

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Amikacin (Mycobakterium-avium-Komplex-  
Lungeninfektionen)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Amikacin wie folgt ergänzt:**

## **Amikacin**

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Oktober 2020):**

Arikayce liposomal wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Amikacin (in liposomaler Formulierung) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Amikacin:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Erwachsene Patienten mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in schweren UE und in UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CONVERT: Amikacin liposomal (ALIS) + antibiotische Kombinationstherapie (MDR) vs. antibiotische Kombinationstherapie (MDR). Behandlungsphase 16 Monate, Nachbeobachtung 12 Monate.

**Mortalität**

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
Todesfälle (bis Monat 8)	224	3 (1,3)	112	3 (2,7)	k.A.
Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)					

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01.03.2021) und dem Amendment zur Nutzenbewertung, sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Erregerfreiheit (ergänzend dargestellt)</b>					
Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>a)</sup>	224	65 (29,0)	112	10 (8,9)	3,28 [1,76; 6,10] < 0,0001
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>b)</sup>	224	41 (18,3)	112	3 (2,7)	6,90 [2,20; 21,60] < 0,0001
Erregerfrei 3 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion <sup>b)</sup>	224	36 (16,1)	112	0	k. A. < 0,0001
Erregerfrei 12 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion <sup>b)</sup>	224	30 (13,4)	112	0	k. A. < 0,0001
<p>a) Als Konverter wurden Patient/innen mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet.</p> <p>b) Als erregerfrei wurden nur Patient/innen mit 12-monatiger Behandlung innerhalb der CONVERT-Studie gewertet. Konverter galten dann weiterhin als erregerfrei, wenn sie bis zum Analysezeitpunkt nicht mehr als 2 aufeinanderfolgende positive Flüssigkulturen und keine Agar-positive Festkultur aufwiesen. Bei Tod, fehlender Sputumprobe oder fehlender Visite wurde die jeweilige Person als nicht erregerfrei gewertet, außer bei Personen, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu expektorieren.</p> <p>Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ANCOVA: analysis of covariance; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie);</p>					

Endpunkt	ALIS + MDR N = 224		MDR N = 112		ALIS + MDR vs. MDR
	n (%)	Mittelwert bzw. LSM	n (%)	Mittelwert bzw. LSM	LSM-Differenz [95 %-KI] p-Wert
<b>6-Minuten-Gehstrecke (m)</b>					
Baseline, Mittelwert (SD)	220 (98,2)	425,7 (127,6)	111 (99,1)	420,4 (126,7)	-
Monat 6, Veränderung zu Baseline LSM (SE) <sup>a)</sup>	167 (74,6)	-1,8 (12,6)	103 (92,0)	0,9 (13,7)	-2,7 [-21,8; 16,4] 0,78
<p>a) Fehlende Werte wurden unter der Annahme von Missing-Not-At-Random mit einem Pattern-Mixture-Modell multipel imputiert. Dabei wurde angenommen, dass fehlende Werte in der ALIS+MDR-Gruppe der Zielgrößenverteilung in der MDR-Gruppe folgen. Für eine in die ALIS+MDR-Gruppe randomisierte Person wurden Werte nicht imputiert, da diese nach Maßgabe des Prüfpersonals keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite absolvierte. Die Anzahl der durchgeführten Imputationen wurde nicht angegeben.</p>					

Endpunkt	ALIS + MDR N = 224		MDR N = 112		ALIS + MDR vs. MDR
	n (%)	Mittelwert bzw. LSM	n (%)	Mittelwert bzw. LSM	LSM-Differenz [95 %-KI] p-Wert
Effektschätzer und p-Wert basieren auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlungsarm und Stratum der Randomisierung als fixe Effekte und Baselinewerten der 6-Minuten-Gehstrecke als Kovariable.					
Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ANCOVA: analysis of covariance; LSM: Least Square Means; KI: Konfidenzintervall; m: Meter; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					

## Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

## Nebenwirkungen

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>UE bis Monat 8</b>					
UE	223	216 (96,9)	112	98 (87,5)	-
SUE	223	42 (18,8)	112	16 (14,3)	1,48 [0,83; 2,64] 0,18
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	223	43 (19,3)	112	12 (10,7)	2,09 [1,10; 3,96] 0,02
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	223	42 (18,8)	112	1 (0,9)	23,21 [3,19; 168,70] 0,002
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm</b>					
<b>SOC</b>					
<b>- PT</b>					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	223	195 (87,4)	112	56 (50,0)	k. A.
- Dysphonie	223	103 (46,2)	112	2 (1,8)	k. A.
- Husten	223	84 (37,7)	112	17 (15,2)	k. A.
- Dyspnoe	223	47 (21,1)	112	9 (8,0)	k. A.
- Hämoptoe	223	39 (17,5)	112	15 (13,4)	k. A.
- Schmerzen im Oropharynx	223	24 (10,8)	112	2 (1,8)	k. A.

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	223	93 (41,7)	112	48 (42,9)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	223	84 (37,7)	112	24 (21,4)	k. A.
- Diarrhoe	223	27 (12,1)	112	5 (4,5)	k. A.
- Übelkeit	223	25 (11,2)	112	4 (3,6)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	223	73 (32,7)	112	16 (14,3)	k. A.
- Fatigue	223	35 (15,7)	112	7 (6,3)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	223	50 (22,4)	112	17 (15,2)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	223	51 (22,9)	112	12 (10,7)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	223	40 (17,9)	112	12 (10,7)	k. A.
Untersuchungen	223	32 (14,4)	112	13 (11,6)	k. A.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	223	33 (14,8)	112	10 (8,9)	k. A.
Augenerkrankungen	223	26 (11,7)	112	7 (6,3)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	223	23 (10,3)	112	11 (9,8)	k. A.
<b>SUE mit Inzidenz <math>\geq</math> 5 % in mindestens einem Behandlungsarm</b>					
<b>SOC</b>					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	223	25 (11,2)	112	10 (8,9)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	223	19 (8,5)	112	6 (5,4)	k. A.
<b>UE von besonderem Interesse <sup>a)</sup> mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 % in mindestens einem Behandlungsarm</b>					
Sonstige respiratorische Ereignisse <sup>b)</sup>	223	168 (75,3)	112	42 (37,5)	k. A.
Bronchospasmus <sup>c)</sup>	223	64 (28,7)	112	11 (9,8)	k. A.
Ototoxizität <sup>d)</sup>	223	39 (17,5)	112	10 (8,9)	k. A.
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung <sup>e)</sup>	223	32 (14,3)	112	11 (9,8)	k. A.

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<p>a) UE von besonderem Interesse wurden a-priori im statistischen Analyseplan definiert und setzen sich aus PTs verschiedener SOC zusammen. Die ebenfalls zu den UE von besonderem Interesse gehörende Hämoptoe wird nicht erneut aufgeführt.</p> <p>b) Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“.</p> <p>c) Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und SOC „Untersuchungen“.</p> <p>d) Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ und SOC „Erkrankungen des Nervensystems“.</p> <p>e) Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.</p> <p>Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben

ca. 350 – 760 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Arikayce (Wirkstoff: Amikacin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arikayce-liposomal-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arikayce-liposomal-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-tuberkulösen Lungenerkrankungen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex gehörende Erreger erfahrene Ärzte erfolgen.

Der Patientenpass, der dem Arzneimittel im Umkarton beiliegt, informiert die Patienten darüber, dass die Anwendung von Arikayce liposomal mit dem Auftreten einer allergischen Alveolitis einhergehen kann.

Wenn nach maximal 6-monatiger Behandlungsdauer keine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, sollte die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation nicht weiter fortgesetzt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene Patienten mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Amikacin	159 350,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht quantifizierbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken