalysen zur Verbesserung aller Symptome relevant.

Ergebnis

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Influenza-Symptomatik liegen für die relevante Auswertungspopulation keine Ergebnisse vor. In der in Anhang B ergänzend dargestellten ITTI-Population zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Deshalb ist nicht zu erwarten, dass sich bei Betrachtung der relevanten Auswertungspopulation ein bezogen auf die statistische Signifikanz unterschiedliches Ergebnis zeigen würde. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Influenza-Symptomatik insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Der pU basiert seine Einschätzung allerdings auf Ergebnisse der ITTI-Population und zieht darüber hinaus weitere Operationalisierungen heran.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Auswertungen über die mittlere Veränderung seit Studienbeginn relevant.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte stellen in der vorliegenden Situation keine sinnvolle Operationalisierung dar. Responderanalysen zu einem Zeitpunkt zu Studienende sind bei einer kurzen akuten Erkrankung nicht sinnvoll, da zu erwarten ist, dass sich der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (entsprechend Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) vollständig erholt. Darüber hinaus ist es nicht sinnvoll möglich einen bestimmten Zeitpunkt auszuwählen. Ereigniszeitanalysen unter Verwendung eines Responsekriteriums, das 15 % der Skalenspannweite entspricht, liegen nicht vor.

Der pU legt ausschließlich Ergebnisse zur ITTI-Population vor.

Ergebnis

Es liegen keine Ergebnisse zur relevanten Auswertungspopulation vor. In der in Anhang B ergänzend dargestellten ITTI-Population zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser basierend auf der Responderanalyse Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der ITTI-Population ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Influenzatypische Komplikationen

Operationalisierung

Influenzatypische Komplikationen wurden in der Studie CAPSTONE-2 über den Anteil der Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen folgende UEs nach Studienbeginn auftraten: Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Gesamtheit der influenztatypischen Komplikationen herangezogen, die einzelnen Komplikationen werden nicht getrennt betrachtet.

Ergebnis

Es liegen keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation vor. In der in Anhang B ergänzend dargestellten ITTI-Population zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Daraus ergibt sich für die influenztatypischen Komplikationen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser basierend auf der ITTI-Population ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

- Alter (< 18 Jahre vs. 18 Jahre bis ≤ 64 Jahre vs. 65 Jahre bis ≤ 74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn (0 bis ≤ 12 Stunden vs. > 12 bis ≤ 24 Stunden vs. < 24 bis ≤ 36 Stunden vs. > 36 bis ≤ 48 Stunden)

Alle betrachteten Subgruppenmerkmale waren in der Studie CAPSTONE-2 präspezifiziert.

Subgruppenanalysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur für die Gesamtpopulation betrachtet. Für diese legt der pU nur für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen entsprechende Analysen vor. Darüber hinaus liegen von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen nur für Alter und Geschlecht Analysen vor.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität legt der pU keine Subgruppenanalysen vor. Dies ist sachgerecht, da nur 1 Ereignis in der Gesamtpopulation auftrat.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Wo erforderlich, wurde ein Interaktionstest (Q-Test) in eigener Berechnung durchgeführt.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal für die betrachteten Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir Ereignisanteil (%) bzw. Zeit bis zum Ereignis (Median in Stunden) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0,1 % RR: 0,33 [0,01; 8,07] p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Influenza-Symptomatik ^c	keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
influenzatypische Komplikationen ^e	keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	keine Ergebnisse für die relevante Auswertungspopulation ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	0,7 % vs. 1,1 % RR: 0,62 [0,20; 1,88] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0,7 % vs. 0,6 % RR: 1,23 [0,33; 4,58] p = 0,828	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. die erhobenen Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue.</p> <p>d. Der pU legt ausschließlich Ergebnisse der ITTI-Population mit positivem Influenznanachweis mittels RT-PCR vor. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt. In der ITTI-Population zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>e. umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baloxavir marboxil im Vergleich zu Oseltamivir - Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
<p>Der pU legt keine Ergebnisse zur Gesamtpopulation für die Endpunktkategorie Morbidität vor. In der ITTI-Population mit positivem Influenzanachweis mittels RT-PCR zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen.</p> <p>Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>ITTI: Intention to treat infected; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion</p>	

In der Studie CAPSTONE-2 zeigen sich in der für die Nutzenbewertung relevanten Population mit symptomatisch diagnostizierter Influenza unabhängig von einem labordiagnostischen Nachweis keine positiven oder negativen Effekte für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Für Endpunkte der Morbidität (Influenza-Symptomatik, Gesundheitszustand und influenzatypische Komplikationen) liegen für die relevante Population keine Ergebnisse vor. Für keinen dieser 3 Endpunkte zeigen sich in der Population der Patientinnen und Patienten mit positivem Influenzanachweis (nachgewiesen mittels RT-PCR) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtpopulation ist im Vergleich zum Effekt in der ITTI-Population von einer Änderung des Effektes in Richtung Nulleffekt auszugehen. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass sich bei Betrachtung der relevanten Auswertungspopulation ein bezogen auf die statistische Signifikanz unterschiedliches Ergebnis zeigen würde.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Den Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber Oseltamivir basiert der pU auf labordiagnostischen Parametern (Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung, Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 24, 48 und 72 Stunden).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.</p> <p>c. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Influenza nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut pU umfasst die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Baloxavir marboxil zur Behandlung der unkomplizierten Influenza Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Gemäß der Fachinformation ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Baloxavir marboxil in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden sollte [8].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patientinnen und Patienten mit unkomplizierter

- Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1) und
- Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (Fragestellung 2).

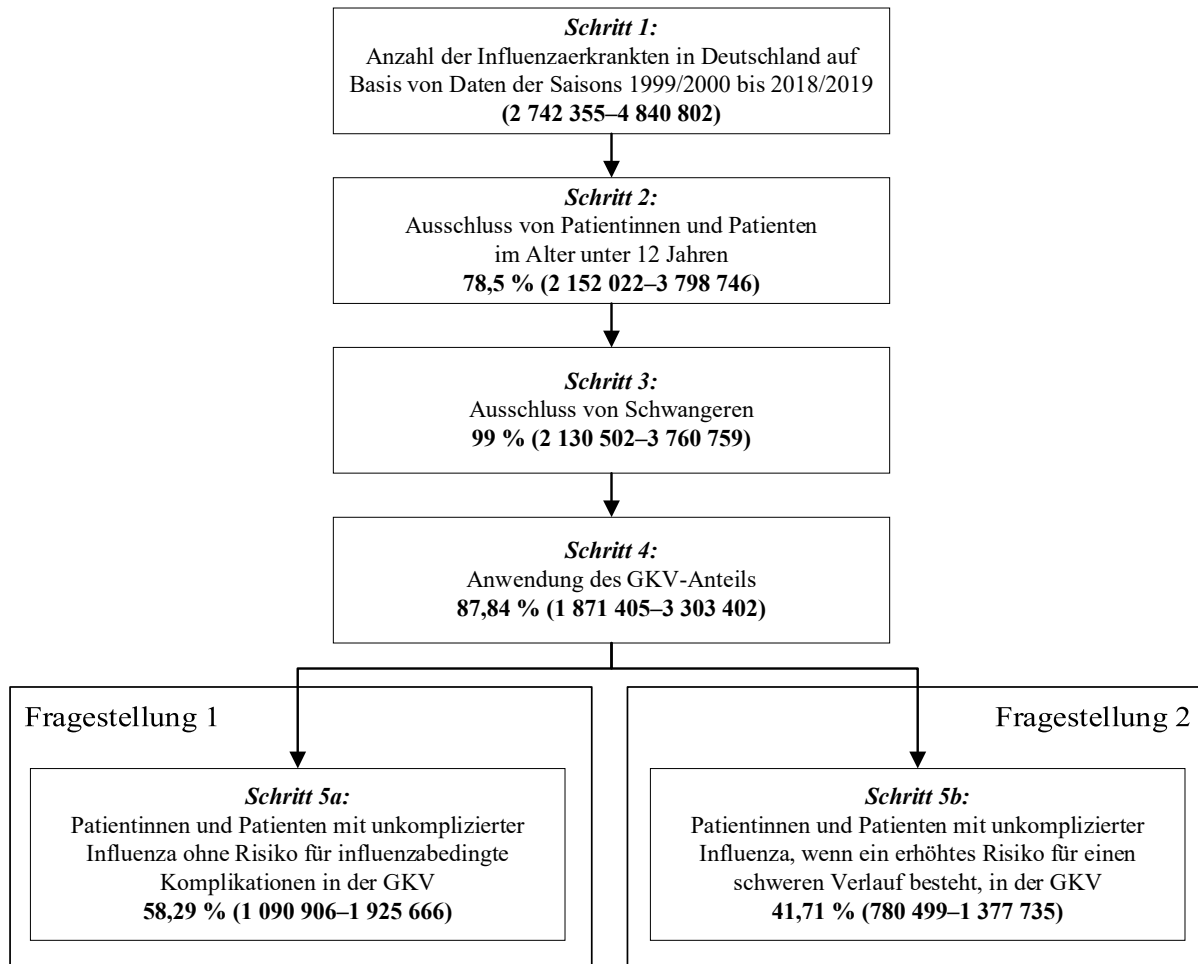
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Den Angaben des pU zufolge unterstreicht das unerwartete Auftreten und die Verbreitung resistenter Viren in der Vergangenheit die dringende Notwendigkeit, neue antivirale Wirkstoffe zu entwickeln und zuzulassen. Aufgrund der begrenzten Optionen zur Bekämpfung eines hochgradig mutablen Virus mit Pandemiepotenzial werde die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente sowohl für die saisonale als auch für die pandemische Influenza gefordert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stellt sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) dar. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Sein Vorgehen entspricht der folgenden kürzeren Darstellung in Abbildung 1 und wird anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Anzahl der Influenzaerkrankten in Deutschland in Deutschland auf Basis von Daten der Saisons 1999/2000 bis 2018/2019

Als Anzahl der Influenzaerkrankten in Deutschland zieht der pU die Anzahl der sogenannten Exzess-Konsultationen heran. Dabei handelt es sich den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge um die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Arztbesuche während der Influenzawelle der jeweiligen Saison, die über das erwartete Maß (ohne Influenza) hinausgehen und der Influenza zugeschrieben werden [21,22]. Weiter gibt das RKI an, dass für die Schätzung der Exzess-Konsultationen die Daten der Surveillance von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) und die Ergebnisse der virologischen Influenzasurveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) in einem generalisierten additiven Regressionsmodell kombiniert wurden [22]. Eine ausführliche Beschreibung dieser Methode ist einer Publikation von an der Heiden & Buchholz aus dem Jahr 2016 [23] zu entnehmen.

Der pU berechnet den Mittelwert der vom RKI für die Saisons 1999/2000 bis 2018/2019 (außer 2000/2001) angegebenen Anzahlen der Exzess-Konsultationen [21,22,24-40] und gibt als 95 %-KI eine Anzahl von 2 742 355 bis 4 840 802 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 2: Ausschluss von Patientinnen und Patienten im Alter unter 12 Jahren

Da die Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren umfasst [8], schließt der pU jüngere Patientinnen und Patienten aus. Der pU gibt an, deren Anteil auf Basis der nach Altersgruppen geclusterten Exzess-Konsultationen berechnet zu haben. Demnach wurde aus dem Cluster der 5- bis 14-Jährigen der Anteil der 5- bis 11-Jährigen über deren Anteil an der Gesamtbevölkerung für die Saisons 1999/2000 bis 2018/2019 berechnet (ohne Angabe der Herleitung in Modul 3 A). Darauf basierend seien die Exzess-Konsultationen der 0- bis 4-Jährigen und der 5- bis 11-Jährigen von der Gesamtanzahl der Exzess-Konsultationen subtrahiert worden. Dies entspricht der Veranschlagung eines Anteilswerts von 78,5 % auf das Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Ausschluss von Schwangeren

Der pU gibt an, dass Baloxavir marboxil für Schwangere nicht zugelassen sei, sodass er deren Anteil – dem pU zufolge ca. 1 % der Gesamtbevölkerung, geschätzt anhand der Geburtenrate (ohne weitere Quellenangabe) – vom Ergebnis aus Schritt 2 abzieht. Dies entspricht der Veranschlagung eines Anteilswerts von 99 % auf das Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Anwendung des GKV-Anteils

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [41,42] ermittelt der pU 1 871 405 bis 3 303 402 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritte 5a & 5b: Aufteilung auf Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenza-bedingte Komplikationen (Fragestellung 1) bzw. wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (Fragestellung 2)

Ein Risiko für influenza-bedingte Komplikationen sieht der pU für

- Patientinnen und Patienten im Alter ab 65 Jahren, für die er einen Anteilswert von 21,54 % angibt, und
- Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 64 Jahren mit chronischen Erkrankungen, für die der pU einen Anteilswert von 20,17 % veranschlagt.

Die Multiplikation der Summe beider Anteilswerte (41,71 %), deren Herleitung in Modul 3 A nicht angegeben ist, mit dem Ergebnis aus Schritt 4 ergibt die vom pU angegebene Anzahl von 780 499 bis 1 377 735 Patientinnen und Patienten mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (Fragestellung 2), in der GKV.

Die Multiplikation des verbleibenden Anteilswerts ($100 \% - 41,71 \% = 58,29 \%$) mit dem Ergebnis aus Schritt 4 ergibt die vom pU angegebene Anzahl von 1 090 906 bis 1 925 666

Patientinnen und Patienten mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1) in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie je Fragestellung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Die Gleichsetzung der Anzahl der Exzess-Konsultationen mit der Anzahl der Influenza-erkrankten ist unsicher: Es handelt sich lediglich um Konsultationen, die während der Influenzawelle der jeweiligen Saison über das erwartete Maß hinausgehen. Einerseits sind somit influenzabedingte Konsultationen außerhalb von Influenzawellen und Influenzaerkrankte ohne Konsultation nicht berücksichtigt. Andererseits ist unklar, inwieweit durch offizielle Empfehlungen, die gemäß Fachinformation zu berücksichtigen sind [8], eine Behandlung für einen Teil der vom pU eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt.

Zu Schritt 3

In der Fachinformation [8] wird als Vorsichtsmaßnahme lediglich empfohlen, die Anwendung von Baloxavir marboxil während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Zu Schritten 5a & 5b

Es ist unklar, wie präzise die Operationalisierung des pU (Vorliegen chronischer Erkrankungen und / oder Alter ab 65 Jahren) ein Risiko für influenzabedingte Komplikationen abbildet. Beispielsweise werden im nationalen Pandemieplan des RKI aus dem Jahr 2016, der sich auf die Influenza bezieht, Studien angeführt, in denen ein Risiko einerseits auch für Bewohnerinnen und Bewohner von Langzeit-Gemeinschaftswohneinrichtungen angenommen wird und ein Risiko andererseits nicht explizit für alle chronischen Erkrankungen gilt [15].

Ergänzender Hinweis zum aktuellen Betrachtungsjahr 2021

Nach Maßnahmen infolge der Corona-Pandemie – insbesondere Kontaktbeschränkungen – weichen epidemiologische Kennzahlen zur Influenza für das aktuelle Betrachtungsjahr 2021 von den vom pU herangezogenen Daten (nicht aktueller als bis zum Jahr 2019) ab. Beispielsweise ist die Anzahl der Grippefälle deutlich zurückgegangen [43,44].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Insgesamt geht der pU von einer bis zum Jahr 2026 gleichbleibenden Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1): eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)
- Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (Fragestellung 2): eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 (symptomatische Therapie) entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4. Der Grund hierfür ist, dass der pU die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel. Der G-BA geht für die Nutzenbewertung davon aus, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden. Daher wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass ggf. zusätzlich Kosten für unterstützende Maßnahmen sowie eine symptomatische Begleittherapie anfallen.

Oseltamivir ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Hartkapseln
- Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Für Oseltamivir-Hartkapseln [16,45] stellt der pU die Jahrestherapiekosten dar. Die Oseltamivir-Suspension [46] berücksichtigt der pU nicht. Laut Fachinformation ist die Suspension für Kinder und Erwachsene, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden, das bevorzugte Präparat [16,45]. Der pU liefert für Oseltamivir in Form von Hartkapseln Angaben für das originale [16] sowie für 1 generisches Präparat [45]. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben des pU zum generischen Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [8,45,47] unter Annahme von 1 Behandlung pro Jahr. Bei mehreren Behandlungen pro Jahr, die in den Fachinformationen nicht explizit ausgeschlossen sind, fallen entsprechend mehr Behandlungen pro Patientin bzw. Patient an als vom pU angegeben.

Bei Baloxavir marboxil handelt es sich je Behandlung um eine Einmalgabe [8]. Für Oseltamivir und Zanamivir veranschlagt der pU jeweils je Behandlung eine Behandlungsdauer von 5 Tagen [45,47]. Davon abweichend sollen immungeschwächte Patientinnen und Patienten Oseltamivir (als Hartkapseln und Suspension) laut den Fachinformationen je Behandlung über 10 Tage einnehmen [45,46].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Gabe entsprechen den Fachinformationen [8,45,47].

Der Verbrauch von Baloxavir marboxil ist abhängig vom Körpergewicht [8]. Bei einem Körpergewicht bis < 80 kg werden laut Fachinformation 2×20 mg verabreicht. Bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg werden laut Fachinformation 2×40 mg verabreicht. Der pU setzt entsprechend eine Spanne von 40 mg bis 80 mg als Einmaldosis in seinen Berechnungen an.

Oseltamivir wird für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg in einer Dosierung von 75 mg 2-mal täglich verabreicht [45]. Die Dosierung gilt je Gabe auch entsprechend für immungeschwächte Patientinnen und Patienten [45]. Der pU veranschlagt für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet 75 mg Oseltamivir pro Gabe. Das ist plausibel.

Die Dosierung von Zanamivir als Inhalation [47] bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren beträgt 2-mal täglich 2 Inhalationen (entspricht 2-mal täglich 2×5 mg Zanamivir).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baloxavir marboxil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben bei Rundung korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2021 wieder.

Bei Anwendung der Oseltamivir-Suspension entstehen höhere Kosten als bei der Einnahme der Hartkapseln.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das ist nachvollziehbar, da den Fachinformationen [8,45,47] keine expliziten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Baloxavir marboxil Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 109,60 € bis 209,92 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind für die von ihm veranschlagte Verbrauchsspanne bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 (eine symptomatische Therapie) patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

Die Angaben des pU für Oseltamivir und Zanamivir beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben sind für Zanamivir und als Untergrenze für Oseltamivir bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel. Bei Oseltamivir entstehen für immungeschwächte Patientinnen und Patienten durch die längere Einnahme über 10 Tage statt 5 Tage [45,46] entsprechend höhere Arzneimittelkosten. Bei Anwendung der Oseltamivir-Suspension entstehen höhere Arzneimittelkosten.

Bei mehreren Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr entstehen für alle Wirkstoffe entsprechend höhere Arzneimittelkosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass es sich bei der von ihm geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 20) um eine Überschätzung handelt, da nur ein sehr geringer Anteil der mit Influenza infizierten Patientinnen und Patienten eine antivirale Therapie erhält.

Der pU geht davon aus, dass die Behandlung der Influenza überwiegend ambulant erfolgen wird. Er geht außerdem davon aus, dass durch Kontraindikationen, Patientenpräferenzen und ambulante / stationäre Behandlung keine weiteren Einschränkungen als die aufgrund des Ordnungsverhaltens zu erwarten sind. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Baloxavir marboxil.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Baloxavir marboxil ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Baloxavir marboxil wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Baloxavir marboxil sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. ausreichende Hydrierung) sowie eine symptomatische Begleittherapie (z. B. Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika) durchgeführt werden.

c. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Baloxavir marboxil	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ^b ,	1 871 405– 3 303 402	<p>Die Angaben sind aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Influenzabedingte Konsultationen außerhalb von Influenzawellen und Influenzaerkrankte ohne Konsultation sind nicht berücksichtigt. ▪ Es ist unklar, inwieweit durch offizielle Empfehlungen, die gemäß Fachinformation zu berücksichtigen sind [8], eine Behandlung für einen Teil der Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt. ▪ Es ist unklar, wie präzise die Operationalisierung des pU (Vorliegen chronischer Erkrankungen und / oder Alter ab 65 Jahren) ein Risiko für influenzabedingte Komplikationen abbildet. ▪ Nach Maßnahmen infolge der Corona-Pandemie weichen epidemiologische Kennzahlen zur Influenza für das aktuelle Betrachtungsjahr 2021 von den vom pU herangezogenen Daten (nicht aktueller als bis zum Jahr 2019) ab.
	davon ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1)	1 090 906– 1 925 666	
	wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (Fragestellung 2)	780 499– 1 377 735	
<p>a. Angaben des pU. Der pU gibt zusätzlich je Patientengruppe eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl an, die innerhalb der jeweiligen Spanne liegt.</p> <p>b. Davon schließt der pU Schwangere aus. In der Fachinformation [8] wird als Vorsichtsmaßnahme lediglich empfohlen, die Anwendung von Baloxavir marboxil während der Schwangerschaft zu vermeiden.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Baloxavir marboxil	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza	109,60–209,92	0	0	109,60–209,92	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Verbrauchspanne bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel. Es ist nachvollziehbar, dass der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt. Bei mehreren Behandlungen pro Jahr entstehen höhere Kosten. ^b
zweckmäßige Vergleichstherapie						
eine symptomatische Therapie (Antipyretika, Antiphlogistika, Analgetika)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (Fragestellung 1)	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe zu den Jahrestherapiekosten ist insgesamt plausibel.
Oseltamivir ^c	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (Fragestellung 2)	29,74	0	0	29,74	Die Arzneimittelkosten sind bei 1 Behandlung pro Jahr als Untergrenze plausibel, wobei bei Immunschwäche durch längere Einnahme [45] höhere Kosten entstehen können. Bei Anwendung der Suspension und / oder mehreren Behandlungen pro Jahr entstehen höhere Kosten. Es ist nachvollziehbar, dass der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt. ^b
Zanamivir		32,09	0	0	32,09	Die Arzneimittelkosten sind bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel. Es ist nachvollziehbar, dass der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt. Bei mehreren Behandlungen pro Jahr entstehen höhere Kosten. ^b
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Es können zusätzlich Kosten für unterstützende Maßnahmen sowie eine symptomatische Begleittherapie anfallen.</p> <p>c. Es werden ausschließlich die Angaben des pU zum generischen Hartkapsel-Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Im Folgenden werden die Anforderungen an beide Anwendungsgebiete beschrieben:

Dosierung und Art der Anwendung

Behandlung der Influenza

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

Postexpositionsprophylaxe der Influenza

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

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

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

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise liegen laut Fachinformation für Lactoseintoleranz vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die

polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

Immunantwort gegen das Influenzavirus

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Shionogi. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of S-033188 in otherwise healthy adult patients with influenza [online]. 2016 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153090>.
4. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379(10): 913-923. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1716197>.
5. Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N et al. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. *Antiviral Res* 2019; 163: 75-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.012>.
6. Shionogi. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza [online]. 2019 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954354>.
7. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis* 2020; 221(3): 346-355. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz244>.
8. Roche. Xofluza [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Ratiopharm. Paracetamol-ratiopharm 500 mg Tabletten [online]. 2018 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Paracetamol-ratiopharm%20500%20mg%20Tabletten%20-%20.pdf>.
10. Shionogi. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications (CAPSTONE 2) [online]. 2019 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949011>.
11. Shionogi. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002688-32.

12. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10): 1204-1214. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30004-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30004-9).
13. Center For Drug Evaluation and Research. XOFLUZA 20 mg and 40 mg tablets: Approval Package; Application Number: c210854Orig1s001 [online]. 2019 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/210854Orig1s001.pdf.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
15. Robert Koch-Institut. Nationaler Pandemieplan Teil II; Wissenschaftliche Grundlagen [online]. 2016 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan_Teil_II_gesamt.pdf?__blob=publicationFile.
16. Roche. Tamiflu 30 mg/45 mg/75 mg Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355(9218): 1845-1850. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02288-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02288-1).
18. Robert Koch-Institut. Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren; RKI-Ratgeber [online]. 2018 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
21. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2015/2016 [online]. 2016. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2015.pdf>.
22. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2016/2017 [online]. 2017. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2016.pdf>.

23. An der Heiden M, 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* 2017; 11(2): 110-121. <https://dx.doi.org/10.1111/irv.12434>.
24. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 1999/2000 [online]. 2000. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/1999.pdf>.
25. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2001/2002 [online]. 2002. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2001.pdf>.
26. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2002/2003 [online]. 2003. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2002.pdf>.
27. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2003/2004 [online]. 2004. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2003.pdf>.
28. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2004/2005 [online]. 2005. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2004.pdf>.
29. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2005/2006 [online]. 2006. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2005.pdf>.
30. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2006/2007 [online]. 2007. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2006.pdf>.
31. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2007/2008 [online]. 2008. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2007.pdf>.
32. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Abschlussbericht der Influenzasaison 2008/2009 [online]. 2009. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2008.pdf>.
33. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2009/10. Berlin: RKI; 2010.
34. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2010/2011 [online]. 2011. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2010.pdf>.

35. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2011/2012 [online]. 2012. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2011.pdf>.
36. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2012/2013 [online]. 2013. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>.
37. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2013/2014 [online]. 2014. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2013.pdf>.
38. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2014/2015 [online]. 2015. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2014.pdf>.
39. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18 [online]. 2018. URL: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2017.pdf>.
40. Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19 [online]. 2019. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6253/RKI_Influenzabericht_2018-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
41. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
43. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 16/2020 [online]. 2020 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/16_20.pdf?__blob=publicationFile.
44. Buda S, Dürrwald R, Biere B et al. Influenza-Wochenbericht; Kalenderwoche 10 (6.3. bis 12.3.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2020_2021/2021-10.pdf.
45. Zentiva Pharma. Fachinformation Oseltamivir Zentiva [online]. 2020. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/oseltamivir-zentiva/fi_oseltamivir.pdf.

46. Roche. Tamiflu 6 mg/ml Pulver [online]. 2020 [Zugriff: 18.03.2021]. URL:
<https://www.fachinfo.de>.

47. GlaxoSmithKline. Fachinformation Relenza 5 mg/Dosis. 2019.

Anhang A – Charakteristika der Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1

Tabelle 22: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo, Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
JapicCTI-153090	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 20 bis < 65 Jahren mit einer mittels Antigentest bestätigten Influenza ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne schweren Verlauf^c ▪ ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen^d ▪ Studieneinschluss ≤ 48 h nach Beginn der Symptome^e 	Baloxavir marboxil 10 mg (N = 100) ^f Baloxavir marboxil 20 mg (N = 100) ^f Baloxavir marboxil 40 mg (N = 100) Placebo (N = 100) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^g : Baloxavir marboxil 40 mg (n = 90) Placebo (n = 94)	Screening: am Tag der Randomisierung Behandlung: 1 Tag Beobachtung: bis Tag 15 (Symptomatik, Gesundheitszustand) bzw. bis Tag 35 (UEs)	72 Zentren in Japan 12/2015–04/2016	primär: Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs
CAPSTONE-1	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 bis ≤ 64 Jahren mit einer symptomatisch diagnostizierten Influenza ^h <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne schwerem Verlauf^c ▪ ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen^d ▪ Studieneinschluss ≤ 48 h nach Beginn der Symptome^e 	Baloxavir marboxil (N = 612) Oseltamivir (N = 514) ^f Placebo (N = 310) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation zu Morbiditätsendpunkten ⁱ : Baloxavir marboxil (n = 456) Placebo (n = 231)	Screening: am Tag der Randomisierung Behandlung: 5 Tage Beobachtung: bis Tag 14 (Symptomatik) bzw. bis Tag 35 (Gesundheitszustand, UEs)	290 Zentren in: Japan, USA 12/2016–04/2017	primär: Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 22: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo, Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzaabedingte Komplikationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Bestätigung der Influenza-Diagnose durch alle folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Positiver Influenza-Antigen-Schnelltest mit Nasopharynx- oder Rachenabstrich ▫ Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (axillar) und ▫ jeweils mindestens eines der folgenden allgemeinen und respiratorischen mit Influenza-assoziierten Symptome mit einer mindestens moderaten Schwere: <ul style="list-style-type: none"> - allgemeine Symptome: Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit - respiratorische Symptome: Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion <p>c. definiert als Influenza, die bei Studieneinschluss keine Krankenhausbehandlung erforderte</p> <p>d. Vorliegen eines der folgenden Risikofaktoren: Schwangerschaft oder innerhalb von 2 Wochen nach der Entbindung; Bewohner einer Langzeitpflegeeinrichtung; chronische respiratorische Erkrankung inkl. Asthma bronchiale; neurologische Erkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen; Herzerkrankungen; Blutkrankheiten; endokrine Erkrankungen inkl. Diabetes mellitus; Nierenerkrankungen; Lebererkrankungen; metabolische Störungen, geschwächtes Immunsystem (inkl. als Folge einer immunsuppressiven Therapie oder Krebs oder einer HIV-Infektion); morbide Adipositas ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$); zusätzlich nur in CAPSTONE-1: indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas</p> <p>e. Beginn der Symptome war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zeitpunkt des ersten Anstiegs der Körpertemperatur von mindestens 1°C gegenüber Normalwert ▫ Zeitpunkt zu dem erstmals mindestens ein allgemeines oder respiratorisches Symptom auftrat <p>f. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten mit Körpergewicht $< 80 \text{ kg}$</p> <p>h. Bestätigung der Influenza-Diagnose durch alle folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (axillar) in der Voruntersuchung oder > 4 Stunden nach Einnahme eines Antipyretikums, falls dieses eingenommen wurde ▫ jeweils mindestens eines der folgenden allgemeinen und respiratorischen mit Influenza assoziierten Symptome mit einer mindestens moderaten Schwere: <ul style="list-style-type: none"> - allgemeine Symptome: Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit - respiratorische Symptome: Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion <p>i. umfasst alle Patientinnen und Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und bei denen die Influenza-Diagnose über eine RT-PCR bestätigt wurde (ITTI-Population)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ITTI: Intention to treat infected; HIV: humanes Immundefizienzvirus, n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 23: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo, Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
JapicCTI-153090	Baloxavir marboxil 40 mg oral an Tag 1	Placebo oral an Tag 1
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir oder Amantadin innerhalb von 7 Tagen vor der Voruntersuchung ▪ Prüfpräparate innerhalb von 90 Tagen vor dem Einschluss ▪ antimikrobielle Therapie für eine andere Infektion zum Zeitpunkt der Voruntersuchung <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antivirale Therapien ▪ antimikrobielle und antimykotische Medikamente^a ▪ Antipyretika und Analgetika^a außer Paracetamol ▪ Antitussiva und Expektorantien ▪ Kombipräparate gegen Erkältung ▪ Antihistaminika und Kortikosteroide^a ▪ Immunsuppressiva ▪ pflanzliche Arzneimittel gegen Influenza <p>Erlaubte Begleitbehandlung („Rescue-Therapie“)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol bis maximal 1500 mg/Tag, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer sind, dass die Patientin oder der Patient eine symptomatische Behandlung benötigt^b 		

Tabelle 23: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Placebo, Patientinnen und Patienten ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CAPSTONE-1	<p>Baloxavir marboxil am Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg oral bei < 80 kg Körpergewicht ▪ 80 mg oral bei ≥ 80 kg Körpergewicht <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir, Rimantadin, Umifenovir oder Amantadin innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung ▪ Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen (bei monoklonalen Antikörpern gegen eine Viruserkrankung innerhalb von 1 Jahr) vor der Voruntersuchung ▪ systemische antimikrobielle und / oder antivirale Therapie für eine andere Infektion zum Zeitpunkt der Voruntersuchung <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische antivirale Therapien ▪ antimikrobielle Medikamente (mit Ausnahme der Behandlung von Komplikationen der Influenza im Studienverlauf, die vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruhen), antimykotische Medikamente^a ▪ Antipyretika und Analgetika außer Paracetamol ▪ Antitussiva und Expektorantien ▪ Kombipräparate gegen Erkältung ▪ Antihistaminika und Kortikosteroide^a ▪ Immunsuppressiva ▪ pflanzliche Arzneimittel gegen Influenza <p>Erlaubte Begleitbehandlung („Rescue-Therapie“)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol bis maximal 3000 mg/Tag, wenn Influenza-Symptome wie Fieber, Kopfschmerz oder Muskelschmerz so schwer sind, dass die Patientin oder der Patient eine symptomatische Behandlung benötigt^{b, c} 	Placebo oral am Tag 1
<p>a. mit Ausnahme topische Anwendung; Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und inhalative Therapien waren verboten</p> <p>b. Die Einnahme musste von der Patientin bzw. dem Patienten im elektronischen Patiententagebuch vermerkt werden.</p> <p>c. Paracetamol wurde vom Sponsor zur Verfügung gestellt.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Anhang B – Ergebnisse der ITTI-Population der Studie CAPSTONE-2

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Baloxavir marboxil	Oseltamivir
CAPSTONE-2	N ^a = 388	N ^a = 389
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (17)	51 (17)
Alterskategorie [Jahre], n (%)		
< 18	13 (3)	17 (4)
18–64	260 (67)	268 (69)
65–74	85 (22)	78 (20)
≥ 75	27 (7)	25 (6)
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	51 / 49
geografische Region, n (%)		
Asien	159 (41)	152 (39)
Nordamerika / Europa	212 (55)	220 (57)
südliche Hemisphäre	17 (4)	17 (4)
Raucher, n (%)		
ja	59 (15)	66 (17)
nein	329 (85)	323 (83)
Symptom-Gesamtscore ^b , MW (SD)	14,3 (3,7)	14,2 (3,5)
Zeit bis zur Behandlung ab Ausbruch der Influenza [Stunden], n (%)		
≥ 0 to ≤ 12	27 (7)	37 (10)
> 12 to ≤ 24	151 (39)	119 (31)
> 24 to ≤ 36	114 (29)	141 (36)
> 36 to ≤ 48	95 (24)	92 (24)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Influenza Virus-Subtyp durch RT-PCR, n (%)		
A/H1N1pdm	28 (7)	35 (9)
A/H3	182 (47)	190 (49)
B	167 (43)	149 (38)
gemischte Infektion	4 (1)	5 (1)
andere	7 (2)	10 (3)
Risikofaktoren für influenzabedingte Komplikationen ^c , n (%)		
Asthma oder chronische Lungenerkrankung	151 (39)	148 (38)
endokrine Erkrankung	123 (32)	128 (33)
Alter ≥ 65 Jahre	113 (29)	103 (26)
Herzkrankung	46 (12)	53 (14)
metabolische Erkrankung	51 (13)	56 (14)
morbide Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m ²)	36 (9)	48 (12)

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Baloxavir marboxil	Oseltamivir
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl Patientinnen und Patienten in der ITTI-Population. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Der Symptomscore (0-21 Punkte) setzt sich aus den 7 Symptomen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit zusammen, die auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, mild; 2, moderat; 3, schwer) bewertet werden. c. Risikofaktoren mit Häufigkeit $\geq 10\%$ in einem Arm; mehrere Faktoren können gleichzeitig vorhanden sein</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ITTI: Intention to treat infected; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pdm: pandemisch; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CAPSTONE-2					
Morbidity					
influenzatypische Komplikationen ^b	388	11 (2,8)	389	18 (4,6)	0,61 [0,29; 1,28]; 0,247
<p>a. eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) b. umfassen Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Pneumonie</p> <p>ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil		Oseltamivir		Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Stunden [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CAPSTONE-2					
Morbidity					
Influenza-Symptomatik ^b	385	73,2 [67,2; 85,1] 343 (89,1)	388	81,0 [69,4; 91,5] 341 (87,9)	1,02 [0,87; 1,18]; 0,845
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie, bereits vorhandenem und verschlechtertem Symptom (Husten, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Fatigue) und Region. Effekt und KI sind im Vergleich zu M4 in umgedrehter Effektrichtung (eigene Berechnung) dargestellt.</p> <p>b. Zeit bis zur Verbesserung aller Influenza-Symptome. Die erhobenen Symptome umfassen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Fatigue. Zur Definition der Verbesserung aller Influenza-Symptome siehe Abschnitt 2.4.2.1.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITTI: Intention to treat infected; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, ITTI-Population, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baloxavir marboxil			Oseltamivir			Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	
CAPSTONE-2							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	376	k. A.	40,22 (0,51)	379	k. A.	40,38 (0,51)	-0,16 [-1,07 0,75]; 0,730
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b. MW und SE (mittlere Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD und KI: MMRM; adjustiert bezüglich Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie, bereits vorhandenem und verschlechtertem Symptom (Husten, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Fatigue) und Region. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen seit Studienbeginn dar; p-Wert: eigene Berechnung basierend auf MD und KI</p> <p>c. Höhere Werte auf der Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Baloxavir marboxil</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visuelle Analogskala; ITTI: Intention to treat infected; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für die Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baloxavir marboxil N ^c = 730	Oseltamivir N ^c = 721
CAPSTONE-2		
Gesamtrate UEs	179 (24,5)	192 (26,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62 (8,5)	74 (10,3)
Bronchitis	21 (2,9)	30 (4,2)
Sinusitis	14 (1,9)	22 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,4)	15 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (2,5)	12 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (7,8)	68 (9,4)
Diarrhoe	20 (2,7)	23 (3,2)
Uebelkeit	20 (2,7)	34 (4,7)
Erbrechen	8 (1,1)	14 (1,9)
Untersuchungen	22 (3,0)	34 (4,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 29: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studie SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baloxavir marboxil N ^b = 730	Oseltamivir N ^b = 721
CAPSTONE-2		
Gesamtrate SUEs^c	5 (0,7)	8 (1,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation genommen haben. c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Baloxavir marboxil vs. Oseltamivir: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Baloxavir marboxil N ^c = 730	Oseltamivir N ^c = 721
CAPSTONE-2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	5 (0,7)	4 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,3)	3 (0,4)
abdominale Beschwerden	0 (0)	1 (0,1)
Abdominalschmerz	1 (0,1)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	1 (0,1)
epigastrische Beschwerden	0 (0)	1 (0,1)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,1)
Erbrechen	2 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,3)	1 (0,1)
Pneumonie	1 (0,1)	1 (0,1)
Pneumonie grippal	1 (0,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,1)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,1)
Geschmacksstörung	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,1)	0 (0)
Urtikaria	1 (0,1)	0 (0)
a. eigene Berechnung aus Subgruppenangaben b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation genommen haben. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Walther, Leif Erik	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?