



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Amikacin

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10
5.	Beschluss	12
6.	Anhang	21
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B.	Bewertungsverfahren	26
1.	Bewertungsgrundlagen.....	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Insmed Germany GmbH	33
5.2	Stellungnahme Professor Diel/ Professor Rohde.....	94
5.3	Stellungnahme der Dr. Kardos/ Professor Lange.....	102
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	111
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	120
D.	Anlagen	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Studienvisite zu Monat 8 in Konverter (mindestens 3 aufeinanderfolgende negative Sputumkulturen) bzw. Nicht-Konverter unterteilt. Bei Convertern 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 Routedatenanalysen 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 Routedaten 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	Packungsgroße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	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

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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 23.06.2021 B3

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:¹

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.
<p>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</p>		

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
Gesamtüberleben					
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)					

¹ 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
Erregerfreiheit (ergänzend dargestellt)					
- Sputumkonversion bis Monat 6 ^{a)}	224	65 (29,0)	112	10 (8,9)	3,28 [1,76; 6,10] < 0,0001
- Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion ^{b)}	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 ^{b)}	224	36 (16,1)	112	0	k. A. < 0,0001
- Erregerfrei 12 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion ^{b)}	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
6-Minuten-Gehstrecke (m)					
- Baseline, Mittelwert (SD)	220 (98,2)	425,7 (127,6)	111 (99,1)	420,4 (126,7)	-

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
- Monat 6, Veränderung zu Baseline LSM (SE) ^{a)}	167 (74,6)	-1,8 (12,6)	103 (92,0)	0,9 (13,7)	-2,7 [-21,8; 16,4] 0,78

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. 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
UE bis Monat 8					
- 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 Studienmedika- tion führte	223	42 (18,8)	112	1 (0,9)	23,21 [3,19; 168,70] 0,002
UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm					
SOC					
- PT					
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	223	195 (87,4)	112	56 (50,0)	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
und Mediastinums					
- 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.
- 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	-	- 27 (12,1)	-	- 5 (4,5)	- k. A.
- Übelkeit	223	25 (11,2)	112	4 (3,6)	k. A.
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	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.

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
- 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.
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungsarm					
SOC					
- 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.
UE von besonderem Interesse ^{a)} mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm					
- Sonstige respiratorische Ereignisse ^{b)}	223	168 (75,3)	112	42 (37,5)	k. A.
- Bronchospasmus ^{c)}	223	64 (28,7)	112	11 (9,8)	k. A.
- Ototoxizität ^{d)}	223	39 (17,5)	112	10 (8,9)	k. A.
- Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung ^{e)}	223	32 (14,3)	112	11 (9,8)	k. A.
<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>					

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
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.					

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

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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Juni 2021
BAnz AT 23.06.2021 B3
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Amikacin
(Mycobacterium-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), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3) zuletzt geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Amikacin wie folgt ergänzt:

Amikacin

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) in Verbindung mit § 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:*

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.

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. März 2021) und dem Amendment zur Nutzenbewertung, sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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

Gesamtüberleben

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)

Morbidität

Endpunkt	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

Erregerfreiheit (ergänzend dargestellt)

Sputumkonversion bis Monat 6 ^a	224	65 (29,0)	112	10 (8,9)	3,28 [1,76; 6,10] < 0,0001
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion ^b	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 ^b	224	36 (16,1)	112	0	k. A. < 0,0001
Erregerfrei 12 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion ^b	224	30 (13,4)	112	0	k. A. < 0,0001

a Als Konverter wurden Patientinnen/Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet.

b Als erregerfrei wurden nur Patientinnen/Patienten mit 12-monatiger Behandlung innerhalb der CONVERT-Studie gewertet. Konverter galten dann weiterhin als erreggerfrei, 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 erreggerfrei gewertet, außer bei Personen, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu expectorieren.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ANCOVA: analysis of covariance; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

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

6-Minuten-Gehstrecke

Baseline, Mittelwert (SD)	220 (98,2)	425,7 (127,6)	111 (99,1)	420,4 (126,7)	-
---------------------------	------------	---------------	------------	---------------	---



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
Monat 6, Veränderung zu Baseline LSM (SE) ^a	167 (74,6)	-1,8 (12,6)	103 (92,0)	0,9 (13,7)	-2,7 [-21,8; 16,4] 0,78

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. 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
UE bis Monat 8					
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

UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm

SOC

- PT

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.
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 Knochenkrankungen	223	50 (22,4)	112	17 (15,2)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	223	51 (22,9)	112	12 (10,7)	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
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.
SUE mit Inzidenz \geq 5 % in mindestens einem Behandlungsarm					
SOC					
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.
UE von besonderem Interesse^a mit Inzidenz \geq 10 % in mindestens einem Behandlungsarm					
Sonstige respiratorische Ereignisse ^b	223	168 (75,3)	112	42 (37,5)	k. A.
Bronchospasmus ^c	223	64 (28,7)	112	11 (9,8)	k. A.
Ototoxizität ^d	223	39 (17,5)	112	10 (8,9)	k. A.
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung ^e	223	32 (14,3)	112	11 (9,8)	k. A.

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.

b Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“.

c Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und SOC „Untersuchungen“.

d Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths“ und SOC „Erkrankungen des Nervensystems“.

e Eingeschlossen wurden PTs aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

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.

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 bis 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

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-Steuer: 1. Mai 2021)

II.

Der Beschluss tritt am 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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Amikacin zur Behandlung der *Mykobakterium-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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Amikacin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. April 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex (MAC) Lungenir



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex (MAC) Lungeninfektionen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Amikacinsulfat (liposomal)
- **Handelsname:** Arikayce liposomal
- **Therapeutisches Gebiet:** MAC Lungeninfektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Insmed Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-600)

Modul 1

(PDF 398.84 kB)

Modul 2

(PDF 619.87 kB)

Modul 3

(PDF 1.18 MB)

Modul 4

(PDF 8.65 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/612/>

01.03.2021 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex (MAC) Lungenir

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1.73 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 399.73 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Amikacinsulfat (liposomal) - 2020-12-01-D-600*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Amikacin**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Insmmed Germany GmbH	19.03.2021
Prof. Diel, Uni Kiel; Prof. Rohde, Uni Frankfurt/M.	20.03.2021
Dr. Kardos, Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.; Prof. Dr. Dr. Lange, Forschungszentrum Borstel	20.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	21.03.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Insmmed Germany GmbH						
Bartsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dobrea, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tyler, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Huraskin, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Beilfuß, Fr. (Dolmetscherin)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bentin. Fr. (Dolmetscherin)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Diel, Uni Kiel; Prof. Rohde, Uni Frankfurt/M.						
Rohde, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Dr. Kardos, Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.; Prof. Dr. Dr. Lange, Forschungszentrum Borstel						
Kardos, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Lange, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.						
Häcker, Fr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Schönfeld, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Insmed Germany GmbH

Datum	19.03.2021
Stellungnahme zu	Amikacin (liposomal) / ARIKAYCE® liposomal
Stellungnahme von	Insmed Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>ARIKAYCE® liposomal mit dem Wirkstoff Amikacin (liposomal), im Folgenden als Liposomales Amikacin zur Inhalation (ALIS) bezeichnet, 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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].</p> <p>Bei der vorliegenden Erkrankung handelt es sich um eine schwere, chronisch progredient verlaufende und nicht auf eine konventionelle antibiotische Behandlung ansprechende Form der seltenen Infektion der Lunge durch MAC-Erreger (kurz: pulmonale MAC-Infektion) [2]. Sie betrifft vor allem Patienten mit einer vorbestehenden pulmonalen Grunderkrankung, wie Bronchiektasen, COPD, Tuberkulose oder Asthma [3, 4]. Diese Infektion beschleunigt die Progression der pulmonalen Grunderkrankung und belastet die betroffenen Patienten durch einen zunehmenden Verlust der Lungenfunktion, der sich häufig durch die für die pulmonale Grunderkrankung typischen Symptome wie Fatigue, Husten und Kurzatmigkeit äußert [5, 6]. Die pulmonale MAC-Infektion ist mit einem signifikanten Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert [7-9]. Unbehandelt kann die pulmonale MAC-Infektion zu einer weitgehenden Zerstörung der Lunge und zum Lungenversagen führen [5]. Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion werden häufiger hospitalisiert und haben ein fast 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, welches bei Vorliegen einer COPD noch weiter ansteigt [10, 11].</p> <p>Zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion ist der synergistische Effekt mehrerer antibiotischer Wirkstoffe und eine lange Therapiedauer notwendig</p>	<p>Entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet.</p> <p>Die Ausführungen zum Krankheitsverlauf werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[12, 13]. Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion gilt als ultimatives Ziel der Behandlung und wird erst mit vollständiger und anhaltender Eradikation des Erregers (Erregerfreiheit) erreicht [14]. Als erregerfrei gelten Patienten jedoch erst, wenn sie unter Fortführung der antibiotischen Therapie für 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion anhaltend MAC-negativ geblieben sind [15]. Die Zielpopulation von ALIS umfasst oft jahrelang erfolglos behandelte Patienten, deren Chancen auf eine Heilung der pulmonalen MAC-Infektion unter den derzeit verfügbaren begrenzten Therapieoptionen vernachlässigbar klein sind [16]. Eine Verlangsamung des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs bei dieser Patientengruppe ist bisher nur mit einer protrahierten suppressiven Antibiotika-Therapie möglich, die mit hohen Risiken für Neben- und Wechselwirkungen verbunden ist und die Gefahr einer Antibiotika-Resistenzentwicklung birgt – eine Heilung kann dadurch in der Regel jedoch nicht erzielt werden.</p> <p>Für diese Patientengruppe ist ALIS das erste zugelassene und von internationalen Leitlinien empfohlene Arzneimittel [15, 17]. ALIS vereint die potente bakterizide Wirkung des Antibiotikums Amikacin mit liposomaler Technologie und inhalativer Anwendung mit Hilfe des Lamira® Inhalationssystems, und ermöglicht dadurch einen effizienten klinischen Einsatz dieses Antibiotikums im vorliegenden Anwendungsgebiet [1]. In randomisierten klinischen Studien zeigte ALIS eine hohe klinische Wirksamkeit gegen MAC-Erreger [18, 19]. Gleichzeitig wurde das Auftreten von Amikacin-spezifischen Nebenwirkungen unter ALIS gegenüber i.v. Amikacin erheblich reduziert, was den Einsatz als Add-On-Therapie im Rahmen einer antibiotischen Kombinationstherapie für den zur Heilung notwendigen Therapiezeitraum überhaupt erst ermöglichte [18, 20]. Damit erhalten betroffene Patienten die Chance auf Heilung dieser schweren Erkrankung mit anschließendem Absetzen der belastenden antibiotischen Therapie.</p>	<p>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.</p> <p>Eigenschaften der Applikation oder der Dosierung, die sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, haben keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 27.11.2020 wurde für ALIS ein Nutzendossier gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 1.03.2021 veröffentlicht.</p> <p>Im vorliegenden Dokument nimmt Insmed Germany GmbH (Insmed) zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <p>1. Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion wird evident, wenn Patienten nach erfolgreicher Beendigung der antibiotischen Therapie erregerefrei bleiben.• Die im Nutzendossier dargelegten Ergebnisse des Endpunkts Heilung ermöglichen belastbare Aussagen zum langfristigen Therapieerfolg mit ALIS bis zu 12 Monate über das Therapieende hinaus und sind dadurch geeignet, den Nachweis der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion im Sinne von § 2 Abs. 3 und § 5 Abs. 7 Nr. 1 AM-NutzenV zu erbringen.• In der Nutzenbewertung ist der maßgebliche patientenrelevante Nutzen, der durch den Wegfall der Belastung durch die langwierige und nebenwirkungsreiche antibiotische Therapie nach Erreichen der Erregerefreiheit bei geheilten Patienten entsteht, gänzlich unberücksichtigt geblieben.• Die Begrenzung der Therapiedauer auf die zur Heilung notwendige Zeit stellt einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung einer Antibiotika-Resistenzentwicklung dar. <p>2. Ergebnisse des Endpunkts Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</p>	<p>Der Nachweis der Erregerefreiheit 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 Erregerefreiheit eine notwendige Voraussetzung für eine Besserung der pulmonalen MAC-Infektion, weshalb der Endpunkt für die Nutzenbewertung ergänzend betrachtet werden kann.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Mit der Stellungnahme nachgereichte Ergebnisse weiterer statistischer Auswertungen weisen nach, dass es sich bei dem zu Monat 6 beobachteten Behandlungsunterschied um einen vorübergehenden und keinen klinisch relevanten Effekt handelt. • Bei der Nutzenbewertung wurden wesentliche Aspekte, die die Ergebnisse des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet machen, außer Acht gelassen – die fehlende klinische Relevanz des vom G-BA herangezogenen Zeitpunkts, Nichtberücksichtigungsanteile von > 15 Prozentpunkten und die eingeschränkte Validität dieses Erhebungsinstruments bei pulmonalen NTM-Infektionen. <p>3. Antibiotika-Resistenzsituation</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALIS ist auch gegen MAC-Isolate gleichermaßen wirksam, die gegen i.v. Amikacin bereits als resistent gelten (MHK =64 µg/ml). • ALIS stellt eine Therapieoption für Patienten mit Makrolid-resistenten MAC-Erregern dar, die eine wesentlich schlechtere Prognose haben. • Die Begrenzung der Therapiedauer bei Heilung durch ALIS minimiert das Auftreten von Makrolid-Resistenzen. • Die Add-On Gabe von ALIS könnte vor der Entwicklung von Makrolid-Resistenzen schützen. 	<p>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. Die nachgereichten Ergebnisse wurden berücksichtigt. 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.</p> <p>Die Resistenzsituation wird über das zugelassene Anwendungsgebiet („Erwachsene mit begrenzten Behandlungsoptionen“) sowie über die in der Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. 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.</p>
<p>1 Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion</p> <p>In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkts Heilung nicht herangezogen</p>	

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[21]. Stattdessen werden die Ergebnisse des Endpunkts Heilung in die beiden Endpunkte „Erregerfreiheit“ und „Rückfälle bzw. Neuinfektionen nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion“ aufgeteilt. Beide resultierenden Endpunkte stellt der G-BA nur ergänzend dar und begründet dies durch unklare Patientenrelevanz.</p> <p>Dieses Vorgehen ist in Hinblick auf frühere Beschlüsse des G-BA bei einer ebenfalls mykobakteriellen Infektionserkrankung, der Tuberkulose, nicht nachvollziehbar. So wurde im Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose, die Heilung als Zielkriterium, dementsprechend bis keine Erreger mehr nachgewiesen werden können, definiert [22]. Auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Bedaquilin in der Indikation multiresistente Tuberkulose wird die Konversion der Sputumkultur, sofern methodisch adäquat erhoben, als ein objektiv messbarer und valider Parameter, auf dem die Heilung basiert, bewertet [23]. In der Nutzenbewertung von Bedaquilin zugrunde gelegten Zulassungsstudie TMC207-C208 galt eine Heilung gemäß Studienprotokoll als erreicht, wenn Patienten ihre geplante Behandlung abgeschlossen haben und durchgängig, d. h. in mindestens 5 Auswurfproben der letzten 12 Monate ihrer Behandlung den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben zeigten [23]. Demnach wurde der Nachweis der Erregerfreiheit als das maßgebende Kriterium für die Heilung der Infektion akzeptiert.</p>	<p>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.</p>

1.1 Nachweis der Heilung

Dem Wortlaut der Nutzenbewertung von ALIS nach trete Erregerfreiheit bereits mit der Sputumkonversion ein und würde in Folge als Parameter zur Therapiesteuerung herangezogen werden, da sie den Beginn der 12-monatigen Fortführung der Therapie markiere. Der Begriff der Erregerfreiheit wird in der Nutzenbewertung somit fehlinterpretiert und weicht von einschlägiger wissenschaftlicher Literatur ab. Erregerfreiheit ist nicht gleichbedeutend mit Sputumkonversion, also dem dreimaligen Erreger-negativen Nachweis durch ausbleibendes Anwachsen der MAC-Erreger in Sputumkulturen [24]. Als erregerfrei gelten Patienten erst, wenn sie ihre antibiotische Therapie der pulmonalen MAC-Infektion nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion für 12 weitere Monate bei anhaltend negativen Sputumkulturen fortgeführt haben [15]. Erst die Erregerfreiheit erlaubt es, die gesamte antibiotische Therapie der pulmonalen MAC-Infektion abzusetzen. Bleibt die Erregerfreiheit auch nach dem Absetzen der Therapie bestehen, dann kann davon ausgegangen werden, dass die krankheitsverursachenden MAC-Erreger in den Patienten vollständig eradiziert sind und die Patienten damit von der pulmonalen MAC-Infektion geheilt sind. **Folglich wird eine Heilung der pulmonalen MAC-Infektion evident, wenn Patienten nach erfolgreicher Beendigung der antibiotischen Therapie erregerfrei bleiben.**

Diese Fehlinterpretation führt auch dazu, dass für die Interpretation der Wirksamkeit von ALIS Zeitpunkte herangezogen werden, die – wie auch der Fachinformation zu entnehmen ist - nicht aussagekräftig sind. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit ALIS im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie nach Konversion der Sputumkultur noch für 12 Monate fortgesetzt werden [1]. Erst dann kann die Wirksamkeit von ALIS angemessen beurteilt werden. Zu den vom G-BA in der Nutzenbewertung herangezogenen Zeitpunkten Monat 6 und Monat 8 nach Behandlungsbeginn ist eine belastbare Aussage zum Therapieeffekt nicht möglich, da man zu diesen Zeitpunkten noch nicht von einer Heilung, also von einem langfristigen therapeutischen Effekt, sprechen kann. Insbesondere die Betrachtung des Zeitpunkts Monat 8 nach Behandlungsbeginn als einen maßgeblichen Zeitpunkt durch den G-BA ist nicht nachvollziehbar. Die Monat 8-Visite in der

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.

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.

Für die Nutzenbewertung können nur die bis Monat 8 erhobenen vergleichenden Daten herangezogen werden, da die Erhebung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie diene vorrangig der Entblindung der Prüfärzte gegenüber den Ergebnissen der Monat 6-Kulturen, um festzustellen, welche Patienten der Studie die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten. Dieser Zeitpunkt hat daher vorrangig eine methodische Relevanz.</p> <p>Der Nachweis der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion wurde in der Studie CONVERT daher über die folgenden Analysen erbracht:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 2. Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion 3. Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung (diese Analyse war als primärer Endpunkt maßgeblich für die EU-Zulassung) 4. Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung <p>In allen vier Analysen lagen für ALIS statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile vor [16]. Die Ergebnisse der dargestellten Analysen ermöglichen belastbare Aussagen zum langfristigen Therapieerfolg mit ALIS bis zu 12 Monate über das Therapieende hinaus und sind dadurch geeignet, den Nachweis der Heilung im Sinne von § 2 Abs. 3 und § 5 Abs. 7 Nr. 1 AM-NutzenV zu erbringen.</p> <p>Dass es sich um belastbare Ergebnisse handelt, verdeutlicht auch die sehr geringe Anzahl der Rückfälle in der Studie CONVERT. Sowohl Rückfälle als auch Neuinfektionen sind in den Analysen des Endpunkts Heilung bereits berücksichtigt, da Konverter mit einem erneuten positiven Erregernachweis in der darauffolgenden Analyse als Nonresponder gewertet wurden. Aufgrund der insgesamt wenigen Ereignisse wurden Rezidive lediglich als Zusatzbetrachtung des Endpunkts Heilung rein deskriptiv dargestellt. Auch in</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der klinischen Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion spielen Rezidive eher eine untergeordnete Rolle, da die überwiegende Mehrheit der Individuen, die von der pulmonalen MAC-Infektion geheilt wurden, auch auf lange Sicht erregerefrei bleibt [25]. Falls Rezidive auftreten, handelt es sich mehrheitlich um Neuinfektionen mit einem neuen Stamm bzw. Genotyp, die in Verbindung mit Wirtsfaktoren und Expositionsrisiken stehen und unabhängig vom Erfolg der vorangegangenen Therapie auftreten können [26, 27]. In der Regel können Neuinfektionen mit der empfohlenen Initialtherapie gegen MAC-Erreger behandelt werden und weisen deshalb eine bessere Prognose auf [26, 28]. Durch Aufklärung der Patienten über Expositionsrisiken und verhaltensbedingte Faktoren lässt sich das Risiko für Neuinfektionen noch weiter verringern [27, 29].</p> <p>1.2 Patientenrelevanter Nutzen im Wegfall der Belastung durch die antibiotische Therapie</p> <p>In der Nutzenbewertung ist der maßgebliche patientenrelevante Nutzen im Erreichen der Heilung, der mit der Erregerefreiheit eintritt, gänzlich unberücksichtigt geblieben – nämlich die Möglichkeit, die protrahierte antibiotische Therapie gegen die MAC-Erreger erfolgreich abzuschließen [17]. Abweichend von der Einschätzung des G-BA, die Therapie würde bei abnehmender Erregerkonzentration und Verbesserung der Symptomatik auch ohne Sputumkonversion ca. 1 Jahr fortgeführt werden [21], ist die antibiotische Therapie nach Empfehlungen von internationalen Leitlinien bis zum Erreichen der Erregerefreiheit durchzuführen [15, 21, 24]. Die Dauer der antibiotischen Therapie für diese Patienten ist somit zeitlich nicht begrenzt. In der Studie CONVERT lag die durchschnittliche Dauer der antibiotischen Vortherapie bis zur Randomisierung bei 3,94 Jahren, einige Patienten waren der antibiotischen Therapie jedoch über Jahrzehnte ausgesetzt [16].</p> <p>Die langwierige und nebenwirkungsreiche antibiotische Therapie ist eine der größten Herausforderungen dieser Erkrankung, daher kommt der erwarteten</p>	<p>Die Endpunkte Rückfälle und Neuinfektionen wurden in der Studie nur deskriptiv ausgewertet und werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>Über den Monat 8 hinaus liegen jedoch keine beurteilbaren vergleichenden Daten zur Sicherheit vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Belastung durch die antibiotische Therapie eine entscheidende Rolle bei der initialen Entscheidung zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion zu [30-32]. Laut der von <i>European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration</i> (EMBARC) unter der Koordination der <i>European Lung Foundation</i> (ELF) durchgeführten Patientenumfrage stellen therapiebedingte Aspekte die größten Herausforderungen in der Behandlung der pulmonalen NTM-Erkrankungen aus Sicht der Patienten dar [30]. Zu den vier wichtigsten Faktoren gehören die Dauer der antibiotischen Therapie, die Sorgen über Diagnose und Behandlung der pulmonalen NTM-Erkrankung, die Nebenwirkungen der Therapie und das Ausbleiben der Erregerfreiheit trotz Therapie [30]. In einer von der <i>U.S. Food and Drug Administration</i> (FDA) durchgeführten Umfrage von 465 Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen zu Patientenpräferenzen wurde die Frage: „Was würden Sie sich wünschen, wenn Ihre Behandlung eine Sache an Ihrer NTM-Lungenerkrankung ändern könnte?“ mit Abstand am häufigsten mit „kulturelle Sputumkonversion“ beantwortet [33]. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man den Stellenwert der kulturellen Sputumkonversion als ersten wichtigen Meilenstein auf dem Weg zur Heilung und der Beendigung der belastenden antibiotischen Therapie berücksichtigt. Der Wegfall der Belastung durch die Therapie nach Erreichen der Erregerfreiheit bei geheilten Patienten sind damit wesentliche patientenrelevante Aspekte einer erfolgreichen Therapie. Auch bei Patienten der CONVERT-Studie spiegelte sich das Absetzen der antibiotischen Therapie in einer signifikanten Reduktion in der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse wider [16].</p> <p>1.3 Begrenzung der Therapiedauer zur Vermeidung von Antibiotika-Resistenzentwicklung</p> <p>Die Begrenzung der Therapiedauer auf die zur Heilung notwendige Zeit stellt auch einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung von Antibiotika-Resistenzentwicklung dar, deren Risiko mit zunehmender Therapiedauer</p>	<p>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.</p> <p>Die Resistenzsituation wird über das zugelassene Anwendungsgebiet („Erwachsene mit begrenzten Behandlungsoptionen“) sowie über die in der Studie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>steigt. Als besonders problematisch sind in diesem Zusammenhang Resistenzen gegenüber Makroliden, die mit einer schlechten Prognose für die Patienten verbunden sind und deren Vermeidung größte Bedeutung zukommt, anzusehen [34-37]. Die Problematik der antibiotischen Langzeittherapie und der damit zusammenhängenden Makrolid-Resistenz sind unmittelbar relevant für die Patienten in der Zielpopulation und macht eine Begrenzung der Therapiedauer nicht nur zur Vermeidung von weiteren Nebenwirkungen, sondern auch zur Minimierung des Risikos für Makrolid-Resistenzen unbedingt notwendig. Damit liegt ein weiterer patientenrelevanter Vorteil der Heilung in der Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer und des Risikos für Antibiotika-Resistenzentwicklung.</p> <p><i>Hinweis: Auf das Thema Antibiotika-Resistenzen wird in Abschnitt 3 ausführlicher eingegangen).</i></p>	<p>eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. 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.</p>
<p>2 Ergebnisse des Endpunkts Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</p> <p>2.1 Stellungnahme</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zieht der G-BA die Ergebnisse des Lebensqualitätsfragebogens SGRQ aus der Studie CONVERT heran. Der G-BA stellt einen statistisch signifikanten Nachteil im Endpunkt SGRQ zu Monat 6 bei hohem Verzerrungspotenzial fest, kann die klinische Relevanz des Effekts jedoch nicht einschätzen. Außerdem kann laut G-BA aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Monat 8 nicht beurteilt werden, ob die Verschlechterung im Gesamtscore und in den Domänenscores nur vorübergehend auftrat.</p> <p>Mit der Stellungnahme werden die Ergebnisse weiterer statistischer Auswertungen nachgereicht, die verdeutlichen, dass es sich bei dem zu</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monat 6 beobachteten Unterschied um einen vorübergehenden und keinen klinisch relevanten Effekt handelt (siehe 2.2.1). Die Ergebnisse des Endpunkts SGRQ sind für die Ableitung des Zusatznutzens damit nicht geeignet.</p> <p>Außerdem werden bei der Bewertung dieses Endpunkts wesentliche, zum Teil schon im Nutzendossier diskutierten Aspekte dieses Endpunkts nicht berücksichtigt, die keine valide Aussage zum Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen zulassen und bisher vom G-BA zur Ablehnung von Ergebnissen geführt haben (siehe 2.2.2) [38, 39].</p> <p>2.2 Begründung</p> <p>2.2.1 Fehlende klinische Relevanz der Unterschiede</p> <p>In Kapitel 4.5 Diskussion der Methodik und Ergebnisse zur Lebensqualität schreibt der G-BA:</p> <p><i>„[...] Die klinische Relevanz der Veränderungen kann auf Basis der vorgelegten statistischen Auswertungen nicht beurteilt werden, da keine Werte für standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g [...] in den vorliegenden Studienunterlagen identifiziert werden konnten. Eine Analyse auf Basis von Post-hoc-Responderanalysen mit einer Schwelle von genau 15% der Skalenspannweite wäre darüber hinaus von Vorteil [...]“</i> (G-BA Nutzenbewertung [21], S.63)</p> <p>Und:</p> <p><i>„Da kein valider Vergleich zu Monat 8 vorgelegt wurde, kann nicht beurteilt werden, ob die Verschlechterung im Gesamtscore und in den Domänenscores nur vorübergehend auftrat. [...]“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S.63).</p>	<p>Unternehmer nicht vorgenommen. Der Endpunkt kann daher nicht abschließend bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Außerdem wird in der Fußnote 19 in Tabelle 7 zum Verzerrungspotenzial der Endpunkte angemerkt:</p> <p><i>„Zur Beurteilung der klinischen Relevanz benötigte Werte für Hedges' g wurden nicht vorgelegt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die fehlende Berechnung ergebnisgesteuert getroffen wurde.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 38f)</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme werden die genannten Anmerkungen des G-BA zum Endpunkt SGRQ adressiert. Zur Bewertung der klinischen Relevanz und der Persistenz der beobachteten Unterschiede wurden folgende vom G-BA vorgeschlagene Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SGRQ (Gesamtscores und Domänen-Scores) von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 (einschließlich Hedges' g) Die Auswertungen erfolgten auf Basis von Mittelwertdifferenzen mittels MMRM-Modell. Die Methodik ist identisch mit der im Nutzendossier dargestellten und in der Nutzenbewertung herangezogenen Analyse des Endpunkts SGRQ zu Monat 6 [16, 21]. Zusätzlich wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g berechnet [40]. Entsprechend IQWiG-Methodik wird von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen, sofern das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt [40]. • Responderanalysen mit einer Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) im SGRQ (Gesamtscore und Domänen-Scores) von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 um genau 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte) 	<p>Die Auswertungen werden im Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Responderanalysen wurden entsprechend IQWiG-Methodik für post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte) durchgeführt [40]. Es wurde geprüft, ob sich der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (Erhöhung des Scores um 15 Punkte) oder Verbesserung (Verringerung des Scores um 15 Punkte) zu den Zeitpunkten Monat 6 bzw. Monat 8 signifikant unterscheidet.</p> <p>Die Ergebnisse der genannten Analysen sind in Tab. 1 bzw. Tab. 2 dargestellt.</p> <p>Für die Analyse der Veränderung des SGRQ auf Basis von Mittelwertdifferenzen zu Monat 6 liegen die zum Effektschätzer korrespondierenden Konfidenzintervalle für alle Skalen (Gesamt: [0,00; 0,49]; Symptome: [-0,13; 0,36]; Aktivität: [0,01; 0,50]; Alltagsbelastung: [-0,05; 0,44]) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 und damit in einem sicher irrelevanten Bereich [40]. Die Responderanalysen zu Monat 6 zeigen für keine der Skalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen an. Der zu Monat 6 beobachtete Unterschied im SGRQ ist damit nicht klinisch relevant.</p> <p>Die Veränderung des SGRQ auf Basis von Mittelwertdifferenzen zu Monat 8 zeigt für keine der Skalen statistische Signifikanz. Auch die Responderanalysen zu Monat 8 zeigen für keine der Skalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen an.</p> <p>Die Ergebnisse der vom G-BA vorgeschlagenen durchgeführten Auswertungen verdeutlichen, dass es sich bei dem zu Monat 6 beobachteten Unterschied um einen vorübergehenden und keinen klinisch relevanten Effekt handelt. Daher lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunkts SGRQ keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.</p>	<p>Die Auswertungen werden im Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt kann nicht abschließend bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.2.2 Weitere Aspekte</p> <p>Im Folgenden sollen weitere Aspekte aufgeführt werden, warum die vom G-BA in der Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse des Endpunkts SGRQ für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet sind:</p> <p>Wie bereits unter Abschnitt 1.1 erwähnt, ist zu den vom G-BA in der Nutzenbewertung herangezogenen Zeitpunkten Monat 6 und Monat 8 nach Behandlungsbeginn grundsätzlich keine belastbare Aussage zum Therapieeffekt möglich. Laut Fachinformation ist die Behandlung mit ALIS im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie nach Konversion der Sputumkultur noch für 12 Monate fortzuführen [1]. Erst dann lässt sich der unter ALIS erzielte therapeutische Effekt adäquat beurteilen. Eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ist in den meisten Fällen erst nach Erreichen der Heilung möglich [41].</p> <p>Die Differenzen in den Rücklaufzeiten des SGRQ-Fragebogens zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Monat 6 liegen bereits bei über 15 % (Gesamtscore: 19,2 %; Krankheitssymptome: 18,8 %; Belastung: 18,8 %; Aktivität: 18,8 %) [16]. Bei solch hohen Unterschieden in den Anteilen nicht berücksichtigter Patienten wurden die Ergebnisse von Fragebögen in anderen Nutzenbewertungsverfahren als nicht verwertbar angesehen, was zur Ablehnung der Ergebnisse durch den G-BA führte [38, 39]. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse im Dossier ausschließlich deskriptiv dargestellt. Das Vorgehen ist inkonsistent zu früheren Verfahren.</p> <p>Neben den genannten methodischen Aspekten ist auch die Validität des SGRQ als Messinstrument für den Behandlungseffekt der gegen MAC-Erreger gerichteten antibiotischen Therapie begrenzt. Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit pulmonalen NTM-Erkrankungen existieren derzeit keine validierten krankheitsspezifischen</p>	<p>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.</p> <p>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 als hoch verzerrt eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Instrumente [14, 24]. Auch für den SGRQ, der mangels besserer Alternativen bei Untersuchungen von NTM-bedingten Lungenerkrankungen eingesetzt wurde, steht eine Validierung als geeignetes Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Indikation bisher noch aus [9, 42-44]. Dies gilt insbesondere für die Evaluation eines Therapieeffekts auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion. Die wesentliche Einschränkung des SGRQ besteht darin, dass es kein krankheitsspezifisches Messinstrument für NTM-Infektionen darstellt, sondern für den Einsatz bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma, COPD und Bronchiektasen entwickelt und validiert worden ist [14, 45]. Der SGRQ untersucht, inwieweit Atemwegsprobleme die Lebensqualität der Patienten beeinflussen [46]. Diese Atemwegserkrankungen, für die der SGRQ validiert wurde, stellen jedoch auch die häufigsten pulmonalen Grunderkrankungen bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion dar und haben einen wesentlichen Einfluss auf die Atemwegs-Symptomatik der Patienten [15, 24]. Das klinische Bild der pulmonalen MAC-Infektion äußert sich durch variable und unspezifische Symptome wie chronischer oder wiederkehrender Husten, mit und ohne Sputumproduktion, Fatigue, Unwohlsein, Dyspnoe, Hämoptyse, Brustschmerzen, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, die sich größtenteils mit den typischen Symptomen der pulmonalen Grunderkrankungen überlappen und die Bewertung der durch die pulmonale MAC-Infektion bedingten Symptomatik erschweren [47-51]. Die Symptomatik der Patienten kann auch nach Erreichen der Heilung aufgrund der Progression der zugrundeliegenden pulmonalen Erkrankung oder der durch MAC-Erreger verursachten permanenten Lungenschädigung persistieren [14, 37]. Der klinische Verlauf der pulmonalen Grunderkrankungen kann daher die Messung des Behandlungseffekts auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten signifikant verzerren [52, 53]. Aus diesem Grund</p>	<p>Der Endpunkt kann aufgrund der Differenz von mehr als 15% im Anteil fehlender Werte in den Behandlungsarmen nicht abschließend bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
<p>ist das SGRQ auch kein robustes Maß für den Behandlungseffekt der gegen MAC-Erreger gerichteten antibiotischen Therapie.</p> <p><i>Tab. 1: Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire – Veränderung zu Monat 6 bzw. Monat 8 innerhalb der ITT-Population der Studie CONVERT</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CONVERT Zeitpunkt</th> <th>ALIS + MDR N = 224</th> <th>MDR N = 112</th> <th>LSM- Differenz [95%-KI] p-Wert</th> <th>Hedges' g [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Gesamtscore</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Baseline</td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>222 (99,1)</td> <td>110 (98,2)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD), Punkte</td> <td>39,92 (22,33)</td> <td>39,25 (22,48)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Monat 6</td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>168 (75)</td> <td>104 (92,9)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte</td> <td>3,31 (2,14)</td> <td>0,16 (2,29)</td> <td>3,16 [0,09; 6,22] 0,04</td> <td>0,25 [0,00; 0,49]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Monat 8</td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>158 (70,5)</td> <td>96 (85,7)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte</td> <td>2,22 (2,52)</td> <td>2,44 (2,65)</td> <td>-0,22 [-3,43; 2,99]</td> <td>-0,02 [-0,27; 0,24]</td> </tr> </tbody> </table>		CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM- Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]	Gesamtscore					Baseline					n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)			Mittelwert (SD), Punkte	39,92 (22,33)	39,25 (22,48)			Monat 6					n (%)	168 (75)	104 (92,9)			Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	3,31 (2,14)	0,16 (2,29)	3,16 [0,09; 6,22] 0,04	0,25 [0,00; 0,49]	Monat 8					n (%)	158 (70,5)	96 (85,7)			Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	2,22 (2,52)	2,44 (2,65)	-0,22 [-3,43; 2,99]	-0,02 [-0,27; 0,24]	<p>Die Auswertungen werden im Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM- Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]																																																					
Gesamtscore																																																									
Baseline																																																									
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)																																																							
Mittelwert (SD), Punkte	39,92 (22,33)	39,25 (22,48)																																																							
Monat 6																																																									
n (%)	168 (75)	104 (92,9)																																																							
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	3,31 (2,14)	0,16 (2,29)	3,16 [0,09; 6,22] 0,04	0,25 [0,00; 0,49]																																																					
Monat 8																																																									
n (%)	158 (70,5)	96 (85,7)																																																							
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	2,22 (2,52)	2,44 (2,65)	-0,22 [-3,43; 2,99]	-0,02 [-0,27; 0,24]																																																					

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
			0,89				
Domänenscore Symptome							
Baseline							
n (%)	222 (99,1)	112 (100)					
Mittelwert (SD), Punkte	49,19 (24,20)	47,95 (25,26)					
Monat 6							
n (%)	170 (75,9)	106 (94,6)					
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	3,15 (2,89)	1,06 (3,09)	2,09 [-2,02; 6,20]	0,11 [-0,13; 0,36]			
Monat 8							
n (%)	160 (71,4)	98 (87,5)					
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	2,21 (3,37)	1,58 (3,52)	0,64 [-3,60; 4,87]	0,03 [-0,22; 0,29]			
Domänenscore Aktivität							
Baseline							
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)					
Mittelwert (SD), Punkte	47,51 (28,13)	47,28 (27,32)					
Monat 6							

Die Auswertungen werden im Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
n (%)	169 (75,4)	104 (92,9)			Die Auswertungen werden im Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	4,64 (2,69)	0,59 (2,88)	4,05 [0,19; 7,90] 0,04	0,25 [0,01; 0,50]	
Monat 8					
n (%)	160 (71,4)	97 (86,6)			
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	3,00 (3,22)	1,92 (3,37)	1,08 [-3,01; 5,16] 0,61	0,07 [-0,19; 0,32]	
Domänenscore Alltagsbelastung					
Baseline					
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)			
Mittelwert (SD), Punkte	32,80 (22,11)	32,95 (23,09)			
Monat 6					
n (%)	169 (75,4)	104 (92,9)			
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	2,92 (2,46)	0,01 (2,64)	2,90 [-0,61; 6,42] 0,11	0,19 [-0,05; 0,44]	
Monat 8					
n (%)	161 (71,9)	97 (86,6)			

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte	2,50 (2,94)	3,02 (3,08)	-0,52 [-4,24; 3,20] 0,78	-0,04 [-0,29; 0,22]	Die Auswertungen werden im Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.
<p>MMRM-Modell mit Behandlung, Monat, der Interaktion von Behandlung x Monat und der Randomisierungsstrata als feste Effekte, der jeweiligen SGRQ-Scores zu Baseline als Kovariate sowie der Baseline x Monat-Interaktion. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Für jede Domäne und auch als Gesamtwert können die Scores Werte zwischen 0 und 100 Prozent annehmen, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität ausdrücken.</p> <p>SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: Multi-drug regimen; MMRM: Mixed model for repeated measures; SD: Standardabweichung; LSM: Least-Squares-Mittelwertdifferenz (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p>					
<p>Tab. 2: Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Veränderung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte) zu Monat 6 bzw. Monat 8 innerhalb der Studie CONVERT</p>					
S	ALIS + MDR		MDR		ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtscore					
					Die Responderanalysen unterliegen ebenfalls den genannten Limitationen bezüglich der Rücklaufquoten (siehe Amendment zur Nutzenbewertung).

