



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

2022047346

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

Datum 24 november 2022
Betreft GVS-advies baloxavir marboxil (Xofluza®)

Onze referentie
2022047346

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 1 september 2022 (CIBG-22-04340) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of baloxavir marboxil (Xofluza®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Baloxavir marboxil is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder en voor de profylaxe van influenza na blootstelling bij personen van 12 jaar en ouder.

De registratiehouder vraag opname aan van baloxavir marboxil op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie.

Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling

Conclusie therapeutische waarde

Voor baloxavir marboxil is bij de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie geen duidelijke meerwaarde aangetoond boven gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) of oseltamivir. Een klinisch relevant voordeel van baloxavir marboxil op de cruciale uitkomstmaten overleving, ziekenhuisopname en complicaties (gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis) is niet aangetoond. Baloxavir marboxil is onvoldoende onderzocht op zijn werkzaamheid en effectiviteit bij personen die behoren tot een zeer hoog risicogroep.

Het Zorginstituut concludeert, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), dat baloxavir marboxil niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie. De beschikbare data, hoewel toereikend voor marktregistratie, laten geen positief oordeel over opname in het verzekerde pakket toe.

Advies over opname in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut om baloxavir marboxil niet op te nemen in het GVS.

Toekomstige ontwikkelingen

Het Zorginstituut is uiteraard bereid om de pakketwaardigheid van baloxavir marboxil opnieuw te overwegen wanneer niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
24 november 2022

Onze referentie
2022047346



Farmacotherapeutisch rapport baloxavir
marboxil (Xofluza®) bij de behandeling van
ongecompliceerde influenza bij patiënten van
12 jaar en ouder die in aanmerking komen
voor de jaarlijkse griepvaccinatie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 18 november 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022009455
Volgnummer	2022031532
Contactpersoon	Mevr. dr. J.M. van der Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 27

3.7 Gebruiksgemak 27

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline karakteristieken van patiënten in de CAPSTONE-2 studie (mITT populatie) 41

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van baloxavir marboxil (Xofluza®) voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie. Baloxavir marboxil is daarbij vergeleken met gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) en oseltamivir op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Een klinisch relevant voordeel van baloxavir marboxil ten opzichte van gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) en oseltamivir op de cruciale uitkomstmaten overleving, ziekenhuisopname en complicaties (gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis) is niet aangetoond. Er is sprake van risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid. De complicaties die met baloxavir marboxil voorkomen werden waren mild (sinusitis en bronchitis). Daarnaast is grootschalig gebruik een risicofactor voor resistentie.

Het risico op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten van baloxavir marboxil ten opzichte van gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) en oseltamivir is (zeer) onzeker. Echter, aangezien de incidenties in de drie behandelgroepen zeer laag zijn (<1%) verwacht het Zorginstituut niet dat er een klinisch relevant verschil in interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten bestaat.

Er is een risico op onnodig veel gebruik van baloxavir marboxil, aangezien de behandeling binnen 48 uur na start van de symptomen gestart dient te worden en op dat moment vaak nog onduidelijk is of de patiënt daadwerkelijk influenza heeft.

Voor baloxavir marboxil is bij de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie geen duidelijke meerwaarde aangetoond boven gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) of oseltamivir. De aanbeveling in verschillende richtlijnen om oseltamivir alleen bij (zeer) hoog risicogroepen te overwegen is niet gestoeld op degelijk wetenschappelijk bewijs. In het verleden oordeelde het Zorginstituut (toentertijd College voor Zorgverzekeringen) dat oseltamivir niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Om die reden is oseltamivir niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Baloxavir marboxil is net als oseltamivir onvoldoende onderzocht op zijn werkzaamheid en effectiviteit bij personen die behoren tot een zeer hoog risicogroep. Het Zorginstituut concludeert dat baloxavir marboxil niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 november 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van baloxavir marboxil bij voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>baloxavir marboxil (Xofluza®) filmomhulde tabletten</i>	
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder en voor de profylaxe van influenza na blootstelling bij personen van 12 jaar en ouder. ^[1]	
<i>Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd:</i> Voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder <u>die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie.</u>	
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Baloxavir marboxil heeft bij de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie een meerwaarde ten opzichte van symptomatische behandeling voor influenza, zoals het gebruik van paracetamol.	
<i>Doseringsadvies:</i> Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na aanvang van de symptomen. ^[1]	
De aanbevolen orale dosis baloxavir marboxil is afhankelijk van het lichaamsgewicht (Tabel 1). ^[1]	
Tabel 1: Dosis baloxavir marboxil per lichaamsgewicht van de patiënt	
<i>Lichaamsgewicht patiënt</i>	<i>Aanbevolen orale dosis</i>
<80 kg	Een enkelvoudige dosis van 40 mg ingenomen als 1x 40 mg tablet OF 2x 20 mg tabletten
≥ 80 kg	Een enkelvoudige dosis van 80 mg ingenomen als 1x 80 mg tablet OF 2x 40 mg tabletten
<i>Samenstelling:</i> Elke tablet bevat 20 mg, 40 mg of 80 mg baloxavir marboxil.	
<i>Werkingsmechanisme:</i> Baloxavir marboxil is een pro-drug die door hydrolyse wordt omgezet in de actieve vorm, baloxavir, die werking tegen influenza uitoefent. Baloxavir werkt op de cap-afhankelijke endonuclease (CEN), een enzym dat specifiek is voor het influenzavirus in de polymerasezuur (PA)-subunit van het virale RNA-polymerasecomplex. Daardoor remt het de transcriptie van genomen in het influenzavirus, wat leidt tot remming van de replicatie van het influenzavirus. ^[1]	

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Een infectie met het influenzavirus kan worden veroorzaakt door 3 typen influenzavirus (A, B en C). Alleen de typen A en B veroorzaken de bekende influenza-epidemieën.^[2]

Influenzavirus

Subtypering van influenza-A-virussen gebeurt op basis van verschillen in hun twee

oppervlakte-antigenen: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Onder mensen circuleren de laatste jaren vooral de subtype H1N1pdm09 en H3N2.^[2]

Door kleine mutaties in hemagglutinine en neuraminidase verandert het influenzavirus voortdurend. Dit proces wordt 'antigene drift' genoemd: H3N2 blijft H3N2, maar door deze kleine veranderingen kan het subtype opnieuw een infectie veroorzaken, ook bij mensen die er tijdens een eerdere infectie weestand tegen hebben opgebouwd. Door kruisimmunitet is het mogelijk dat personen die eerder met een virus van hetzelfde subtype geïnficeerd of gevaccineerd zijn, deels beschermd zijn tegen een volgende infectie.^[2]

Wanneer het virus ingrijpend verandert, is dit echter totaal anders. Bij een zogeheten 'antigene shift' wordt een compleet oppervlakteantigeen vervangen door een ander: H3N2 wordt bijvoorbeeld H4N2. De shift kan ontstaan door uitwisseling van genetisch materiaal tussen stammen (*reassortment*) of door geleidelijke mutaties van een virus dat nog niet eerder circuleerde bij mensen. Tegen een dergelijk voor mensen volledig nieuw virus bestaat dan (vrijwel) geen immuniteit. Wanneer dit virus ook gemakkelijk van mens op mens overdraagbaar is – een belangrijke voorwaarde voor het ontstaan van een pandemie – is wereldwijde verspreiding mogelijk, met een influenzaviruspandemie tot gevolg.^[2]

Besmetting

Transmissie vindt met name plaats via druppels door hoesten en niezen. Daarnaast is er overdracht door aerosolen (druppelkernen <10 micrometer) en door contact met een oppervlak of object waarop virus aanwezig is (bijvoorbeeld handen schudden).^[2]

Na besmetting vermenigvuldigt het virus zich in het respiratoire epitheel van de neus tot en met de bronchiën. Na de productie van virusdeeltjes sterven de besmette cellen. Hierdoor ontstaat schade aan het respiratoire epitheel, met name het trilhaarepitheel. De incubatietijd is 1-5 (meestal 3-4) dagen. In het algemeen is het virus, afhankelijk van het (sub)type, ongeveer 5-9 dagen na het begin van de klachten niet meer aanwezig in het lichaam. Een piek in de uitscheiding van influenzavirus wordt meestal binnen 3 dagen na het begin van de klachten bereikt, daarna neemt de hoeveelheid virus bij gezonde volwassenen snel af. Jonge kinderen en vooral immunogecompromitteerde patiënten kunnen het virus tot meer dan 10 dagen na het begin van de klachten uitscheiden.^[2]

Infecties met influenzavirus treden epidemisch op in het winterseizoen. In Nederland valt de piek van de epidemie meestal in februari.^[2]

1.2.2

Symptomen en ernst

Het beeld van een infectie met influenzavirus varieert sterk. De ernst van de klachten is afhankelijk van het (sub)type virus en van de immuniteit van de patiënt. Een infectie met het seizoensinfluenzavirus verloopt regelmatig subklinisch, vooral bij volwassenen met (partiële) immuniteit. Naar schatting 15-75% van de infecties verloopt asymptomatisch; de grote spreiding komt door verschillen in het type onderzoek dat is gedaan.^[2]

Een patiënt met een influenzavirusinfectie kan klachten ontwikkelen die passen bij een influenza-achtig ziektebeeld:

- Acut begin van de klachten;
- En meer dan één van de volgende vier systemische symptomen:
 - Koorts of gevoel van koorts;
 - Algehele malaise;

- Hoofdpijn;
- Spierpijn;
- En meer dan één van de volgende drie respiratoire symptomen:
 - Hoesten;
 - Keelpijn;
 - Kortademigheid.^[2]

Bij influenza stijgt de temperatuur vaak plotseling fors en dit gaat vaak gepaard met koude rillingen. Vooral bij oudere patiënten kan de temperatuur echter minder of niet verhoogd zijn. Binnen enkele uren ontstaat een klinisch beeld van algemeen ziek zijn met hoofdpijn, spierpijn (vooral in de ledematen) en respiratoire symptomen zoals keelpijn, kortademigheid en hoesten. Ook maag-darmsymptomen komen voor.^[2]

Als een infectie met het influenzavirus symptomatisch is, geeft dit meestal een kortdurende luchtweginfectie die vanzelf overgaat. Over het algemeen daalt de koorts na 2-6 dagen en treedt volledig herstel op van de overige klachten (meestal moeheid) binnen 1-3 weken.^[2]

Complicaties, ziekenhuisopname en/of sterfte

In zeldzame gevallen, meestal bij risicogroepen, kan een infectie met het influenzavirus ernstige complicaties veroorzaken die tot ziekenhuisopname en/of sterfte kunnen leiden. De belangrijkste en meest voorkomende complicaties zijn primair viraal van aard – zoals virale pneumonie en myocarditis – en secundaire bacteriële infecties – zoals bacteriële pneumonie. Ook lijkt het optreden van respiratoire infecties (met name bij een influenzavirusinfectie) geassocieerd met het optreden van een acuut myocardinfarct. Zeldzame complicaties bij volwassenen zijn onder andere myocarditis, pericarditis, myositis en encefalopathie. Zeldzame complicaties die naast pneumonie specifiek bij zwangeren voorkomen, zijn dehydratie, foetale sterfte en vroeggeboorte.^[2]

Daarnaast kan een infectie met het influenzavirus bestaande co-morbiditeit ontregelen, zoals diabetes mellitus, cardiale en pulmonale aandoeningen, depressie en dementie. De kans op complicaties neemt toe met de leeftijd.^[2]

Zeer hoog risicogroepen

Tot de groep met een zeer hoog risico op een ernstig beloop behoren in elk geval:

- Patiënten met een ernstig verminderde afweer, bijvoorbeeld als gevolg van recente chemotherapie of een ernstige afweerstoornis, die onder behandeling zijn van een medisch specialist;
- Patiënten met ernstig lever- of nierfalen of ernstige cardiale of pulmonale aandoeningen, die ondanks medicatie een grote kans hebben op decompensatie;
- Kwetsbare ouderen.^[2]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Huisartsen registreerden ICPC-code R80 (influenza) in 2019 bij 6,9 per 1.000 patiënten per jaar, het vaakst bij jonge kinderen en bij ouderen. De gemiddelde incidentie van influenza-achtige ziektebeelden in de huisartsenpraktijk was in 2020/2021 zeer laag. Dit was het eerste winterseizoen van de COVID-19-pandemie met bijbehorende maatregelen.^[2]

De incidentiecijfers voor influenzavirusinfecties variëren per jaar, maar influenza-achtig ziektebeeld komt in de jaren na 1970 minder voor. Ziekenhuisopnames door infectie met het influenzavirus zijn de afgelopen 10 jaar juist vaker geregistreerd.

De sterfte aan infecties met influenzavirus varieert sterk per jaar:

- De aantallen overlijdens gerelateerd aan het influenzavirus zijn 400-9.400 per jaar (de grootste oversterfte werd gemeten in 2017/2018).
- >90% van de overlijdens door een infectie met het influenzavirus komt voor in de leeftijdsgroep >60 jaar.

Factoren in de variatie in incidentie en sterfte zijn onder andere welk (sub)type influenzavirus dominant is tijdens het seizoen, of er een nieuwe antigene variant circuleert en hoe goed het vaccin past bij de circulerende (sub)typen.^[2]

De laatste influenza-epidemie vond plaats in 2018/2019 en duurde 14 weken:

- 400.000 mensen in de Nederlandse bevolking werden ziek;
- 165.000 patiënten consulteerden de huisarts met een influenza-achtig ziektebeeld;
- 11.000 patiënten werden in een ziekenhuis opgenomen als gevolg van complicaties door de influenzavirusinfectie;
- De oversterfte betrof 2.900.^[2]

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Influenza is bij gezonde personen over het algemeen een onschuldige aandoening, waarbij behandeling met paracetamol en antibiotica meestal voldoende is.^[2, 3] Bij patiënten die behoren tot een risicogroep is vaccinatie aangewezen.^[3] De Gezondheidsraad beoordeelt en adviseert in dit geval welke mensen een medische risicogroep vormen. Het gaat om mensen met:

- Een leeftijd van 60 jaar en ouder inclusief mensen die vóór 1 mei van het volgend jaar 60 jaar worden;
- Een longziekte, zoals astma waarvoor ontstekingsremmers gebruikt worden, COPD en ernstige en langdurige longschade na COVID-19;
- Een probleem in de functie van het hart, zoals na een hartaanval, hartritmestoornissen of hartfalen;
- Diabetes type 1 en 2;
- Een nierziekte;
- Weinig afweer door een ziekte (bijvoorbeeld HIV) of door een medische behandeling, zoals chemotherapie of een beenmergtransplantatie, of door medicijnen die de afweer lager maken;
- Neurologische en neuromusculaire ziekten (NNMD) zoals mensen met een spierziekte of anderen ziekte(n) aan het zenuwstelsel zoals Parkinson of ALS, mensen die een hersenbloeding of herseninfarct doormaakten, mensen met epilepsie of kinderen met psychomotorische aandoeningen (algehele ontwikkelingsachterstand);
- Zeer ernstig overgewicht (BMI ≥ 40);
- Dementie;
- Een cochleair implantaat;
- Een verstandelijke beperking;
- Die 22 weken of meer zwanger zijn tussen oktober en 31 december;
- Een leeftijd vanaf 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken (bijvoorbeeld bij chronische darmaandoeningen).^[4]

In Nederland krijgen patiënten die extra risico lopen om ernstig ziek te worden een uitnodiging voor de gratis grieprik van hun huisarts. Personen die tot één van de risicogroepen behoort en in een instelling wonen (bijvoorbeeld een verpleeghuis) ontvangen de grieprik van een zorgverlener in die instelling.^[4] Bij de keus van de standaardbehandeling is daarom uitgegaan van de *NHG-Behandelrichtlijn Influenza* (versie 1.1, juni 2022) van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)^[2] en van de *NVVA Richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingstehuizen* (2004) van de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen (NVVA, inmiddels

Verenso))^[5] inclusief de *Addendum richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen* (2022) van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) en de Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde (Verenso)^[6]. Daarnaast beschrijft het Zorginstituut de aanbevelingen uit de FMS-Richtlijn *Behandeling influenza* (2021)^[7] die gaan over de behandeling van poliklinische patiënten. De behandeling van opgenomen patiënten betreft een andere doelgroep en wordt in dit rapport buiten beschouwing gelaten.

NHG-Behandelrichtlijn Influenza^[2]

Het NHG beveelt behandeling met antivirale middelen niet aan bij patiënten met (een vermoeden van) influenza, omdat:

- Het onzeker is of antivirale middelen de kans op sterfte, ziekenhuisopname en complicaties verminderen;
- Er bijwerkingen kunnen optreden (voornamelijk misselijkheid en braken);
- Er resistentie kan ontstaan;
- Deze middelen kosten met zich meebrengen en deze kosten niet worden vergoed (anno 2022).^[2]

Alleen bij een kleine groep patiënten met een zeer hoog risico op ernstig beloop van influenza (zie sectie 1.2.2 *Symptomen en ernst*, laatste alinea) kan oseltamivir overwogen worden. Dit omvat slechts een klein deel van de groep patiënten die in aanloop naar het griepseizoen een indicatie voor een vaccinatie hebben. Hier is geen bewijs voor, maar de werkgroep schat in dat oseltamivir bij deze groep patiënten mogelijk wel effect zou kunnen hebben, omdat het risico op complicaties bij deze groep groter is (consensusaanbeveling). De behandeling dient direct en binnen 48 uur na start van de symptomen gestart te worden. Bij een negatieve PCR dient de behandeling te worden gestopt.^[2]

(Addendum) richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingstehuizen^[5, 6]

Bij griep wordt vooral symptomatische behandeling toegepast.^[5] Overweeg bij patiënten waarbij een gecompliceerd beloop van de influenza infectie wordt verwacht behandeling met een neuraminidaseremmer indien kan worden gestart binnen 48 uur na het begin van de klachten. Op dit moment is daarvoor oseltamivir als oraal medicament beschikbaar.^[6]

FMS-Richtlijn Behandeling Influenza^[7]

Bespreek met poliklinische patiënten uit de risicogroepen, of poliklinische patiënten die ernstiger ziek zijn, en die zich binnen 48 uur na de start van de symptomen van een influenza-achtig ziektebeeld melden, dat behandeling met antivirale therapie een verkorting van de ziekteduur met ongeveer een dag en een mogelijke verlaging van de kans op complicaties kan betekenen. Patiënten uit een risicogroep zijn:

- Ouderen ≥ 60 jaar;
- Zwangeren;
- Kinderen < 2 jaar in het bijzonder zuigelingen;
- Volwassenen en kinderen met een chronische ziekte;
- Volwassenen en kinderen met verminderde afweer en/of gebruik van immunosuppressiva.

Bij kinderen is de aanbeveling geen antivirale behandeling van influenza te adviseren vanwege te lage bewijskracht voor effectiviteit, tenzij ze onderdeel zijn van een risicogroep. De richtlijn stelt dat deze aanbevelingen niet zijn gestoeld op degelijk wetenschappelijk bewijs.^[7]

Vergelijkende behandeling

Vergoeding van baloxavir marboxil wordt aangevraagd voor de behandeling van

ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie. In de huisartsenpraktijk wordt alleen bij een kleine groep patiënten met een *zeer* hoog risico op ernstig beloop oseltamivir overwogen (zie sectie 1.2.2 *Symptomen en ernst*, laatste alinea). Dit omvat slechts een klein deel van de groep patiënten die in aanloop naar het griepseizoen een indicatie voor een vaccinatie hebben.^[2] In verpleeghuizen en verzorgingstehuizen wordt eveneens vooral symptomatische behandeling toegepast. Alleen bij patiënten waarbij een gecompliceerd beloop van de influenza infectie wordt verwacht, wordt behandeling met oseltamivir overwogen.^[5, 6] De FMS-richtlijn adviseert om bij poliklinische patiënten uit risicogroepen antivirale therapie te overwegen.^[7] Ondanks dat oseltamivir geen plaats heeft in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem en ondanks dat de aanbevelingen van het NHG, Verenso en de FMS niet zijn gestoeld op wetenschappelijk bewijs, concludeert het Zorginstituut dat zowel gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) als oseltamivir vergelijkende behandelingen van baloxavir marboxil zijn.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van baloxavir marboxil (Xofluza®) voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij (zeer hoog risico) patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie vergeleken met placebo?

2.1.1 PICO

Tabel 2: PICO

Patiëntenpopulatie	<ol style="list-style-type: none">1. Patiënten van 12 jaar en ouder met ongecompliceerde influenza die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie.2. Zeer hoog risico patiënten van 12 jaar en ouder met ongecompliceerde influenza die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie.
Interventie	1 en 2. Baloxavir marboxil (Xofluza®)
Controle-interventie	<ol style="list-style-type: none">1. Gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica)2. Oseltamivir
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Overleving• Ziekenhuisopname• Complicaties (pneumonie, myocarditis en pericarditis)• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Over het algemeen daalt, bij niet-hoog risicopatiënten, de koorts na 2-6 dagen. Volledig herstel van de overige klachten (meestal moeheid) treedt op binnen 1-3 weken. ^[2] De mediane ziekteduur – gebaseerd op tijd tot verlichting van symptomen – in hoog risico patiënten is 102,8 uur (4,25 dagen). ^[8] Daarmee is een follow-up duur van 3 weken voldoende om de gunstige effecten van baloxavir marboxil aan te tonen. Om de lange-termijn ongunstige effecten van baloxavir marboxil aan te tonen is een follow-up duur van minimaal een jaar gewenst.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimaal passende studieopzet een gerandomiseerd vergelijkende onderzoek is. Blindering van de patiënt en behandelaar zijn mogelijk. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een onafhankelijke effectbeoordelaar.

* Het NHG adviseert in zijn NHG-Behandelrichtlijn Influenza oseltamivir alleen bij zeer hoog risicopatiënten te overwegen. Tot de groep met een zeer hoog risico op een ernstig beloop behoren in elk geval: 1) patiënten met een ernstig verminderde afweer, bijvoorbeeld als gevolg van recente chemotherapie of een ernstige afweerstoornis, die onder behandeling zijn van een medisch specialist; 2) Patiënten met ernstig lever- of nierfalen of ernstige cardiale of pulmonale aandoeningen, die ondanks medicatie een grote kans hebben op decompensatie; 3) kwetsbare ouderen.^[2]

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is overleving.

Klinische relevantiegrens: Het NHG noemt een absoluut risicoverschil >1% een

klinisch relevant effect.^[2] Het Zorginstituut gaat in zijn beoordelingen uit van het relatieve effect en hanteert bij een relatief risico de *default* grenswaarden 0,75 en 1,25.

Ziekenhuisopname

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames.

Klinische relevantiegrens: Het NHG noemt een absoluut risicoverschil >1% een klinisch relevant effect.^[2] Het Zorginstituut gaat in zijn beoordelingen uit van het relatieve effect en hanteert bij een relatief risico de *default* grenswaarden 0,75 en 1,25.

Complicaties

In zeldzame gevallen, meestal bij risicogroepen, kan een infectie met het influenzavirus ernstige complicaties veroorzaken die tot ziekenhuisopname en/of sterfte kunnen leiden.^[2] Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is daarom een vermindering van het aantal complicaties. In de NHG-Behandelrichtlijn *Influenza* zijn complicaties gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis.^[2]

Klinische relevantiegrens: Het NHG noemt een relatief risico <0,80 een klinisch relevant effect.^[2] Het Zorginstituut hanteert bij een relatief risico de *default* grenswaarden 0,75 en 1,25.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij baloxavir marboxil en de vergelijkende behandelingen.

Klinische relevantiegrens: Het Zorginstituut hanteert bij een relatief risico de *default* grenswaarden 0,75 en 1,25.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Klinische relevantiegrens: Het Zorginstituut hanteert bij een relatief risico de *default* grenswaarden 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over baloxavir marboxil en placebo voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)^[1] van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)^[9] van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo en/of

oseltamivir bij patiënten van 12 jaar en ouder met ongecompliceerde influenza die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie;

2. Engelstalige artikelen.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

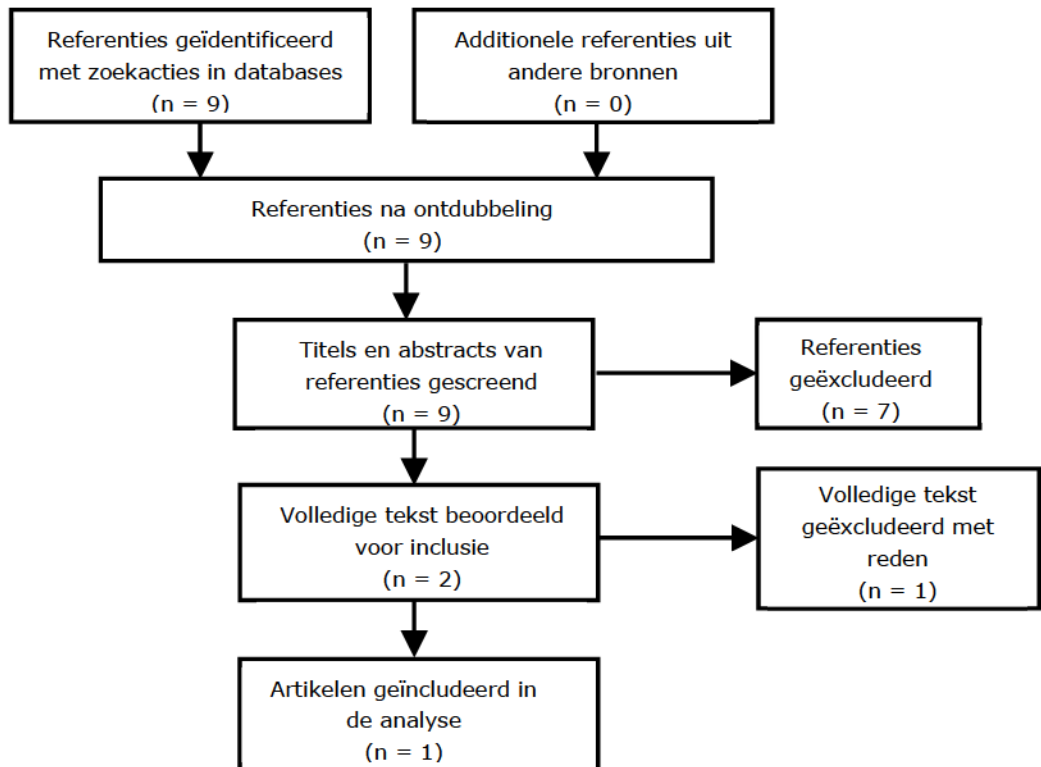
1. Congresbijdragen;

2. Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 9 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Capstone 2 (1602T0832)^[8, 1]

Capstone 2 was een gerandomiseerd, dubbelblind, *double-dummy*, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij volwassen en adolescentie patiënten (≥ 12 jaar) met ongecompliceerde influenza die ten minste één predisponerende gastheerfactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties (astma of chronisch longziekte, endocriene aandoening (inclusief diabetes mellitus), bewoners in verpleegtehuizen, gecompromitteerd immuunsysteem, neurologische (ontwikkelings)stoornissen, leeftijd ≥ 65 jaar, hartziekte, metabole aandoening, morbide obesitas [body mass index ≥ 40 kg/m²], bloedaandoeningen). Patiënten werden gerandomiseerd naar een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil (patiënten die 40 tot 80 kg wogen kregen 40 mg en patiënten die ≥ 80 kg wogen kregen 80 mg), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen of placebo. Patiënten werden gestratificeerd voor vier factoren: baseline symptoomscore (≤ 14 of ≥ 15), al bestaande en verslechterde

symptomen (ja of nee), regio (Azië, Noor-Amerika/Europa of Zuidelijk halfrond) en lichaamsgewicht (<80 kg of ≥80 kg). Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen. De start van symptomen was gedefinieerd als tijd tot eerste verhoging van lichaamstemperatuur (tenminste 1°C hoger dan normaal) en tijd wanneer de patiënt tenminste één systemisch of respiratoir symptoom ervaarde). Als salvagetherapie was paracetamol ter verlichting van koorts en pijn toegestaan (3000 mg/dag of minder). Het doel van de studie is om superioriteit ten opzichte van gebruikelijke zorg aan te tonen en non-inferioriteit ten opzichte van oseltamivir.

Van de in totaal 2184 patiënten waren 59 patiënten 12 tot 18 jaar, 446 patiënten waren 65 tot 75 jaar, 142 patiënten waren 75 tot 85 jaar en 14 patiënten waren ≥85 jaar. De belangrijkste influenzavirussen in dit onderzoek waren het A/H3-subtype (46,9% tot 48,8%) en influenza B (38,3% tot 43,5%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van de influenzasympptomen (hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillinen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTIS). Een secundair klinisch eindpunt was onder andere het aantal influenza-geassocieerde complicaties, gedefinieerd als sinusitis, otitis media, bronchitis, radiologisch bevestigde pneumonie en ziekenhuisopname.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de *evidence* zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de *evidence* is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

3.3.1 *Baloxavir marboxil vs. gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica)*

Overleving

In de baloxavir marboxil-behandelarm (0/388) en in de placebo-behandelarm (0/386) overleden geen patiënten.^[8] Het relatieve risico is 0,99 (95%-BI:0,02–50,01; statistisch niet significant).

Gradeconclusie: Baloxavir marboxil vermindert het risico op sterfte niet. Het effect van baloxavir marboxil op de kans op sterfte ten opzichte van gebruikelijke zorg is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*).

Ziekenhuisopname

De incidentie ziekenhuisopnames in de baloxavir marboxil-groep was 3/388 (<1%) en in de placebogroep 5/386 (1,3%).^[8] Het relatieve risico is 0,60 (95%-BI:0,14–2,48; statistisch niet significant)

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op ziekenhuisopname

ten opzichte van gebruikelijke zorg is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*).

Complicaties (pneumonie, myocarditis en pericarditis)

Influenza-geassocieerde complicaties traden op bij 11 van de 388 patiënten (2,8%) in de baloxavirgroep vergeleken met 40 van de 386 patiënten (10,4%) in de placebogroep.^[8] Het relatieve risico is 0,27 (95%-BI:0,14-0,53; $p < 0,0001$). In **Tabel 3** is per behandelarm te zien wat in CAPSTONE-2 de incidenties van de verschillende influenza-gerelateerde complicaties waren.

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op klinisch relevante complicaties ten opzichte van gebruikelijke zorg is zeer onzeker vanwege risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*).

3.3.2 *Baloxavir marboxil vs. oseltamivir*

Overleving

In de baloxavir marboxil-behandelarm overleden geen patiënten (0/388). In de oseltamivir-behandelarm overleed 1 van de 389 patiënten op dag 38 als gevolg van pneumonie die ontstond op studiedag 12 (<1%).^[8] Het relatieve risico is 0,33 (95%-BI:0,01-8,18; statistisch niet significant).

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op sterfte ten opzichte van oseltamivir is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege risico op bias, indirect en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*).

Ziekenhuisopname

De incidentie ziekenhuisopnames in de baloxavir marboxil-groep was 3/388 (<1%) en in de oseltamivir-groep 4/389 (<1%).^[8] Het relatieve risico is 0,75 (95%-BI:0,17-3,34; statistisch niet significant).

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op ziekenhuisopname ten opzichte van oseltamivir is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*).

Complicaties (pneumonie, myocarditis en pericarditis)

Influenzageassocieerde complicaties traden op bij 11 van de 388 patiënten (2,8%) in de baloxavir marboxil-groep vergeleken met 18 van de 389 patiënten (4,6%) in de oseltamivir-groep.^[8] Het relatieve risico is 0,61 (95%-BI:0,29-1,28; $p = 0,1925$). In **Tabel 3** is per behandelarm te zien wat in CAPSTONE-2 de incidenties van de verschillende influenza-gerelateerde complicaties waren.

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op klinisch relevante complicaties ten opzichte van oseltamivir is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*).

Tabel 3: Incidenties van influenza-gerelateerde complicaties per behandelarm van de CAPSTONE-2 studie

		S-033188 N = 388	Placebo N = 386	Oseltamivir N = 389
Patients with any complications	Proportion	2.8% (11/388)	10.4% (40/386)	4.6% (18/389)
	95% CI (%)	1.4, 5.0	7.5, 13.8	2.8, 7.2
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	<.0001	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.2558	---	---
Death	Proportion	0.0% (0/388)	0.0% (0/386)	0.3% (1/389)
	95% CI (%)	0.0, 0.9	0.0, 1.0	0.0, 1.4
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	---	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	1.0000	---	---
Hospitalization	Proportion	0.8% (3/388)	1.3% (5/386)	1.0% (4/389)
	95% CI (%)	0.2, 2.2	0.4, 3.0	0.3, 2.6
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	0.5047	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	1.0000	---	---
Sinusitis	Proportion	0.3% (1/388)	2.1% (8/386)	0.5% (2/389)
	95% CI (%)	0.0, 1.4	0.9, 4.0	0.1, 1.8
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	0.0205	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	1.0000	---	---
Otitis media	Proportion	0.0% (0/388)	0.8% (3/386)	0.3% (1/389)
	95% CI (%)	0.0, 0.9	0.2, 2.3	0.0, 1.4
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	0.1235	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	1.0000	---	---
Bronchitis	Proportion	1.8% (7/388)	6.0% (23/386)	2.3% (9/389)
	95% CI (%)	0.7, 3.7	3.8, 8.8	1.1, 4.3
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	0.0027	---	---
	- P-value (vs Oseltamivir)	0.8016	---	---
Pneumonia	Proportion	0.0% (0/388)	0.8% (3/386)	0.5% (2/389)
	95% CI (%)	0.0, 0.9	0.2, 2.3	0.1, 1.8
	Fisher's exact test			
	- P-value (vs Placebo)	0.1235	---	---

3.3.3 Overige overwegingen

In CAPSTONE-2 is baloxavir marboxil direct vergeleken met placebo en oseltamivir, allen toegevoegd aan best ondersteunende zorg (paracetamol, antibiotica). De studie toont aan dat bij patiënten met ongecompliceerde griep met een hoog risico op complicaties de symptomen na gemiddeld 73 uur afnamen bij patiënten die baloxavir marboxil innamen, vergeleken met 81 en 102 uur bij patiënten die respectievelijk oseltamivir en placebo innamen (primaire uitkomstmaat van CAPSTONE-2).^[8] Dat baloxavir marboxil de ziekteduur verkort was voor de EMA een reden om baloxavir marboxil te registreren.^[10] De cruciale uitkomstmaten in deze beoordeling zijn echter overleving, ziekenhuisopname en complicaties (gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis). Het Zorginstituut concludeert dat baloxavir marboxil in vergelijking met gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) en oseltamivir *niet* leidt tot minder sterfte, minder ziekenhuisopnames en minder complicaties. Hieronder lichten we dit toe.

Baloxavir marboxil en oseltamivir moeten volgens de labels binnen 48 uur na start

van de griepsymptomen worden toegediend.^[1, 11] Omdat influenza en influenza-achtige aandoeningen op klinische gronden moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn, kan dit leiden tot veel onnodig gebruik. In tegenstelling tot eerdere studies met neuraminidase remmers was een sneltest geen inclusiecriteria voor deelname aan CAPSTONE-2.^[9] In CAPSTONE-2 bleek slechts ~55% van de studiepoulatie daadwerkelijk een influenza-infectie te hebben. Patiënten die uiteindelijk geen influenza bleken te hebben (45,3%) werden niet meegenomen in de *modified intention- to- treat* (mITT) analyses.^[8] De effecten van baloxavir marboxil zullen in de klinische praktijk daarom ongunstiger uitvallen. De NHG-Behandelrichtlijn Influenza adviseert, als er al gestart wordt met oseltamivir, bij voorkeur aanvullend onderzoek te verrichten, zodat de behandeling direct gestaakt kan worden bij een negatieve uitslag.^[2] De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie geeft aan dat sneldiagnostiek beschikbaar is waarmee binnen 48 uur na het ontstaan van de eerste klachten de diagnose te stellen is voor patiënten die in aanmerking komen voor eventuele antivirale therapie.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie. Een deel van de patiënten die in aanmerking komt voor de jaarlijkse griepvaccinatie in Nederland is niet geïnccludeerd in CAPSTONE-2. Patiënten met een onbehandelde hiv-infectie of behandelde hiv-infectie met een CD-4 aantal <350 cellen/mm³ in de afgelopen maanden, patiënten met immunosuppressie na orgaan- of beenmergtransplantatie, patiënten met leverfunctiestoornissen en/of matig en ernstig nierfalen en patiënten met kanker in de afgelopen 5 jaar (tenzij niet melanome huidkanker) werden geëxcludeerd (een deel van de *zeer hoog* risico patiënten).^[8] Ook waren niet alle hoog risicogroepen beschikbaar voor inclusie. Patiënten met een ernstige cardiale aandoening en kwetsbare ouderen – eveneens *zeer hoog* risicopatiënten – werden wel geïnccludeerd. Dat niet alle *zeer hoog* risicopatiënten zijn geïnccludeerd maakt vooral de vergelijking met oseltamivir onzeker, aangezien het NHG adviseert oseltamivir alleen te overwegen bij patiënten met een *zeer hoog* risico op complicaties (zie sectie 1.2.2 *Symptomen en ernst*; consensusaanbeveling).^[2] Dit omvat slechts een klein deel van de groep patiënten die in aanloop naar het griepseizoen een indicatie voor een vaccinatie hebben en betreft onder andere de groep patiënten die niet zijn geïnccludeerd in CAPSTONE-2.

Griepvaccinatie is de eerste keus behandeling om sterfte, ziekenhuisopname en complicaties bij risicopatiënten te voorkomen.^[2, 5, 6, 3, 4] De vaccineffectiviteit – een percentage dat uitdrukt in hoeverre het risico op griep door vaccinatie afneemt – varieert per griepseizoen en is afhankelijk van verschillende factoren. Binnen de groep mensen die een indicatie hebben voor de jaarlijkse griepvaccinatie was de vaccineffectiviteit in de afgelopen jaren gemiddeld 40% gemeten na vaccinatie met het trivalente griepvaccin. De verwachting is dat het quadrivalente griepvaccin dat vier verschillende griepvirussen bevat (sinds 2019 in Nederland in gebruik), beter beschermt.^[12] In 2020 liet 57,3% van de Nederlanders die in aanmerking kwam voor de griepvaccinatie zich vaccineren.^[13] In CAPSTONE-2 was 25% van de studiepoulatie gevaccineerd.^[8] Dit betekent dat patiënten in CAPSTONE-2 minder optimaal behandeld zijn dan de Nederlandse hoog risico populatie. Omdat onduidelijk is of en hoe een griepvaccinatie de effectiviteit van baloxavir marboxil op overleving, ziekenhuisopname en complicaties (gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis) beïnvloedt, geeft dit onzekerheid over de effectiviteit van baloxavir marboxil in de Nederlandse klinische praktijk.

Na gebruik van baloxavir marboxil traden klinisch relevant minder complicaties op dan na gebruik van placebo (HR=0,27; 95%-BI:0,14 – 0,53; $p=0,0001$).^[8] In CAPSTONE-2 waren influenza-geassocieerde complicaties gedefinieerd als sinusitis,

bronchitis, otitis media, radiologisch bevestigde pneumonie, ziekenhuisopname en dood.^[8] Het gevonden effect werd gedreven door minder sinusitis of bronchitis met geen belangrijke verschillen in dood, ziekenhuisopname, otitis media of pneumonie.^[9] Zowel een virale als een bacteriële acute rhinosinusitis geneest vrijwel altijd vanzelf en complicaties zijn zeer zeldzaam. De behandeling van ongecompliceerde acute rhinosinusitis is gericht op symptoomverlichting en bestaat uit pijnbestrijding, nasale toediening van een zoutoplossing en/of decongestiva, en desgewenst stomen.^[14] Ook acuut hoesten veroorzaakt door een ongecompliceerde luchtweginfectie zoals bronchitis gaat bij het merendeel van de patiënten vanzelf over, zonder specifieke behandeling van de onderliggende aandoening.^[15] Sinusitis en bronchitis zijn minder ernstig dan de complicaties die in dit farmacotherapeutisch rapport zijn gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat, namelijk pneumonie, myocarditis en pericarditis. In de registratiestudie is niet aangetoond dat baloxavir marboxil het risico op deze complicaties vermindert.

Daarnaast is er een risico van snel optredende resistentie. In de CAPSTONE-1 fase 3 studie trad bij 9,7% van de patiënten die werden behandeld met baloxavir marboxil resistentie op. Dit werd soms geassocieerd met een toename van de virusconcentratie (*viral load*) en mogelijk verlenging van de symptomen.^[16]

Tot slot zijn de gevonden effecten van baloxavir marboxil onzeker omdat de 95%-betrouwbaarheidsintervallen zeer breed zijn en beide klinische relevantiegrenzen overschrijden (behalve bij complicaties baloxavir marboxil vs. placebo).

3.4 Ongunstige effecten

Baloxavir marboxil^[1]

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na het op de markt komen en omvatten meldingen van anafylaxie/anafylactische reacties en minder ernstige vormen van overgevoeligheidsreacties, waaronder urticaria en angio-oedeem. Van deze ongunstige effecten werd alleen urticaria waargenomen in klinische onderzoeken, met een geschatte frequentie van 'soms' ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Het veiligheidsprofiel bij 109 adolescente patiënten (12 tot 18 jaar) was vergelijkbaar met dat bij volwassen patiënten.^[1] Een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de ongunstige effecten die bij meer dan 1% van de patiënten optrad is weergegeven in **tabel 4**.

Osetamivir^[11]

Bij volwassenen/adolescenten waren de meeste gemelde ongunstige effecten misselijkheid en braken. Het merendeel van deze ongunstige effecten was gemeld als eenmalig voorval op ofwel de eerste ofwel de tweede behandeldag en verdween vanzelf binnen 1-2 dagen. Bij kinderen was het meest gemelde ongunstige effect braken. Deze ongunstige effecten hebben bij de meerderheid van de patiënten niet geleid tot het staken van de behandeling met osetamivir.^[11]

De volgende ernstige ongunstige effecten zijn zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) gemeld sinds het op de markt brengen van osetamivir: anafylactische en anafylactoïde reacties, leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht), angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, gastro-intestinale bloeding en neuropsychiatrische aandoeningen.^[11] Een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de ongunstige effecten die bij meer dan 1% van de patiënten optrad is weergegeven in **tabel 4**.

3.4.1 *Baloxavir marboxil vs. gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica)*

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de baloxavir marboxilgroep traden geen ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten op (0/730). In de placebogroep kregen 2 van de 727 patiënten te maken met een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect (<1%). De ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten in de placebogroep betroffen hypertensie en misselijkheid.^[8] Het relatieve risico is 0,20 (95%-BI:0,01-4,14; statistisch niet significant).

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van gebruikelijke zorg is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.4.3 *Overige overwegingen*).

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de baloxavir marboxil-behandelarm stakten 5 van de 730 patiënten (1%) de behandeling vanwege ongunstige effecten. In de placebogroep stakten 5 van de 727 patiënten (1%) de behandeling vanwege een ongunstig effect.^[8] Het relatieve risico is 1,00 (95%-BI:0,29-3,4; niet statistisch significant).

Gradeconclusie: Het is onduidelijk of baloxavir marboxil resulteert in een klinisch relevant effect op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Het effect is onzeker vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.4.3 *Overige overwegingen*).

3.4.2 *Baloxavir marboxil vs. oseltamivir*

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de baloxavir marboxil-groep traden geen ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten op (0/730). In de oseltamivirgroep kregen 2 van de 721 patiënten te maken met een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect (<1%). Het ernstige interventiegerelateerd ongunstige effect in de oseltamivir-behandelarm betrof in beide gevallen verhoogde transaminase.^[8] Het relatieve risico is 0,20 (0,01-4,11; statistisch niet significant).

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van oseltamivir is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.4.3 *Overige overwegingen*).

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de baloxavir marboxil-behandelarm stakten 5 van de 730 patiënten (1%) de behandeling vanwege ongunstige effecten. In de oseltamivir-groep stakten 4 van de 721 patiënten (1%) de behandeling vanwege een ongunstig effect.^[8] Het relatieve risico is 1,23 (95%-BI:0,33-4,58; niet statistisch significant).

Gradeconclusie: Het effect van baloxavir marboxil op de kans op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten ten opzichte van oseltamivir is zeer onzeker. Het effect is zeer onzeker vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid (zie sectie 3.4.3 *Overige overwegingen*).

Tabel 4: Ongunstige effecten van Baloxavir marboxil vergeleken met oseltamivir bij patiënten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie

	baloxavir marboxil ^[1]	oseltamivir ^[11]
meest frequent ($\geq 1/100$)		
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Bronchitis, herspes simplex, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfecties, sinusitis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn, insomnie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Hoest, zere keel, rinorroe
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>		Misselijkheid, braken, buikpijn, dyspepsie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Pijn, duizeligheid, vermoeidheid, pyrexie, pijn in de ledematen
ernstig	Anafylaxie, anafylactische reacties, overgevoeligheid, Angio-oedeem	Anafylactische en anafylactoïde reacties, leveraandoeningen, angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, gastro-intestinale bloeding en neuro-psychiatrische aandoeningen

3.4.3

Overige overwegingen

Geen enkel ongunstig effect werd >5% gerapporteerd in elke behandelgroep. De meeste ongunstige effecten waren graad 1-2 en losten op.^[9]

Het Zorginstituut concludeert dat het risico op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten van baloxavir marboxil ten opzichte van gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) en oseltamivir (zeer) onzeker is. Echter, aangezien de incidenties in de drie behandelgroepen zeer laag zijn (<1%) verwacht het Zorginstituut niet dat er een klinisch relevant verschil in interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten bestaat. Bovendien zijn er volgens de EMA geen belangrijke geïdentificeerde of potentiële risico's bij gebruik van baloxavir marboxil.^[9]

3.5

Ervaring

Sinds maart 2018 zijn wereldwijd bijna 6 miljoen patiënten behandeld met baloxavir marboxil in de postmarketing setting (5.653.250 in Japan, 240.266 in de Verenigde Staten en 9.186 in andere landen in de wereld).^[9]

De ervaring met Baloxavir marboxil en oseltamivir is weergegeven in **tabel 5**.

Tabel 5: Ervaring met baloxavir marboxil vergeleken met oseltamivir

	baloxavir marboxil ^[1]	Oseltamivir ^[11]
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	2021 (Europa)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	2018 (Japan)	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		2002

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1, 11] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Baloxavir marboxil en oseltamivir kennen beiden geen specifieke contra-indicaties.^[1, 11]

Specifieke groepen

Bij volwassenen en adolescenten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie wordt een verlaagde dosering van oseltamivir aanbevolen.^[11] Bij gebruik van baloxavir marboxil is bij patiënten met een verminderde nierfunctie een dosisaanpassing niet nodig.^[1]

Bij immuungecompromitteerde patiënten is de aanbevolen duur van de oseltamivirbehandeling 10 in plaats van 5 dagen.^[11] De behandelduur of dosering is bij gebruik van baloxavir marboxil niet anders bij immuungecompromitteerde patiënten.^[1]

Vanwege een beperkte hoeveelheid gegevens heeft het uit voorzorg de voorkeur om baloxavir marboxil te vermijden tijdens de zwangerschap.^[1] Het gebruik van oseltamivir is indien nodig en na afweging van de beschikbare informatie over de veiligheid en de voordelen en de pathogeniciteit van de circulerende influenzastam, te overwegen tijdens de zwangerschap.^[11]

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met baloxavir marboxil moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen.^[1] Toediening van oseltamivir kan worden overwogen als er duidelijke potentiële voordelen zijn voor moeders die borstvoeding geven.^[11]

Interacties

Middelen die polyvalente kationen bevatten – zoals laxeermiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten – kunnen de plasmaconcentraties van baloxavir verlagen.^[1]

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van oseltamivir aan patiënten wanneer middelen worden ingenomen met een smalle therapeutische breedte en die tegelijkertijd met oseltamivir worden uitgescheiden via renale tubulaire secretie (b.v. chloorpropamide, methotrexaat, fenylbutazon).^[11]

Waarschuwingen en voorzorgen

Patiënten die oseltamivir toegediend krijgen, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op gedragsveranderingen. De voordelen en risico's van het voorzetten van de behandeling dienen per patiënten zorgvuldig te worden beoordeeld.^[11]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Baloxavir marboxil is weergegeven in **tabel 6**.

Tabel 6: Gebruiksgemak van baloxavir marboxil vergeleken met oseltamivir

	<i>baloxavir marboxil</i> ^[1]	<i>Oseltamivir</i> ^[11]
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	<80 kg: Een enkelvoudige dosis van 40 mg 1 x 40 mg tablet OF 2 x 20 mg tabletten ≥80 kg: Een enkelvoudige dosis van 80 mg 1 x 80 mg tablet OF 2 x 40 mg tabletten	>40 kg: 75 mg tweemaal daags voor 5 dagen Immuungecompromitteerde patiënten >40 kg: 75 mg tweemaal daags voor 10 dagen

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Influenza is bij gezonde personen over het algemeen een onschuldige aandoening, waarbij gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) meestal voldoende is. Bij patiënten die behoren tot een risicogroep kunnen ten gevolge van influenza belangrijke complicaties optreden. Vaccinatie is bij deze patiënten aangewezen. Verder zijn er voor de behandeling van influenza antivirale middelen beschikbaar, met als belangrijkste de neuraminidaseremmer oseltamivir. De toepassing van dit antivirale middel is echter beperkt tot zeer specifieke situaties en met voorbehoud van beperkte *evidence*.^[17]

In het verleden oordeelde het Zorginstituut (toentertijd College voor Zorgverzekeringen) dat oseltamivir geen duidelijke meerwaarde heeft boven een symptomatische behandeling van influenza en de jaarlijkse griepvaccinatie. Oseltamivir is *niet* in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem opgenomen. Dit betekent dat patiënten die dit middel willen gebruiken dit zelf moeten betalen.

In dit farmacotherapeutisch rapport concludeert het Zorginstituut dat een klinisch relevant effect van baloxavir marboxil ten opzichte van gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) en oseltamivir op de cruciale uitkomstmaten overleving, ziekenhuisopname en complicaties (gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis) niet is aangetoond (zie sectie 3.3.3 *Overige overwegingen*). Er is sprake van risico op bias, indirect bewijs en onzekerheid. De complicaties die met baloxavir marboxil voorkomen werden waren mild (sinusitis en bronchitis). Het NHG stelt eveneens dat het onduidelijk is of het gebruik van antivirale middelen (oseltamivir, baloxavir marboxil) veilig is en een klinisch relevant effect laat zien bij patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld in de huisartsenpraktijk, met of zonder bevestigde infectie met influenzavirus. Het NHG adviseert om alleen bij een kleine groep patiënten met een *zeer* hoog risico op ernstig beloop van influenza oseltamivir te overwegen en merkt daarbij op dat dit een consensusaanbeveling betreft aangezien hier geen bewijs voor is. Het NHG spreekt de voorkeur uit voor oseltamivir boven baloxavir marboxil vanwege de grotere ervaring met dit middel. Oseltamivir is langer op de markt (over de lange termijn veiligheid van baloxavir marboxil is nog weinig bekend), de kosten zijn lager en het geeft mogelijk minder resistentieontwikkeling.^[2] Ook in de *FMS-Richtlijn Behandeling Influenza (2021)* staat dat het advies om oseltamivir te overwegen bij IC- en niet-IC-patiënten die zijn opgenomen in een ziekenhuis en die verdacht worden van influenza of die bewezen influenza hebben – een andere populatie dan in dit rapport beoordeeld – niet is gestoeld op degelijk wetenschappelijk bewijs.^[7]

Antivirale middelen dienen zo snel mogelijk na het begin van de klachten gestart te worden en het liefst alleen bij patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld bij wie influenzavirus is aangetoond, om overbehandeling te voorkomen. De haalbaarheid van vroegtijdig starten (bijna alle onderzoeken zijn gedaan binnen 48 uur na de eerste klachten) is een probleem, omdat patiënten regelmatig pas in een later stadium contact met de huisarts opnemen.^[2] *Ze*er hoog risicopatiënten zullen zich naar verwachting sneller melden bij de huisarts. Maar ook voor deze groep geldt dat het lastig is om *binnen 48 uur* na de eerste klachten het influenzavirus aan te tonen. In de klinische praktijk zal baloxavir marboxil daarom ook ingezet worden bij patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld die achteraf *geen* influenza blijken te hebben. Omdat in de registratiestudie de effectiviteit van baloxavir marboxil enkel

werd geanalyseerd bij patiënten die influenza bleken te hebben, zullen de effecten van baloxavir marboxil in de klinische praktijk ongunstiger uitvallen.

Resistentie tegen baloxavir ontstaat snel.^[16] Ook bij oseltamivir is resistentieontwikkeling een aandachtspunt. De ontwikkeling van oseltamivir-resistentie komt niet vaak voor. Het is onbekend in welke mate resistentie optreedt bij grootschaliger gebruik van deze antivirale middelen.^[2]

Het bijwerkingenprofiel van baloxavir marboxil is mild. De vaakst voorkomende ongunstige effecten zijn sinusitis en bronchitis. Zowel ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten als staken van de behandeling traden nauwelijks op (<1%). De lange termijn veiligheid is onbekend. Het veiligheidsprofiel van baloxavir marboxil lijkt niet klinisch relevant te verschillen van oseltamivir of gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica).

4.2

Eindconclusie

Baloxavir marboxil voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie. Bij de behandeling van influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie is geen duidelijke meerwaarde aangetoond van baloxavir marboxil boven de gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica). Baloxavir marboxil is onvoldoende onderzocht op zijn werkzaamheid en effectiviteit bij personen die behoren tot de zeer hoog risicogroep (net als oseltamivir).

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Influenza is bij gezonde personen over het algemeen een onschuldige aandoening, waarbij symptomatische behandeling meestal voldoende is. Bij patiënten die behoren tot een risicogroep kunnen ten gevolge van influenza belangrijke complicaties optreden. Vaccinatie is bij deze patiënten aangewezen. Verder zijn er voor de profylaxe en behandeling van influenza antivirale middelen beschikbaar, met als belangrijkste de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir. De toepassing van antivirale middelen is echter beperkt tot zeer specifieke situaties en met voorbehoud van beperkte 'evidence'.

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de behandeling of profylaxe van influenza.

5.2 Nieuw advies

Influenza is bij gezonde personen over het algemeen een onschuldige aandoening, waarbij symptomatische behandeling meestal voldoende is. Bij patiënten die behoren tot een risicogroep kunnen ten gevolge van influenza belangrijke complicaties optreden. Vaccinatie is bij deze patiënten aangewezen. Verder zijn er voor de profylaxe en behandeling van influenza antivirale middelen beschikbaar, met als belangrijkste de neuraminidaseremmer oseltamivir. De toepassing van antivirale middelen is echter beperkt tot zeer specifieke situaties en met voorbehoud van beperkte evidence.

Baloxavir en oseltamivir hebben geen duidelijke meerwaarde boven een symptomatische behandeling van influenza en de jaarlijkse griepvaccinatie. Overweeg gebruik van deze middelen bij patiënten met een groot risico op complicaties, die niet gevaccineerd zijn of bij wie het vaccin onvoldoende werkzaam is (bv. als blijkt dat het epidemische virus en de vaccinstam onvoldoende verwant zijn). Eerste keus in de behandeling is oseltamivir vanwege de grotere ervaring met dit middel, de lagere kosten en mogelijk geeft het minder resistentieontwikkeling. Alleen bij hoge uitzondering kan oseltamivir worden ingezet als pre- of postexpositieprofylaxe van influenza. Voor baloxavir marboxil is geen advies vastgesteld over de plaats in de profylaxe van influenza. Voor de infusievloeistof van zanamivir is geen advies vastgesteld over de plaats in de behandeling van influenza.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2022 met de volgende zoektermen:

("baloxavir" AND "marboxil") OR "Xofluza") AND ("oseltamivir") AND ("influenza" AND "treatment")

Filters: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review, English*

De search leverde 9 *hits* op, waarvan 2 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria.

- Ison *et al.* (2020): CAPSTONE-2^[8];
- Taieb *et al.* (2021): Bayesiaanse netwerk meta-analyse baloxavir marboxil vs. oseltamivir en andere neuraminidaseremmers^[18].

In de meta-analyse van Taieb *et al.* (2021) werd CAPSTONE-2 geïnccludeerd waarin behandelarmen met baloxavir marboxil, oseltamivir en placebo zijn opgenomen. Hoog-risico patiënten met bevestigde influenza werden geïnccludeerd. Daarnaast is in de meta-analyse een oseltamivir studie geïnccludeerd met 284 patiënten met influenza-achtige ziekte (niet bevestigde influenza zoals in CAPSTONE-2). Omdat deze NMA daarmee geen extra informatie geeft over de relatieve effectiviteit van baloxavir marboxil ten opzichte van oseltamivir, excluseren we deze NMA. In de publicatie van Ison *et al.* is de opzet van de CAPSTONE-2 studie gedetailleerder uitgewerkt.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Ison <i>et al.</i> , 2020 ^[9]	Multicenter, gerandomiseerde, oseltamivir- en placebo-gecontroleerde, dubbel-dummy, dubbelblinde fase 3 studie [mITT]	N=2184 mITT=1163	Ambulante patiënten van 12 jaar en ouder met een vermoedelijk influenza A of influenza B virusinfectie: met een hoog risico op het ontwikkelen van influenza-geassocieerde complicaties, volgens de <i>US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> criteria. Een aantal patiënten met een verhoogd risico werden geexcludeerd (zwanger, borstvoeding, patiënten met leverimpairment, patiënten met kanker in de afgelopen 5 jaar (tenzij non-melanoma skin cancer), patiënten met onbehandelde hiv, of een CD4-aantal <350 cellen/ μ L in de afgelopen 6 maanden, patiënten die afweer verlagende middelen gebruiken voor orgaan of beenmergtransplantatie, en patiënten die tenminste 20 mg prednisolon gebruiken. Patiënten met ernstige influenza waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is en patiënten met een allergie voor oseltamivir werden ook geëxcludeerd.	Baloxavir marboxil Eenmalig 40 mg voor patiënten <80 kg of eenmalig 80 mg voor patiënten \geq 80 kg n=730 mITT: n=388 Oseltamivir 75 mg tweemaal daags voor 5 dagen n=729 mITT: n=389 Placebo n=725 mITT: n=386	Primair eindpunt Tijd tot verbetering van influenzasymptomen (TTIIS), gedefinieerd als tijd van start van de behandeling tot patiënt-gerapporteerde verbetering in alle zeven influenza-geassocieerde symptomen. Secundaire eindpunten (o.a.) Aantal influenza-geassocieerde complicaties bepaald door de onderzoeker en gedefinieerd als het percentage patiënten dat na start van de studiemedicatie een influenza-gerelateerde complicatie als ongunstig effect ervaarde (ziekenhuisopname, dood, sinusitis, otitis media, bronchitis en radiologisch-bevestigde pneumonie). Veiligheid

mITT: *modified intention-to-treat* populatie. Dit zijn alle patiënten die tenminste één dosering van de studiemedicatie ontvingen en RT-PCR-bevestigde influenza virus infectie hadden. Veiligheid werd bepaald in alle patiënten die tenminste één dosis studiemedicatie hadden gehad.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Taieb (2021) ^[18]	In deze meta-analyse werd CAPSTONE-2 ^[8] geïnccludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken baloxavir marboxil (Xofluza®)
EMA ^[9]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) baloxavir marboxil (Xofluza®)
NHG ^[2]	2022 (versie 1.1)	NHG-Behandelrichtlijn Influenza
NVVA ^[5]	2004	NVVA Richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingstehuizen
NVAVG en Verenso ^[6]	2022	Addendum richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen
FMS ^[7]	2021	FMS-Richtlijn Behandeling influenza

Bijlage 5: Baseline karakteristieken van patiënten in de CAPSTONE-2 studie (mITT populatie)

Variabele	Baloxavir marboxil (n=388)	Placebo (n=386)	Oseltamivir (n=389)
Leeftijd, jaren	52,3 (SD=16,8)	51,9 (SD=16,7)	51,1 (SD=17,0)
Maximum	84	86	89
Leeftijdsgroep			
• 12-19	19 (5%)	17 (4%)	22 (6%)
• 20-64	256 (66%)	266 (69%)	264 (68%)
• ≥65	113 (29%)	103 (27%)	103 (26%)
Gewicht, kg	77,7 (SD=21,6)	79,0 (SD=23,8)	79,5 (SD=23,4)
Maximaam	158,2	165,6	167,4
Gewichtsgroep			
• <80	239 (62%)	232 (60%)	233 (60%)
• ≥80	149 (38%)	154 (40%)	156 (40%)
Geslacht			
• Man	193 (50%)	180 (47%)	191 (49%)
• Vrouw	195 (50%)	206 (53%)	198 (51%)
Regio			
• Azië	159 (41%)	151 (39%)	152 (39%)
• Noord-Amerika of Europa	212 (55%)	216 (56%)	220 (57%)
• Zuidelijke halfrond*	17 (4%)	19 (5%)	17 (4%)
Roker			
• Ja	59 (15%)	58 (15%)	66 (17%)
• Nee	329 (85%)	328 (85%)	323 (83%)
Composite symptoom score	14,3 (SD=3,7)	14,4 (SD=3,6)	14,2 (SD=3,5)
• ≤14	188 (48%)	188 (49%)	201 (52%)
• ≥15	200 (52%)	198 (51%)	188 (48%)
Lichaamstemperatuur, °C	38,4 (SD=0,4)	38,4 (SD=0,4)	38,4 (SD=0,4)

Variabele	Baloxavir marboxil (n=388)	Placebo (n=386)	Oseltamivir (n=389)
<i>Tijd tot behandeling vanaf start symptomen, uur</i>			
• 0 tot ≤12	27 (7%)	42 (11%)	37 (10%)
• >12 tot ≤24	151 (39%)	150 (39%)	119 (31%)
• >24 tot ≤36	114 (29%)	120 (31%)	141 (36%)
• >36 tot ≤48	95 (24%)	74 (19%)	92 (24%)
<i>Influenzavaccinatie</i>			
• Ja	91 (23%)	99 (26%)	104 (27%)
• Nee	297 (77%)	287 (74%)	285 (73%)
<i>Influenzavirus subtype gebaseerd op RT-PCR</i>			
• A H1N1pdm	28 (7%)	17 (4%)	35 (9%)
• A H3N2	182 (47%)	185 (48%)	190 (49%)
• B	167 (43%)	168 (44%)	149 (38%)
• Gemengde infectie	4 (1%)	5 (1%)	5 (1%)
• Anders (subtype influenza A niet geïdentificeerd)	7 (2%)	11 (3%)	10 (3%)
<i>Risicofactoren**</i>			
• Astma of chronische longziekte	151 (39%)	157 (41%)	148 (38%)
• Endocriene aandoening	123 (32%)	131 (34%)	128 (33%)
• Leeftijd ≥65 jaar	113 (29%)	103 (27%)	103 (26%)
• Hartziekte	46 (12%)	49 (13%)	53 (14%)
• Metabolische aandoening	51 (13%)	50 (13%)	56 (14%)
• Morbide obesitas (body mass index ≥40 kg/m ³)	36 (9%)	39 (10%)	48 (12%)








* Australië, Nieuw Zeeland, Zuid Afrika; ** Patiënten kunnen meer dan één risicofactor hebben.

De baselinekarakteristieken zijn gelijkmatig verdeeld.

Opvallend is dat 25% van de studiepopulatie is gevaccineerd tegen influenza. Dit is een lager percentage dan de vaccinatiegraad in Nederland (57,3% in 2020).

Daarnaast valt op dat 56% van de populatie afkomstig is uit Europa of Noord-Amerika en 40% van de studiepopulatie is afkomstig uit Azië. Volgens de EMA geeft dit geen interpretatieproblemen.^[9]

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
Ison 2020	      

Attrition bias: Alleen patiënten die daadwerkelijk waren geïnfecteerd met influenza werden meegenomen in de modified ITT (mITT) analyse (54,7% van de studiepopulatie).

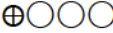
Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking baloxavir marboxil versus gebruikelijke zorg (paracetamol, antibiotica) voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie: GRADE evidence profile.

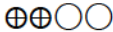
Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	BM	SB	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving (follow up: 22 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	0/388 (0.0%)	0/386 (0.0%)	RR 0.99 (0.02 tot 50.01)	0 minder per 1.000 (van 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname (follow up: 22 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	zeer ernstig ^d	niet gevonden	3/388 (0.8%)	5/386 (1.3%)	RR 0.60 (0.14 tot 2.48)	5 minder per 1.000 (van 11 minder tot 19 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Complicaties gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis (follow up: 22 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet ernstig	niet gevonden	11/388 (2.8%)	40/386 (10.4%)	RR 0.27 (0.14 tot 0.53)	76 minder per 1.000 (van 89 minder tot 49 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	BM	SB	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 22 dagen)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^b	zeer ernstig ^d	niet gevonden	0/730 (0.0%)	2/727 (0.3%)	RR 0.20 (0.01 tot 4.14)	2 minder per 1.000 (van 3 minder tot 9 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	---	--	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 22 dagen)

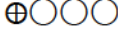


1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	5/730 (0.7%)	5/727 (0.7%)	RR 1.00 (0.29 tot 3.40)	0 minder per 1.000 (van 5 minder tot 17 meer)	 Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	--	---	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

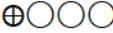
- Er is sprake van *attrition bias*. Alleen patiënten die daadwerkelijk waren geïnfecteerd met influenza werden meegenomen in de *modified* ITT (mITT) analyse (54,7% van de studiepopulatie). De effecten die in deze tabel worden gepresenteerd zijn gunstiger dan wanneer een ITT-analyse zou zijn uitgevoerd.
- Bij patiënten die behoren tot een risicogroep is vaccinatie aangewezen.^[9] In CAPSTONE-2 is 25% van de geïncludeerde patiënten gevaccineerd. In 2020 liet 57,3% van de Nederlanders die in aanmerking kwam voor de griepvaccinatie zich vaccineren. Het is onduidelijk of en hoe een griepvaccinatie de effectiviteit van baloxavir marboxil beïnvloedt.
- De puntschatter suggereert dat er op deze uitkomstmaat geen klinisch relevant verschil is tussen baloxavir marboxil vs. oseltamivir. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen. Omdat de incidenties in beide behandelarmen zeer laag zijn is er vertrouwen dat er ook daadwerkelijk geen verschil in behandelingseffect is tussen beide behandelarmen. We kiezen er daarom voor om de onnauwkeurigheid te duiden als ernstig (i.p.v. zeer ernstig).
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide default klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25). Omdat de incidenties in beide behandelarmen (zeer) laag zijn, heeft een eventueel meer of minder in één van de behandelarmen een groot effect op het relatieve risico. Het aangetoonde klinisch relevante effect is daardoor zeer onzeker.
- De definitie van complicaties in de CAPSTONE-2 studie is anders dan de definitie die het Zorginstituut hanteert (NHG-Behandelrichtlijn Influenza). In CAPSTONE-2 waren influenza-geassocieerde complicaties gedefinieerd als sinusitis, otitis media, bronchitis, radiologisch bevestigde pneumonie en ziekenhuisopname. Het gevonden effect werd gedreven door minder sinusitis of bronchitis. Dit zijn minder ernstige complicaties dan pneumonie, myocarditis en pericarditis.
- Hier waarden we niet af voor *attrition bias* omdat de *safety* populatie alle patiënten omvatte die tenminste één dosis van de studiemedicatie hadden gekregen. De populatie werd geanalyseerd volgens de behandeling die de patiënt daadwerkelijk ontving (per protocol). Dit is een gebruikelijk bij de analyse van ongunstige effecten.

Directe vergelijking baloxavir marboxil versus oseltamivir voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatie: GRADE evidence profile.


Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	BM	O	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving (follow up: 22 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	0/388 (0.0%)	1/389 (0.3%)	RR 0.33 (0.01 tot 8.18)	2 minder per 1.000 (van 3 minder tot 18 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname (follow up: 22 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	3/388 (0.8%)	4/389 (1.0%)	RR 0.75 (0.17 tot 3.34)	3 minder per 1.000 (van 9 minder tot 24 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
Complicaties gedefinieerd als pneumonie, myocarditis en pericarditis (follow up: 22 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	11/388 (2.8%)	18/389 (4.6%)	RR 0.61 (0.29 tot 1.28)	18 minder per 1.000 (van 33 minder tot 13 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	BM	O	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 22 dagen)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^f	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	0/730 (0.0%)	2/721 (0.3%)	RR 0.20 (0.01 tot 4.11)	2 minder per 1.000 (van 3 minder tot 9 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	-----------------------------	----------------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	---	--	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 22 dagen)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^f	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	5/730 (0.7%)	4/721 (0.6%)	RR 1.23 (0.33 tot 4.58)	1 meer per 1.000 (van 4 minder tot 20 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	-----------------------------	----------------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	--	--	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Er is sprake van *attrition bias*. Alleen patiënten die daadwerkelijk waren geïnfecteerd met influenza werden meegenomen in de *modified ITT* (mITT) analyse (54,7% van de studiepopulatie). De effecten die in deze tabel worden gepresenteerd zijn gunstiger dan wanneer een ITT-analyse zou zijn uitgevoerd.
- b. Het betreft geen *zeer hoog risico* populatie. Het NHG adviseert in zijn NHG-Behandelrichtlijn Influenza oseltamivir alleen bij *zeer hoog risico* patiënten te overwegen. Tot de groep met een *zeer hoog risico* op een ernstig beloop behoren in elk geval: 1) patiënten met een ernstig verminderde afweer, bijvoorbeeld als gevolg van recente chemotherapie of een ernstige afweertoornis, die onder behandeling zijn van een medisch specialist; 2) Patiënten met ernstig lever- of nierfalen of ernstige cardiale of pulmonale aandoeningen, die ondanks medicatie een grote kans hebben op decompensatie; 3) kwetsbare ouderen.^[9] De studiepopulatie van CAPSTONE-2 betreft geen populatie met een *zeer hoog risico* op een ernstig beloop. Zo werden bijvoorbeeld patiënten met een onbehandelde hiv-infectie of behandelde hiv-infectie met een CD4-aantal <350 cellen/mm³ in de afgelopen 6 maanden, patiënten met immunosuppressie na orgaan- of beenmergtransplantatie en patiënten met leverfunctiestoornissen en/of matig en ernstig nierfalen geëxcludeerd.^[9] Daarnaast waren niet alle hoog risicogroepen beschikbaar voor inclusie, zoals kankerpatiënten.^[9]
- c. Bij patiënten die behoren tot een risicogroep is vaccinatie aangewezen.^[9] In CAPSTONE-2 is 25% van de geïncludeerde patiënten gevaccineerd. In 2020 liet 57,3% van de Nederlanders die in aanmerking kwam voor de griepvaccinatie zich vaccineren. Het is onduidelijk of en hoe een griepvaccinatie de effectiviteit van baloxavir marboxil beïnvloedt.
- d. Het betreft een non-inferioriteitsstudie. Of de *default* klinische relevantiegrens van 0,75 wordt overschreden is in dat geval niet van belang. Alleen overschrijding van de *default* klinische relevantiegrens van 1,25 geeft onzekerheid. Dus ondanks dat beide *default* klinische relevantiegrenzen binnen het 95%-betrouwbaarheidsinterval vallen, duiden we de onnauwkeurigheid, vanwege de non-inferioriteitsstudieopzet als ernstig (i.p.v. zeer ernstig).
- e. De definitie van complicaties in de CAPSTONE-2 studie is anders dan de definitie die het Zorginstituut hanteert (NHG-Behandelrichtlijn Influenza). In CAPSTONE-2 waren influenza-geassocieerde complicaties gedefinieerd als sinusitis, otitis media, bronchitis, radiologisch bevestigde pneumonie en ziekenhuisopname. Het gevonden effect werd gedreven door minder sinusitis of bronchitis. Dit zijn minder ernstige complicaties dan pneumonie, myocarditis en pericarditis.
- f. Hier waarden we niet af voor *attrition bias* omdat de *safety* populatie alle patiënten omvatte die tenminste één dosis van de studiemedicatie hadden gekregen. De populatie werd geanalyseerd volgens de behandeling die de patiënt daadwerkelijk ontving (per protocol). Dit is een gebruikelijk bij de analyse van ongunstige effecten.

Literatuur

1. EMA. SmPC baloxavir marboxil (Xofluza®) 2021.
2. Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). NHG-Behandelrichtlijn Influenza 2022 (versie 1.1).
3. Zorginstituut Nederland (ZIN) (2022). Farmacotherapeutisch Kompas Indicatietekst Influenza. Retrieved augustus 2022, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/influenza>.
4. RIVM. Voor wie is de grieprik? 2022.
5. Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen (NVVA). NVVA Richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingstehuizen 2004.
6. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) VvSOV. Addendum richtlijn Influenza preventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen 2022.
7. Federatie Medisch Specialisten (FMS). FMS-Richtlijn Behandeling influenza 2021.
8. 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: 1204-14.
9. EMA. EPAR baloxavir marboxil (Xofluza) 2021.
10. EMA (2021). Baloxavir marboxil (Xofluza®) EPAR medicine overview. Retrieved augustus 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xofluza-epar-medicine-overview_nl.pdf.
11. EMA. SmPC oseltamivir (Tamiflu®) 2002.
12. RIVM (2021). De jaarlijkse griepvaccinatie. Retrieved augustus 2022, from <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/professionals/vaccinaties/elkjaar>.
13. RIVM (2021). Vaccinatiegraad. Retrieved augustus 2022, from <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/feiten-en-cijfers/vaccinatiegraad>.
14. Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). NHG-Standaard Acute rhinosinusitis 2014.
15. Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). NHG-Standaard Acut hoesten 2011 (update 2020).
16. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379: 913-23.
17. Zorginstituut Nederland (ZIN) (2022). Farmacotherapeutisch Kompas preparaattekst oseltamivir. Retrieved augustus 2022, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/o/oseltamivir>.
18. Taieb V, Ikeoka H, Wojciechowski P, et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients - a Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 225-44.