

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amikacin (Arikayce liposomal) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise.....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten.....	9
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Arikayce liposomal mit dem Wirkstoff Amikacin (in liposomaler Formulierung zur Inhalation) wurde am 1. Dezember 2020 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Amikacin ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsame Bundesausschusses (G-BA) hat am 20. März 2018 beschlossen, gemäß § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO eine Nutzenbewertung für Amikacin in der Indikation *Mycobakterium-avium*-Komplex (MAC) Lungeninfektionen zu veranlassen.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 27. November 2020 beim G-BA eingereicht. Am 1. Dezember 2020 startete das Bewertungsverfahren.

Amikacin zur Behandlung von *Mycobakterium-avium*-Komplex (MAC) Lungeninfektionen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-29) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Amikacin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amikacin (Arikayce liposomal) gemäß Fachinformation

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 20.05.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amikacin wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der Studie CONVERT vor, die der Zulassung von liposomalem Amikacin zur Inhalation zugrunde liegt.

Bei CONVERT handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von liposomalem Amikacin zur Inhalation als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationstherapie (multi-drug-regime, MDR)(N = 224) im Vergleich zu MDR allein (N = 112) bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC)-Lungeninfektion und ohne zystische Fibrose. Die Patienten mussten nach einer Behandlung mit MDR aus mindestens 2 verschiedenen Antibiotika für eine Mindestdauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten positiv für eine MAC-Kultur gewesen sein. Bei den Baseline-Charakteristika zeigten sich Imbalancen insbesondere bei der Geschlechterverteilung (73,7% weibliche Patientinnen im Interventionsarm vs. 60,7% im Kontrollarm), im Anteil der Patienten mit einer MDR mit drei Wirkstoffen (65% im Interventionsarm vs. 75% im Kontrollarm), in der durchschnittlichen Erkrankungsdauer und im Anteil der Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (22% im Interventionsarm vs. 33% im Kontrollarm). Die Verwendung von Beta-2-Adrenozeptoragonisten im Rahmen der Begleitmedikation unterschied sich zwischen den Studienarmen (51,3% im Interventionsarm vs. 39,3% im Kontrollarm) während der Studie.

Nach einer mindestens 10-wöchigen Screeningphase folgte die Behandlungsphase, in der bis Monat 6 monatlich Sputumproben erhoben wurden. Anhand der Ergebnisse der Sputumkulturen zu Monat 6 wurden die Studienteilnehmenden bei der Studienvsitede zu Monat 8 in Konverter (mindestens 3 aufeinanderfolgende negative Sputumkulturen) bzw. Nicht-Konverter unterteilt. Bei Konvertern wurde die Behandlung für 12 Monate (gerechnet ab dem Zeitpunkt der ersten der drei aufeinanderfolgenden negativen Sputumkulturen) entsprechend ihres zugeteilten Studienarms fortgesetzt. Anschließend erfolgte eine einjährige Nachbeobachtungsphase.

Nicht-Konverter und Konverter mit erneutem positiven Erregernachweis zu Monat 6 verließen nach Monat 8 die Studie CONVERT. Dies war bei 71% der Interventionsgruppe und bei 91% der Kontrollgruppe der Fall. Diese Patienten konnten in eine offene einarmige

Extensionsstudie wechseln. Im gesamten Studienzeitraum beendeten 27% der Interventionsgruppe und 13% der Kontrollgruppe die Studie vorzeitig.

Für die Nutzenbewertung können nur die bis Monat 8 erhobenen vergleichenden Daten herangezogen werden, da die Erhebung nach Monat 8 bei einem Großteil der randomisierten Patienten nicht mehr erfolgte, womit das ITT-Prinzip nicht mehr gewährleistet ist und die Daten nur noch sehr eingeschränkt beurteilt werden können.

Mortalität

Die vorgelegten Mortalitätsdaten zu Monat 8 zeigen nur geringe Anzahlen an Todesfällen (je 3 pro Studienarm: Amikacin+MDR: 1,3%; MDR: 2,7%), es wurden jedoch keine Effektschätzer vorgelegt. Aufgrund des Studiendesigns werden die nach Monat 8 erhobenen Ergebnisse als potenziell stark verzerrt eingeschätzt und sind nicht für die Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.

Morbidität

Erregerfreiheit:

Der Nachweis der Erregerfreiheit basiert auf den Sputumproben der Patienten.

Somit ist der Endpunkt als Laborparameter zu betrachten und stellt einen Surrogatparameter dar, der nicht per se patientenrelevant ist. Daten zur Surrogatvalidierung wurden nicht vorgelegt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Erregerfreiheit eine notwendige Voraussetzung für eine Besserung der pulmonalen MAC-Infektion, weshalb der Endpunkt für die Nutzenbewertung ergänzend betrachtet werden kann. Für eine tragfähige Beurteilung im Rahmen der Nutzenbewertung wären zusätzliche vergleichende Daten erforderlich, die zumindest eine mit der Erregerfreiheit einhergehende Symptomverbesserung oder Verbesserung der Lebensqualität zeigen. Solche Daten wurden jedoch nicht vorgelegt.

Der primäre Studienendpunkt im für das europäische Zulassungsverfahren gültigen statistischen Analyseplan war definiert als Anteil an Personen, die eine dauerhafte Erregerfreiheit drei Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung erreicht. Zudem wird das Erreichen der Sputumkonversion, definiert als mindestens 3 aufeinanderfolgende negative Sputumkulturen, bis Monat 6, die Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach Sputumkonversion, und die Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung betrachtet.

Aus den Limitationen der Studie folgt, dass der Verlauf der Erregerfreiheit nur bei den Konvertern betrachtet werden kann. Die verschiedenen durchgeführten Analysen kommen insgesamt zu ähnlichen Ergebnissen. Es ergeben sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Amikacin. Der Anteil der Patienten, die zu Baseline erregerpositiv und nach 12-monatiger Behandlung erregerfrei waren betrug 18,3%. 3 Monate nach der Behandlungsende waren noch 16,1% und am Ende der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase nur noch 13,4% der Patienten erregerfrei.

Die Endpunkte Rückfälle und Neuinfektionen wurden in der Studie nur deskriptiv ausgewertet und werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

6-Minuten-Gehstrecke

Die innerhalb von 6 Minuten gelaufene Gehstrecke, erhoben gemäß der Leitlinie der American Thoracic Society, wird als patientenrelevant betrachtet. Das Verzerrungspotential für die Analyse der 6-Minuten-Gehstrecke wird als hoch bewertet, da unklar ist, ob die Verblindung des Studienpersonals für den 6-Minuten-Gehtest in der ansonsten unverblindeten Studie aufrechterhalten werden konnte, sowie aufgrund des deutlich erhöhten Anteils an fehlenden Werten im Interventionsarm. Es liegen Auswertungen zu Monat 6 und zu Monat 8 vor, wobei die Analyse zu Monat 8 nur als explorativer Endpunkt im Studienprotokoll definiert war. Fehlende Werte (ca. 25% zu Monat 6) wurden in den statistischen Modellen mittels multipler

Imputation berücksichtigt. Die durchgeführten Analysen zeigten insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

EQ-5D VAS

Die Einschätzung der Patienten zu ihrem Gesundheitszustand ist ein patientenrelevanter Endpunkt, wobei die Erhebung mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens als adäquat erachtet wird. In der Studie wurde der Endpunkt zu Baseline und zu mehreren Zeitpunkten während und nach der Behandlung erhoben. Aufgrund der Differenz von mehr als 15% im Anteil fehlender Werte (Anteil fehlender Werte zu Monat 6 im Interventionsarm 24% und im Kontrollarm 6%) werden die Ergebnisse jedoch als hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Imputation fehlender Werte wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgenommen. Der Endpunkt kann daher nicht abschließend bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben. In der Studie wurde der Endpunkt zu Baseline und zu mehreren Zeitpunkten während und nach der Behandlung erhoben; es wurden statistische Analysen zu Monat 6 und zu Monat 8 anhand der Mittelwertdifferenzen vorgelegt.

Aufgrund der Differenz von mehr als 15% im Anteil fehlender Werte (Anteil fehlender Werte zu Monat 6 im Interventionsarm 25% und im Kontrollarm 7%) werden die Ergebnisse jedoch als hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Imputation fehlender Werte wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgenommen. Der Endpunkt kann daher nicht abschließend bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Bis zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 8 ergeben sich in der Studie statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Amikacin-Therapie bei den schweren unerwünschten Ereignissen (UE, CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den UE, die zum Therapieabbruch führten.

Es liegen keine Angaben zu den zu Monat 8 aufgetretenen schweren UE vor, so dass unklar bleibt, durch welche schweren UE (auf SOC- oder PT-Ebene) der Unterschied zwischen den Studienarmen zustande kommt. Bei den schwerwiegenden UE (SUE) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Unter den UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Behandlungsarm bestehen numerische Nachteile für Amikacin (Unterschiede von mindestens 10% zwischen den Behandlungsarmen) in den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (hier bei den PT Dysphonie, Husten und Dyspnoe), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine statistische Auswertung wurde nicht vorgelegt.

Bei den UE von besonderem Interesse mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Behandlungsarm zeigten sich darüber hinaus numerische Nachteile bei den Ereignissen Bronchospasmus, Hämoptoe, Ototoxizität, infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung und sonstige respiratorische Ereignisse. Eine statistische Auswertung wurde nicht vorgelegt.

Gesamtbetrachtung:

Für die Nutzenbewertung von liposomalem Amikacin zur Inhalation für die Behandlung von MAC-Lungeninfektionen bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben, werden die Ergebnisse der Studie CONVERT herangezogen. Vergleichende Daten einer Therapie mit Amikacin als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationsbehandlung gegenüber einer solchen Kombinationsbehandlung allein liegen aufgrund des Studiendesigns nur bis Monat 8 vor. Nach Monat 8 erhielten nur diejenigen Patienten weiterhin die Studienmedikation, die als Konverter eingestuft wurden,

wodurch ein Großteil der Patienten die Studie verließ. Die Daten, die nach Monat 8 erhoben wurden, sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

Es liegen bewertbare Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, sowie zu Nebenwirkungen vor. In der Kategorie Mortalität ergeben sich nur kleine Fallzahlen und keine Anhaltspunkte für Vor- oder Nachteile im Amikacin-Studienarm. In der Kategorie Morbidität liegen insbesondere Daten zur Erregerfreiheit vor. Der Endpunkt ist als Laborparameter als Surrogat zu werten, wofür aber keine Surrogatvalidierung vorgelegt wurde. Ein Großteil der erregerfreien Patienten erleidet einen Rückfall bzw. eine Reinfektion. Aus den Daten der Interventionsgruppe ergibt sich, dass ein Anteil an Patienten von etwa 13,4% auch ein Jahr nach Therapieende erregerfrei bleibt. Eine Auswirkung der Erregerfreiheit auf weitere patientenrelevante Endpunkte der Morbidität oder der Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht gezeigt. Für eine Beurteilung der Erregerfreiheit als Voraussetzung für eine Besserung der MAC-Lungeninfektion wären Daten zur Symptomverbesserung und/oder Verbesserung der Lebensqualität erforderlich. Die Auswertungen der 6-Minuten Gehstrecke zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Nebenwirkungen liegen Ergebnisse zuungunsten von Amikacin bei den UE, die zum Therapieabbruch führten und bei den schweren UE bis zum Monat 8 vor.

Zusammenfassend besteht zwar unter der inhalativen Amikacin-Therapie ein kleiner Anteil an Patienten, der über längere Zeit erregerfrei bleibt. Hierfür liegen aufgrund des Studiendesigns über den Monat 8 hinaus jedoch keine beurteilbaren vergleichenden Daten zur Symptomverbesserung, zur Lebensqualität und zur Sicherheit vor, wodurch der genannte Anteil nicht für eine Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Die verfügbaren vergleichenden Daten (bis Monat 8 der Behandlung) zeigen ebenfalls keine symptomatische Verbesserung und zudem ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen. In der Gesamtbetrachtung besteht somit keine Datengrundlage, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei MAC-Lungeninfektionen erlaubt.

Aussagekraft der Nachweise:

Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber der antibiotischen Standardtherapie nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt, da zu diesem Zeitpunkt die Patienten mit positiver Sputumkontrolle (Nicht-Konverter) die Studie verließen.

Die Schwere der pulmonalen Grunderkrankung erschwert die Beurteilung der Nachweise zu Morbidität insbesondere vor dem Hintergrund des unverblindeten Studiendesigns. Hinzu kommen Imbalancen in der Verteilung der Geschlechter und im Anteil der Patienten mit obstruktiven Erkrankungen zwischen den Studienarmen.

Insgesamt kann bei der Aussagekraft der Nachweise nur von einem Anhaltspunkt ausgegangen werden

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Amikacin in einer liposomalen Formulierung zur Inhalation. Amikacin wurde in dieser Formulierung als Orphan Drug 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, zugelassen.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, offene, randomisierte Studie CONVERT vor. Dabei handelt es sich um eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von liposomalem Amikacin zur Inhalation als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationstherapie (multi-drug-regime, MDR) im Vergleich zu MDR allein.

Für die Nutzenbewertung können nur die bis Monat 8 erhobenen vergleichenden Daten herangezogen werden, da die Erhebung nach Monat 8 bei einem Großteil der randomisierten Patienten nicht mehr erfolgte, womit die Daten nur noch sehr eingeschränkt beurteilt werden können.

In der Kategorie Mortalität ergeben sich keine Anhaltspunkte für Vor- oder Nachteile von Amikacin.

In der Studie wurden Daten zur Erregerfreiheit erhoben. Für eine Beurteilung der Erregerfreiheit als Voraussetzung für eine Besserung der MAC Lungeninfektion wären jedoch zusätzlich Daten zur Verbesserung der Symptomatik und/oder der Lebensqualität erforderlich. Die Auswertungen der 6-Minuten Gehstrecke zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bis Monat 8 wird unter Amikacin ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet.

Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber MDR nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt.

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

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 350 – 760) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers. Unsicherheiten bestehen in der korrekten Identifikation der Patientenfälle in den Routinedatenanalysen und aufgrund der verwendeten Expertenschätzung mit großer Variation der Prävalenzzahlen für pulmonale Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) in verschiedenen Regionen Deutschlands. Zudem ist der vom pharmazeutischen Unternehmer angewendete Anteil von 74% behandlungsbedürftiger Personen unsicher, da aus den herangezogenen Routinedaten nicht sicher der Anteil der behandelten Patienten mit einer MAC-Lungeninfektion ableiten lässt.

Zuletzt besteht eine Unsicherheit im Anteil derjenigen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen (der pharmazeutische Unternehmer geht von einem Anteil von 39% aus), da die Übertragbarkeit der Ergebnisse der in der Datenanalyse verwendeten, zum Großteil aus Japan stammenden, Studien auf den deutschen Versorgungskontext, aufgrund der unterschiedlichen Verteilung der MAC-Isolate weltweit, fraglich ist.

2.3 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

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

Die Anwendung von Arikayce liposomal ist auf 18 Monate begrenzt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amikacin	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amikacin	590 mg	590 mg	1 x 590 mg	365	365 x 590 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amikacin	28 LOV	12.965,84 €	1,77 €	739,90 €	12.224,17 €
Abkürzungen: LOV = Lösung für einen Vernebler					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Arikayce liposomal darf laut Fachinformation nur mit dem Lamira Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller)) angewendet werden. Vernebler und Aerosolerzeuger liegen der Packung bei. Die darüber hinaus erforderliche Steuereinheit Base Controller wird anhand kassenspezifischer Vertragspreise erstattet. Da das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist, wird an dieser Stelle kein exemplarischer Preis aufgeführt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 27. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Amikacin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 28. April 2021 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2021 5. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken