

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 Influenzanaschweis 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 Influenzanaschweis werden ergänzend betrachtet.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CAPSTONE-2 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die eingeschlossen 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.