

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 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angewendet zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) einer Influenza bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

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 in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baloxavir marboxil

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe 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

Von der Bezeichnung Patientinnen und Patienten sind alle Personen mit Influenzaexposition umfasst. Nachfolgend wird der Begriff Personen verwendet.

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

- Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen
- Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 für die Fragestellung 1. Für die Fragestellung 2 beschreibt der pU keine Einschlusskriterien.

Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Studienpool und Studiencharakteristika

Die Studie BLOCKSTONE ist eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Baloxavir marboxil mit Placebo, die ausschließlich mit Personen asiatischer Abstammung durchgeführt wurde.

In der Studie wurden ausschließlich Erwachsene und Kinder untersucht, die im eigenen Haushalt Kontakt zu einer an Influenza erkrankten Patientin bzw. Patienten (im Folgenden Index-Patientin oder Index-Patient genannt) hatten. Alle Index-Patientinnen und Index-Patienten erhielten nach Studieneinschluss eine antivirale Therapie. Die in der Studie BLOCKSTONE untersuchten Personen waren diejenigen, die Kontakt zu den Index-Patientinnen oder den Index-Patienten hatten und somit mit dem Influenzavirus exponiert waren. Die Personen lebten seit mindestens 48 Stunden vor der Einverständniserklärung mit der Index-Patientin oder dem Index-Patienten in einem Haushalt zusammen. Bei Studieneinschluss durften keine Influenzasymptome wie z. B. Fieber oder Husten bestehen. In den Interventionsarm wurden 375 und in den Vergleichsarm 377 Personen randomisiert.

Für Fragestellung 1 ist entsprechend der Zulassung ausschließlich die Teilpopulation ≥ 12 Jahre und ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen relevant. Insgesamt entsprechen 549 Personen der relevanten Teilpopulation, davon 275 Personen im Interventionsarm und 274 Personen im Vergleichsarm.

Baloxavir marboxil wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht. Die Personen im Vergleichsarm erhielten entsprechend Placebo. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie BLOCKSTONE hinreichend umgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist eine symptomatische Influenza (Fieber und respiratorisches Symptom), die mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) bestätigt wurde. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BLOCKSTONE als niedrig eingestuft. Ebenfalls wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle in der Dossierbewertung herangezogenen Endpunkte als niedrig eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie BLOCKSTONE trat kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Influenzainfektion

Für den Endpunkt symptomatische Influenzainfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Baloxavir marboxil gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie BLOCKSTONE keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baloxavir marboxil gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Der pU legt für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen

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:

In der Gesamtschau ergibt sich für Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen ausschließlich ein positiver Effekt beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt symptomatische Influenzainfektion.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Baloxavir marboxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Fragestellung 2: Personen ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baloxavir marboxil bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Baloxavir marboxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Baloxavir marboxil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition ohne Risiko für influenzabedingte Komplikationen	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
2	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Influenzaexposition mit Risiko für influenzabedingte Komplikationen	eine antivirale Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza sollten offizielle Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geografischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.
c. In der Studie BLOCKSTONE erhielten alle Index-Patientinnen und -Patienten eine antivirale Therapie. Für die Situation in der Index-Patientinnen und -Patienten keine antivirale Therapie erhalten, liegen keine Daten vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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