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	168	14 (8,3)	104	13 (12,5)	0,67 [0,33; 1,36] 0,2994	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	168	24 (14,3)	104	9 (8,7)	1,65 [0,80; 3,41] 0,1858	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	158	16 (10,1)	96	6 (6,3)	1,62 [0,66; 4,00] 0,3609	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	158	23 (14,6)	96	15 (15,6)	0,93 [0,51; 1,70] 0,8570	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Domänenscore Symptome						Die Responderanalysen unterliegen ebenfalls den genannten Limitationen bezüglich der Rücklaufquoten (siehe Amendment zur Nutzenbewertung).
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	170	29 (17,1)	106	17 (16,0)	1,06 [0,62; 1,84] 0,8695	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	170	41 (24,1)	106	17 (16,0)	1,50 [0,90; 2,51] 0,1293	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	160	27 (16,9)	98	13 (13,3)	1,27 [0,69; 2,35] 0,4826	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der	160	40 (25,0)	98	16 (16,3)	1,53 [0,91; 2,58] 0,1202	

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Skalenspannweite (= 15 Punkte)						Die Responderanalysen unterliegen ebenfalls den genannten Limitationen bezüglich der Rücklaufquoten (siehe Amendment zur Nutzenbewertung).
Domänenscore Aktivität						
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	17 (10,1)	104	16 (15,4)	0,65 [0,35; 1,24] 0,2509	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	32 (18,9)	104	12 (11,5)	1,64 [0,89; 3,04] 0,1278	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	160	22 (13,8)	97	16 (16,5)	0,83 [0,46; 1,51] 0,5886	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit	160	29 (18,1)	97	15 (15,5)	1,17 [0,66; 2,07] 0,6131	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)						Die Responderanalysen unterliegen ebenfalls den genannten Limitationen bezüglich der Rücklaufquoten (siehe Amendment zur Nutzenbewertung).
Domänenscore Alltagsbelastung						
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	23 (13,6)	104	17 (16,4)	0,83 [0,47; 1,48] 0,5980	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	27 (16,0)	104	8 (7,7)	2,08 [0,98; 4,40] 0,0614	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	161	23 (14,3)	97	9 (9,3)	1,54 [0,74; 3,19] 0,3295	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	161	26 (16,2)	97	18 (18,6)	0,87 [0,50; 1,50] 0,6130	Die Responderanalysen unterliegen ebenfalls den genannten Limitationen bezüglich der Rücklaufquoten (siehe Amendment zur Nutzenbewertung).
<p>Die Responder-Analyse wurde für jeden der Scores auf der Grundlage der nicht-adjustierten Veränderung gegenüber dem Basiswert durchgeführt. Nachdem der Responder-Status eines jeden Patienten abgeleitet wurde, erfolgte die Analyse mittels Vierfeldertafel. Als Effektschätzer wurde das nicht adjustierte relative Risiko (RR) mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Der p-Wert für den Behandlungsunterschied zwischen ALIS+MDR und MDR wurde mit dem exakten Fischer-Test berechnet.</p> <p>Für jede Domäne und auch als Gesamtwert können die Scores Werte zwischen 0 und 100 Prozent annehmen, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität ausdrücken.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: Multi-drug regimen; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall</p>						
<p>3 Antibiotika-Resistenzsituation</p> <p>3.1 Stellungnahme</p> <p>Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Die Betrachtung der Resistenzsituation in der Nutzenbewertung erfolgte, ohne auf die wesentlichen erwarteten Auswirkungen der ALIS-Therapie auf die Resistenzsituation einzugehen. Im Folgenden sollen daher die wichtigsten für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Aspekte zur Resistenzsituation zusammengefasst werden.</p>						

3.2 Begründung

Vor dem Hintergrund der begrenzten Therapieoptionen sind erworbene Antibiotika-Resistenzen eine große Gefahr für die Versorgung der Zielpopulation. Von größter Bedeutung sind erworbene Resistenzen gegenüber Makroliden und Amikacin, da nur für diese beiden Wirkstoffe klare Korrelationen zwischen der Aktivität *in vitro* und den Behandlungsergebnissen *in vivo* nachgewiesen wurden [15].

Makrolide bilden die wichtigste Grundlage der antibiotischen Therapie der pulmonalen MAC-Infektion. Aus diesem Grund kommt der Vermeidung von Makrolid-Resistenzen (Minimale Hemmkonzentration, MHK > 32 µg/ml) größte Bedeutung zu [15, 37]. Für die Zielpopulation ist das Auftreten von Makrolid-Resistenz mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert [24]. Bei Makrolid-Resistenz sinkt die Rate der Sputumkonversion von etwa 61 % auf etwa 21 % und die 1-Jahres-Gesamtmortalität liegt bei 10 % [36]. Die 5-Jahres-Gesamtmortalität bei Patienten mit Makrolid-resistenter pulmonaler MAC-Infektion wurde in zwei Studien mit 29 % bzw. 47 % berichtet [34, 35]. Makrolid-Resistenzen sind oft die Folge einer Makrolid-Monotherapie oder der Anwendung von 2-fach-Kombinationen aus einem Makrolid und einem Fluorochinolon bzw. nach Absetzen des Kombinationspartners Ethambutol [24]. Sie können bei längerer Therapiedauer aber auch unter der empfohlenen antibiotischen Kombinationstherapie auftreten [54, 55].

Erworbene Resistenzen gegenüber Amikacin (MHK ≥ 64 µg/ml für Amikacin i.v.) werden meist von Patienten isoliert, die lange mit Amikacin und/oder verwandten Aminoglykosiden behandelt wurden [15]. Amikacin i.v. wird insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, hoher Bakterienlast und bereits Makrolid-resistenten Erregern eingesetzt und erworbene Resistenzen gegenüber Amikacin stellen diese Patientengruppen vor ein schwerwiegendes Problem [15, 24, 56, 57].

In Hinblick auf die Resistenzsituation ergeben sich für die Zielpopulation folgende relevante Vorteile durch ALIS:

- **ALIS ist auch gegen MAC-Isolate gleichermaßen wirksam, die gegen i.v. Amikacin bereits als resistent gelten (MHK =64 µg/ml)**

Die Resistenzsituation wird über das zugelassene Anwendungsgebiet („Erwachsene mit begrenzten Behandlungsoptionen“) sowie über die in der Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. 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.

In der zulassungsrelevanten Studie CONVERT war das Vorliegen einer Amikacin-Resistenz (definiert als minimale Hemmkonzentration, MHK > 64 µg/ml) im MAC-Isolat als ein Ausschlusskriterium definiert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Studie CONVERT war das Vorliegen einer Amikacin-MHK >64 µg/ml im MAC-Isolat als ein Ausschlusskriterium definiert und alle Patienten sind vor Studieneinschluss auf Amikacin-Empfindlichkeit getestet worden [16]. In der Nutzenbewertung wird beschrieben, dass das Testkriterium für das Vorliegen einer Amikacin-Resistenz (definiert als minimale Hemmkonzentration, MHK > 64 µg/ml) sich auf die systemische Verabreichung von Amikacin bezieht und laut EPAR nicht als relevant für die Inhalation angesehen werden kann [21]. Im EPAR wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass keine Korrelation zwischen der Amikacin-MHK von 8 bis 64 µg/ml zu Baseline und der Rate der kulturellen Sputumkonversion, auch bei Subgruppenanalysen nach Spezies bzw. Region, nachgewiesen werden konnte [17]. In post-hoc-Analysen lagen die Raten der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 unter ALIS für die getesteten MAC-Isolate mit MHKs von 8 bis 64 µg/ml zwischen 28,6 % und 34,5 % [17].</p> <p>Bereits ab einer Amikacin-MHK von 64 µg/ml gilt der MAC-Erreger als resistent gegenüber systemisch verabreichtem Amikacin [15]. Der angenommene Grenzwert für Resistenz gegenüber ALIS in MAC-Erregern liegt hingegen bei MHK ≥128 µg/mL [15]. Das bedeutet, dass MAC-Isolate, die gegenüber systemischem Amikacin resistent sind (bei einer Amikacin MHK =64 µg/ml), trotzdem eine Empfindlichkeit gegenüber ALIS zeigen könnten. In diesem Fall könnten Patienten, die aufgrund einer Amikacin-Resistenz nicht für eine Therapie mit systemischem Amikacin in Frage kommen, noch immer von einer Therapiemöglichkeit mit ALIS profitieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALIS stellt eine Therapieoption für Patienten mit Makrolid-resistenten MAC-Erregern dar 	<p>In der zulassungsrelevanten Studie CONVERT war das Vorliegen einer Amikacin-Resistenz (definiert als minimale Hemmkonzentration, MHK > 64 µg/ml) im MAC-Isolat als ein Ausschlusskriterium definiert. Es lassen sich daher keine Aussagen für die Amikacin-resistenten MAC aus der Studie ableiten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit von ALIS im Erreichen der kulturellen Sputumkonversion wurde auch gegenüber MAC-Isolaten mit einer nachgewiesenen Makrolid-Resistenz gezeigt. In CONVERT waren zu Baseline 73 (21,8 %) Patienten mit Makrolid-resistenten MAC-Erregern eingeschlossen, davon 51 (22,9 %) in der ALIS + MDR-Gruppe und 22 (19,6 %) Patienten in der MDR-Gruppe [18]. Die Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 unter Makrolid-resistenten Patienten in CONVERT lag bei 13,7 % in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. 4,5 % in der MDR-Gruppe [58]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in der ALIS-naiven Patientenkohorte in der Extensionsstudie INS-312 erzielt [58]. Konsistent mit der schlechten Prognose bei Auftreten von Makrolid-resistenten MAC-Erregern wurden auch in ALIS-Studien geringere Raten der kulturellen Sputumkonversion bei Patienten mit Makrolid-resistenten Erregern gegenüber Makrolid-sensitiven Erregern erreicht [16]. Im Behandlungsvergleich zeigt sich jedoch, dass Patienten auch bei Vorliegen einer Makrolid-Resistenz von einer Therapie mit ALIS profitieren und etwa 3-mal häufiger eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichen als unter MDR [16].</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>Die Begrenzung der Therapiedauer bei Heilung durch ALIS minimiert das Auftreten von Makrolid-Resistenzen</p> <p>Unter der empfohlenen Initialtherapie sind Makrolid-Resistenzen zwar selten, jedoch treten unter den für die Zielpopulation von ALIS typischen längeren Therapiezeiten auch unter der empfohlenen Kombinationstherapie vermehrt Makrolid-Resistenzen auf [34, 35, 59, 60]. In CONVERT lag die mittlere Dauer der Vortherapie zu Studieneinschluss bei 3,94 Jahren und etwa 22 % der eingeschlossenen Patienten waren zu Baseline Makrolid-resistent [16]. Ähnliches wurde auch in anderen Studien berichtet – so entwickelten nach einer</p> 	<p>Eine Post-hoc-Untersuchung der kulturellen Sputumkonversion bei Makrolid-Resistenz zeigte in der CONVERT-Studie für die Makrolid-resistenten Patientinnen und Patienten eine Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 von 13,7 % (7/51) im ALIS+MDR-Behandlungsarm bzw. 4,5 % (1/22) im MDR-Behandlungsarm.</p> <p>Für die Endpunkte Erregerfreiheit 3 bzw. 12 Monate nach Therapieende wurden keine p-Werte für die Interaktionstests angegeben. Es wurden keine signifikanten Interaktionen bzw. keine p-Werte berichtet für Sputumkonversion zu Monat 6 und Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medianen Behandlungsdauer von 33 Monaten ca. 22 % der Patienten mit therapierefraktärer pulmonaler MAC-Infektion eine Makrolid-Resistenz [59]. Die mediane Expositionszeit gegenüber Makroliden vor der Feststellung der Makrolid-Resistenz wurde in zwei weiteren Studien mit etwa 30 bzw. 49 Monaten beziffert [34, 35]. Ergebnissen einer Studie mit Empfindlichkeitstestungen von MAC-Isolaten in einer Kohorte von 85 Patienten zufolge traten Makrolid-Resistenzen in Folge-Isolaten häufiger auf, was die Entwicklung von Makrolidresistenzen bei längerer und unzureichender Antibiotikaexposition unterstützt [61].</p> <p>Damit stellen Makrolid-Resistenzen, bedingt durch die meist lange Krankheitsgeschichte und den langjährigen Antibiotikagebrauch, ein unmittelbares Risiko für die Zielpopulation von ALIS dar. Für diese Patienten ermöglicht die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion unter ALIS die gesamte antibiotische Therapie abzusetzen und Makrolid-Resistenzen in Folge einer protrahierten antibiotischen Therapie zu vermeiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Add-On Gabe von ALIS könnte vor der Entwicklung von Makrolid-Resistenzen schützen. <p>Bei der Verordnung einer 2-fach Kombination, z.B. bei Patienten, die eine aggressive Therapie nicht vertragen, oder bei Resistenzen gegen die Haupt-Kombinationspartner besteht potenziell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Makrolid-Resistenzen [15]. In einer 2-fach Kombination mit einem Makrolid ist Ethambutol der beste Kombinationspartner [15]. Es wird jedoch vermutet, dass die Hinzunahme eines dritten Wirkstoffs zusätzlichen Schutz gegen das Auftreten von Makrolid-Resistenz bieten könnte [15].</p> <p>Neben den Antibiotika der ersten Reihe, die bereits Teil der empfohlenen Initialtherapie sind, stellt ALIS die einzige zugelassene</p>	<p>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.</p> <p>Daten zur Entwicklung von Makrolid-Resistenzen wurden in der Zulassungsstudie CONVERT nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieoption für Patienten der Zielpopulation dar. Sofern Resistenzen gegen Antibiotika der ersten Reihe bestehen, könnte die Hinzunahme von ALIS zu einer 2-fach Kombinationstherapie zusätzlichen Schutz vor Entwicklung von Makrolid-Resistenzen bieten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 60, 2. Absatz [21]	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In Kapitel 4.2 Design und Methodik der Studie schreibt der G-BA: <i>„[...] Die in den Leitlinien am häufigsten empfohlene antibiotische Kombinationstherapie [3,6] basierend auf einer 3-fach Kombination aus Ethambutol, einem Makrolid und Rifamycin wurde zu Baseline nur von ca. 55 % der Studienteilnehmenden befolgt. Insgesamt 20 % der Teilnehmenden im Interventionsarm und 15 % im Kontrollarm führten zu Baseline eine antibiotische Therapie mit weniger als 3 Antibiotika durch. Eine Optimierung der antibiotischen Therapie war weder zu Baseline noch im Studienverlauf geplant. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die von einigen Studienteilnehmenden durchgeführte antibiotische Therapie eine Untertherapie der MAC-NTM-Erkrankung darstellte.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 60)</p> <p>Unter Berücksichtigung der nachfolgend genannten Aspekte kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die in der CONVERT-Studie durchgeführte antibiotische Kombinationstherapie MDR eine Untertherapie der pulmonalen MAC-Infektion darstellte. Vielmehr handelt es sich bei der in CONVERT durchgeführten antibiotischen Sockeltherapie MDR um eine für diese Patientengruppe bestmöglich optimierte antibiotische Therapie.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die Studie CONVERT mit vergleichenden Daten einer Therapie mit Amikacin als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationsbehandlung gegenüber einer solchen Kombinationsbehandlung allein betrachtet. Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber der antibiotischen Standardtherapie nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird vorgeschlagen den Abschnitt wie folgt zu ändern:</p> <p><i>„[...] Die in den Leitlinien am häufigsten empfohlene antibiotische Kombinationstherapie [3,6] basierend auf einer 3-fach Kombination aus Ethambutol, einem Makrolid und Rifamycin wurde zu Baseline von ca. 55 % der Studienteilnehmenden befolgt. Insgesamt 20% der Teilnehmenden im Interventionsarm und 15 % im Kontrollarm führten zu Baseline eine antibiotische Therapie mit weniger als 3 Antibiotika durch. Eine Optimierung der antibiotischen Therapie war weder zu Baseline noch im Studienverlauf geplant. Aufgrund der langen Expositionszeit (durchschnittlich insgesamt 3,94 Jahre) gegenüber verschiedenen Antibiotika-Kombinationen kann davon ausgegangen werden, dass die von den Studienteilnehmenden durchgeführte antibiotische Therapie angemessen war. Es entspricht dem Versorgungsstandard, dass bei einer so langen Antibiotika-Behandlung Therapieanpassungen unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren wie Medikamentenunverträglichkeiten, Nebenwirkungen, Resistenzen gegen bestimmte Kombinationspartner vorgenommen wurden.“</i></p> <p>Begründung</p> <p>Gemäß Fachinformation ist ALIS zugelassen zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1]. Die Behandlung der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion ist aufgrund von Medikamentenunverträglichkeiten und Nebenwirkungen sowie der insgesamt begrenzten Wirksamkeit der verfügbaren Therapien im Erreichen der kulturellen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die Studie CONVERT mit vergleichenden Daten einer Therapie mit Amikacin als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationsbehandlung gegenüber einer solchen Kombinationsbehandlung allein betrachtet. Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber der antibiotischen Standardtherapie nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sputumkonversion sehr komplex [55]. Zur Initialtherapie wird gegenwärtig eine 3-fach Kombination aus Ethambutol, einem Makrolid und Rifamycin empfohlen, wobei diese 3-fach Kombination die initial wirksamste Therapieoption gegen MAC-Erreger darstellt [15]. Bei Patienten der Zielpopulation handelt es sich um Patienten, bei denen eine Initialtherapie gegen die pulmonale MAC-Infektion bereits versagte, d.h. nach mindestens 6 Monaten unter antibiotischer Therapie keine kulturelle Sputumkonversion erreicht werden konnte und denen nur noch begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen [15].</p> <p>Auf das Versagen der Initialtherapie in der Zielpopulation folgen in der Regel mehrere Modifikationsversuche der antibiotischen Therapie mit alternativen Kombinationspartnern und eine längere Exposition gegenüber verschiedenen Antibiotika-Kombinationen ist erforderlich [55, 62]. Bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber Medikamenten der ersten Reihe muss auf die wenigen alternativen Therapieoptionen ausgewichen werden, die jedoch für die Therapie der pulmonalen MAC-Infektion nicht zugelassen sind. Laut ATS/ERS/IDSA/ESCMID Leitlinie kommen dafür Clofazimin, Moxifloxacin und Linezolid (ggf. auch Bedaquilin oder Tedizolid) in Betracht [15].</p> <p>Auch wenn eine 3-fach Kombinationstherapie die erste Wahl darstellt, könnte eine 2-fach Kombination insbesondere bei älteren oder morbidieren Patienten, die eine aggressive Therapie nicht vertragen, oder bei Resistenzen gegen die Haupt-Kombinationspartner aus Mangel an Alternativen angezeigt sein. Auch Empfehlungen der ATS/ERS/IDSA/ESCMID-Leitlinie lassen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die Studie CONVERT mit vergleichenden Daten einer Therapie mit Amikacin als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationsbehandlung gegenüber einer solchen Kombinationsbehandlung allein betrachtet. Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber der antibiotischen Standardtherapie nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spielraum für die Anwendung einer 2-fach Kombinationstherapie zur Behandlung der MAC-Erreger [15].</p> <p>Bei den in der Studie CONVERT eingeschlossenen Patienten fand eine antibiotische Sockeltherapie (MDR) Anwendung, die aus mindestens zwei gegen MAC-Erreger geeigneten Wirkstoffen und gemäß Empfehlungen der ATS/IDSA oder einschlägiger Leitlinien zusammengesetzt sein sollte [16]. Insgesamt erhielten über 80 % der in CONVERT eingeschlossenen Patienten eine MDR aus mindestens 3 Wirkstoffen. Um Resistenzen und Unverträglichkeiten bei eingeschlossenen Patienten ausreichend berücksichtigen zu können, war die Auswahl der erlaubten Wirkstoffe der MDR nicht auf Rifamycine, Makrolide und Ethambutol eingeschränkt. Zu Baseline waren die meisten Patienten bereits seit mehreren Jahren (durchschnittlich 3,94 Jahre) erfolglos antibiotisch vortherapiert [16]. Im Kontext dieser Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass nach so einem langen Behandlungszeitraum das Potenzial für eine weitere Therapieoptimierung ausgeschöpft worden ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren wie Medikamentenunverträglichkeiten, Nebenwirkungen, Resistenzen gegen bestimmte Kombinationspartner und die lange Expositionszeit gegenüber verschiedenen Antibiotika-Kombinationen kann davon ausgegangen werden, dass MDR die für diese Patientengruppe bestmöglich optimierte antibiotische Therapie darstellt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die Studie CONVERT mit vergleichenden Daten einer Therapie mit Amikacin als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationsbehandlung gegenüber einer solchen Kombinationsbehandlung allein betrachtet. Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber der antibiotischen Standardtherapie nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Abschnitt „Bewertung“ [13]	<p><u>Anmerkung:</u> In Kapitel 2.3.2 Morbidität schreibt der G-BA in der Bewertung der Operationalisierung: <i>„Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Pro Erhebungszeitpunkt und Person wurden möglichst 2–3 Sputumproben gesammelt. Es ist unklar, ob diese einzeln voneinander oder gepoolt analysiert wurden.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 22)</p> <p>Der Umgang mit den Sputumproben wird im Folgenden klargestellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird vorgeschlagen den Abschnitt wie folgt zu ändern: <i>„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Pro Erhebungszeitpunkt und Person wurden möglichst 2–3 Sputumproben gesammelt, die separat verarbeitet und kultiviert wurden. Damit ein Erhebungszeitpunkt als negativ galt, mussten alle Sputumkulturen, sowohl in flüssigen als auch auf festen Medien, als MAC-negativ gemeldet worden sein.“</i></p> <p>Begründung In der Studie CONVERT wurde jede der pro Erhebungszeitpunkt und Person gesammelten Sputumproben separat verarbeitet und kultiviert. Die Ergebnisse der Sputumproben, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt gesammelt wurden, wurden erst für die Analyse gepoolt. Wenn also mindestens eine Sputumkultur ein positives</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wachstum von MAC-Erregern anzeigte, wurde der entsprechende Erhebungszeitpunkt als positiv bewertet. Damit ein Erhebungszeitpunkt als negativ galt, mussten alle Sputumkulturen, sowohl in flüssigen als auch auf festen Medien, als MAC-negativ gemeldet worden sein.	notwendige Voraussetzung für eine Besserung der pulmonalen MAC-Infektion, weshalb der Endpunkt für die Nutzenbewertung ergänzend betrachtet werden kann.
S. 32, Zeilen 29-31; S. 33, Zeilen 7-10 und 21- 26 [49]	<p><u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 2.3.4 Sicherheit schreibt der G-BA: <i>„Pulmonale Exazerbationen sollten nicht als UE im eCRF erfasst werden, solange sie nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten. Pulmonale Exazerbationen, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten, sollten separat erfasst werden.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 32)</p> <p>Sowie <i>„[...] Pulmonale Exazerbationen, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten, sollten nicht als UE, sondern separat erfasst werden. Es ist unklar, ob diese separat erfassten Ereignisse in die Auswertung der UE von besonderem Interesse einfließen.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 33)</p> <p>Und <i>„Pulmonale Exazerbationen, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten, wurden nicht als UE, sondern separat erfasst. Pulmonale Exazerbationen können Ereignisse der Grunderkrankung darstellen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass diese auch durch die Gabe der Studienmedikation beeinflusst wird. Die Nichterfassung</i></p>	

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>von pulmonalen Exazerbationen als UE kann daher zu einer Untererfassung von pulmonalen Exazerbationsereignissen insgesamt führen. Diesbezügliche Sensitivitätsanalysen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.“</i> (G-BA Nutzenbewertung, S. 33)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es wird vorgeschlagen, die in der Anmerkung zitierten Aussagen zu streichen.</p> <p>Begründung</p> <p>Die genannten Anmerkungen basieren vermutlich auf folgender Formulierung aus dem Studienprotokoll:</p> <p><i>“It is expected that patients in this study will experience a large number of pulmonary exacerbation events due to their underlying lung condition(s). Pulmonary exacerbation will be defined based on the Investigators best clinical judgment. Details of the type of exacerbation should be provided. These events should not be reported on the AE eCRF unless they meet the criteria for an SAE. Instead, these events should be reported in the “pulmonary exacerbation not SAE” page of the eCRF.”</i> (CONVERT Studienprotokoll Amendment #3, S. 92)</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse (UE), die vom Prüfarzt als pulmonale Exazerbationen gewertet wurden, wurden unabhängig von den Anforderungen des Studienprotokolls auch als UE erfasst und in den Analysen berücksichtigt. Die im Studienprotokoll definierte</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die UE, SUE, schwere UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anforderung bezog sich auf die Erfassung zusätzlicher Details der pulmonalen Exazerbationen.	
S. 11f, Abschnitt 3.2.4 [63]	<p><u>Anmerkung:</u> In Kapitel 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen schreibt das IQWiG: „[...] Es können zudem zusätzliche Kosten für das Lamira-Inhalationssystem entstehen, insbesondere für die Steuereinheit (Base Controller). Dieses Inhalationssystem ist laut Fachinformation [...] ausschließlich für die Anwendung von Amikacinsulfat (liposomal) bestimmt.“ (IQWiG Bewertung, S. 11f)</p> <p>Der im genannten Abschnitt verwendete Wortlaut gibt die in der Fachinformation von ARIKAYCE® liposomal genannten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von ALIS nicht sinngemäß wieder.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird vorgeschlagen, den zitierten Abschnitt folgendermaßen abzuändern: „[...] Es können zudem zusätzliche Kosten für das Lamira-Inhalationssystem entstehen. Die Anwendung von Amikacinsulfat</p>	

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>(liposomal) darf laut Fachinformation ausschließlich mit diesem Inhalationssystem erfolgen.“</i></p> <p>Begründung</p> <p>Laut Fachinformation darf ALIS nur mit dem Lamira-Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller)) angewendet werden [1]. Es darf nicht durch eine andere Art der Anwendung oder mit einem anderen Inhalationssystem angewendet werden [1]. Der vom IQWiG verwendete Wortlaut legt hingegen nahe, dass die Steuereinheit (Base Controller) des Lamira-Inhalationssystems möglicherweise austauschbar sei.</p> <p>Die Steuereinheit ist jedoch ein integraler Bestandteil des Lamira-Inhalationssystems, welches aus dem Vernebler, Aerosolerzeuger und der Steuereinheit (Base Controller) besteht und nicht in Teilen oder im Ganzen gegen andere Inhalationssysteme austauschbar ist.</p>	<p>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 bei der Darstellung der Therapiekosten kein exemplarischer Preis aufgeführt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Schönfeld N, Haas W, Richter E, Bauer TT, Bös L, Castell S, et al. (2013): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakterien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie*; 67(11):605-33.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. (2007): An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 175(4):367-416.
4. Johnson MM, Odell JA (2014): Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Journal of thoracic disease*; 6(3):210-20.
5. Pan SW, Shu CC, Feng JY, Wang JY, Chan YJ, Yu CJ, et al. (2017): Microbiological Persistence in Patients With Mycobacterium avium Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 65(6):927-34.
6. Park HY, Jeong B-H, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh W-J (2016): Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest*; 150(6):1222-32.
7. Food US, Drug A (2016): The Voice of the Patient - A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative: Non-Tuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infection. [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/96932/download>.
8. Hong JY, Lee SA, Kim SY, Chung KS, Moon SW, Kim EY, et al. (2014): Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Quality of Life Research*; 23(10):2735-41.
9. Mehta M, Marras TK (2011): Impaired health-related quality of life in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med*; 105(11):1718-25.
10. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. (2017): Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *The European respiratory journal*; 49(4):1602109.
11. Marras TK, Vinnard C, Zhang Q, Hamilton K, Adjemian J, Eagle G, et al. (2018): Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. *Respiratory medicine*; 145:80-8.
12. Bakker-Woudenberg IAJM, van Vianen W, van Soolingen D, Verbrugh HA, van Agtmael MA (2005): Antimycobacterial agents differ with respect to their bacteriostatic versus bactericidal activities in relation to time of exposure, mycobacterial growth phase, and their use in combination. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 49(6):2387-98.
13. Nuermberger E, Grosset J (2004): Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of mycobacterial infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*; 23(4):243-55.
14. Loebinger MR, Birring SS (2020): Patient reported outcomes for non-tuberculous mycobacterial disease. *European Respiratory Journal*; 55(1):1902204.

15. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. (2020): Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 71(4):e1-e36.
16. Insmed Germany GmbH (2020): ALIS (ARIKAYCE® liposomal): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A [Zugriff: 08.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4222/2020-11-27_Modul4A_ALIS.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA) (2020): ARIKAYCE liposomal: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. (2018): Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 198(12):1559-69.
19. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP, 2nd, Micioni L, Liu K, et al. (2017): Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 195(6):814-23.
20. Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR (2016): Pulmonary Deposition and Elimination of Liposomal Amikacin for Inhalation and Effect on Macrophage Function after Administration in Rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 60(11):6540.
21. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Amikacin. [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4223/2020-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Amikacin_D-600.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-632/AM-RL-VI-Off-label-2021-01-15.pdf>.
23. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bedaquilin (Bewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der Geringfügigkeitsgrenze von 1 Mio. Euro). [Zugriff: 08.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5852/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_TrG.pdf.
24. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. (2017): British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*; 72(Suppl 2):ii1-ii64.
25. Aliberti S, Sotgiu G, Castellotti P, Ferrarese M, Pancini L, Pasat A, et al. (2020): Real-life evaluation of clinical outcomes in patients undergoing treatment for non-tuberculous mycobacteria lung disease: A ten-year cohort study. *Respiratory Medicine*; 164:105899.
26. Koh WJ, Moon SM, Kim SY, Woo MA, Kim S, Jhun BW, et al. (2017): Outcomes of Mycobacterium avium complex lung disease based on clinical phenotype. *The European respiratory journal*; 50(3)

27. Falkinham JO, 3rd (2013): Reducing human exposure to Mycobacterium avium. *Annals of the American Thoracic Society*; 10(4):378-82.
28. Griffith DE, Aksamit TR (2012): Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Current opinion in infectious diseases*; 25(2):218-27.
29. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al. (2020): The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Front Immunol*; 11:303.
30. Shteinberg M, Boyd J, Aliberti S, Polverino E, Harris B, Berg T, et al. (2021): What is important for people with nontuberculous mycobacterial disease? An EMBARC-ELF patient survey. *ERJ Open Res*; 7(1)
31. Kamii Y, Nagai H, Kawashima M, Matsuki M, Nagoshi S, Sato A, et al. (2018): Adverse reactions associated with long-term drug administration in Mycobacterium avium complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*; 22(12):1505-10.
32. Shulha JA, Escalante P, Wilson JW (2019): Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous Mycobacteria Infections. *Mayo Clinic proceedings*; 94(8):1567-81.
33. Leitman A (2019): NTM Lung Disease: Patient Experiences & Preferences. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/124058/download>.
34. Moon SM, Park HY, Kim SY, Jhun BW, Lee H, Jeon K, et al. (2016): Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Resistance Mutations Associated with Macrolide-Resistant Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 60(11):6758-65.
35. Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, Nakagawa T, Morino E, Shiraishi Y, et al. (2016): Macrolide-Resistant Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Annals of the American Thoracic Society*; 13(11):1904-11.
36. Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA (2019): Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*; 20(1):286.
37. Griffith DE, Aksamit TR (2020): Managing M avium Complex Lung Disease With a Little Help From My Friend. *Chest*;
38. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>.
41. Kwak N, Kim SA, Choi SM, Lee J, Lee C-H, Yim J-J (2020): Longitudinal changes in health-related quality of life according to clinical course among patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: a prospective cohort study. *BMC pulmonary medicine*; 20(1):126.

42. Hama M, Ushiki A, Kosaka M, Yamazaki Y, Yasuo M, Yamamoto H, et al. (2016): Health-related quality of life in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 20(6):747-52.
43. Maekawa K, Ito Y, Oga T, Hirai T, Kubo T, Fujita K, et al. (2013): High-resolution computed tomography and health-related quality of life in *Mycobacterium avium* complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis*; 17(6):829-35.
44. Ogawa T, Asakura T, Suzuki S, Okamori S, Kusumoto T, Namkoong H, et al. (2019): Longitudinal Validity and Prognostic Significance of the St George's Respiratory Questionnaire in 269 Patients with Pulmonary *Mycobacterium Avium* Complex Disease. In: A106 NTM: BENCH TO BEDSIDE. *Am J Respir Crit Care Med*; 199:A2542.
45. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P (1992): A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *American Review of Respiratory Disease*; 145(6):1321-7.
46. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. (2002): Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *The European respiratory journal*; 19(3):405-13.
47. Schiff HF, Jones S, Achaiah A, Pereira A, Stait G, Green B (2019): Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: seven year experience in a UK hospital. *Sci Rep*; 9(1):1730.
48. Khan Z, Miller A, Bachan M, Donath J (2010): *Mycobacterium Avium* Complex (MAC) Lung Disease in Two Inner City Community Hospitals: Recognition, Prevalence, Co-Infection with *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) and Pulmonary Function (PF) Improvements After Treatment. *Open Respir Med J*; 4:76-81.
49. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. (2008): Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 178(10):1066-74.
50. Kotilainen H, Valtonen V, Tukiainen P, Poussa T, Eskola J, Jarvinen A (2015): Clinical findings in relation to mortality in non-tuberculous mycobacterial infections: patients with *Mycobacterium avium* complex have better survival than patients with other mycobacteria. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology; 34(9):1909-18.
51. Mirsaeidi M, Hadid W, Ericoussi B, Rodgers D, Sadikot RT (2013): Non-tuberculous mycobacterial disease is common in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *International Journal of Infectious Diseases*; 17(11):e1000-e4.
52. van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, Bottema BJAM, van der Zee JS, Ijzermans CJ, et al. (2003): The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *Journal of Clinical Epidemiology*; 56(12):1177-84.
53. Xuan J, Kirchdoerfer LJ, Boyer JG, Norwood GJ (1999): Effects of comorbidity on health-related quality-of-life scores: an analysis of clinical trial data. *Clinical Therapeutics*; 21(2):383-403.
54. Jhun BW, Yang B, Moon SM, Lee H, Park HY, Jeon K, et al. (2018): Amikacin Inhalation as Salvage Therapy for Refractory Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 62(7):e00011-18.
55. Kwon YS, Koh WJ, Daley CL (2019): Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Tuberculosis and respiratory diseases*; 82(1):15-26.
56. Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, Woods GL, Stout JE, Wolfe CR, et al. (2013): In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with

- proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *Journal of clinical microbiology*; 51(10):3389-94.
57. Kwon Y-S, Daley CL, Koh W-J (2019): Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 13(9):851-61.
 58. Winthrop KL, Flume PA, Thomson R, Brown-Elliott BA, Wallace JRJ, Griffith DE, et al. (2020): Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) for Treatment-Refractory Mycobacterium Avium Complex (MAC) Lung Disease: Effect of Baseline Amikacin and Clarithromycin Susceptibility on Culture Conversion. In: C16 NTM DISEASE - NEW DATA AND CHANGING PARADIGMS. American Thoracic Society; A4494-A.
 59. Jhun BW, Kim S-Y, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, et al. (2018): Development of Macrolide Resistance and Reinfection in Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 198(10):1322-30.
 60. Kadota T, Matsui H, Hirose T, Suzuki J, Saito M, Akaba T, et al. (2016): Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant Mycobacterium avium complex lung disease. *BMC infectious diseases*; 16:31.
 61. Wetzstein N, Kohl TA, Andres S, Schultze TG, Geil A, Kim E, et al. (2020): Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in Mycobacterium avium complex. *Int J Infect Dis*; 93:320-8.
 62. Brode SK, Chung H, Campitelli MA, Kwong JC, Marchand-Austin A, Winthrop KL, et al. (2019): Prescribing Patterns for Treatment of Mycobacterium avium Complex and M. xenopi Pulmonary Disease in Ontario, Canada, 2001-2013. *Emerg Infect Dis*; 25(7)
 63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex[MAC]-Lungeninfektion) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Dossierbewertung Auftrag: G20-29 Version 1.0 Stand: 24.02.2021. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4224/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Amikacinsulfat-liposomal_D-600.pdf.

Insmed Germany GmbH nachgereicht am 13. April 2021

Datum	13.04.2021
Stellungnahme zu	Amikacin (liposomal) / ARIKAYCE® liposomal
Stellungnahme von	Insmed Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf ergänzenden Analysen, die vom G-BA im Nachgang zur mündlichen Anhörung, die im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von ALIS am 06.04.2021 stattfand, schriftlich am 07.04.2021 nachgefordert wurden.</p> <p>I. Adjustierte Daten zum relativen Risiko der Ergebnisse zum SGRQ (15 %-Responder)</p> <p>Bereits mit der Stellungnahme, die von Insmed am 19.03.2021 eingereicht wurde, wurden entsprechend dem neuen IQWiG-Methodikpapier Responderanalysen mit einer Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) im SGRQ (Gesamtscore und Domänen-Scores) von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 um genau 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte) eingereicht. Dabei wurde gezeigt, dass sich der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (Erhöhung des Scores um 15 Punkte) oder Verbesserung (Verringerung des Scores um 15 Punkte) zu den Zeitpunkten Monat 6 bzw. Monat 8 nicht signifikant unterscheidet.</p> <p>Abweichend zu der in der Stellungnahme eingereichten Auswertung wurde bei der vorliegenden nachgeforderten Analyse das relative Risiko anhand von adjustierten Daten berechnet. Die Analyse wurde mittels einer logistischen Regression, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und dem Basiswert des jeweiligen Scores, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der adjustierten Responderanalyse bestätigen die Ergebnisse der mit der Stellungnahme eingereichten Analyse und zeigen für keine der Skalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder zu Monat 6 noch zu Monat 8. Dies bestätigt, dass es sich bei dem zu Monat 6 beobachteten Unterschied im SGRQ um einen vorübergehenden und keinen klinisch relevanten Effekt handelt.</p>	<p>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 als hoch verzerrt eingeschätzt.</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tab. 3: Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Veränderung um 15 % der Skalenspannweite bzw. Punkte zu Monat 6 bzw. Monat 8 in der Studie CONVERT					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 als hoch verzerrt eingeschätzt.	
Studie CONVERT	ALIS + MDR		MDR			ALIS + MDR vs. MDR
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtscore						
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	168	14 (8,3)	104	13 (12,5)		0,62 [0,16; 2,37] 0,2663
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	168	24 (14,3)	104	9 (8,7)		1,63 [0,78; 3,38] 0,1863
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	158	16 (10,1)	96	6 (6,3)		1,63 [0,36; 7,33] 0,3329

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	158	23 (14,6)	96	15 (15,6)	0,94 [0,45; 1,95] 0,8562	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 als hoch verzerrt eingeschätzt.
Domänenscore Symptome						
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	170	29 (17,1)	106	17 (16,0)	1,10 [0,62; 1,96] 0,7346	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	170	41 (24,1)	106	17 (16,0)	1,55 [0,91; 2,65] 0,0992	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	160	27 (16,9)	98	13 (13,3)	1,36 [0,41; 4,56] 0,4079	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	160	40 (25,0)	98	16 (16,3)	1,64 [0,93; 2,89] 0,0793	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Domänenscore Aktivität						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 als hoch verzerrt eingeschätzt.
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	17 (10,1)	104	16 (15,4)	0,62 [0,15; 2,58] 0,2051	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	32 (18,9)	104	12 (11,5)	1,57 [0,85; 2,91] 0,1387	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	160	22 (13,8)	97	16 (16,5)	0,83 [0,34; 2,03] 0,6136	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	160	29 (18,1)	97	15 (15,5)	1,15 [0,52; 2,52] 0,6923	
Domänenscore Alltagsbelastung						
Monat 6						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der	169	23 (13,6)	104	17 (16,4)	0,83 [0,36; 1,89] 0,6018	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Skalenspannweite (= 15 Punkte)						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	169	27 (16,0)	104	8 (7,7)	2,07 [0,98; 4,39] 0,0519	
Monat 8						
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	161	23 (14,3)	97	9 (9,3)	1,57 [0,79; 3,13] 0,1918	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (= 15 Punkte)	161	26 (16,2)	97	18 (18,6)	0,88 [0,52; 1,47] 0,6147	
<p>Die Responder-Analyse wurde für jeden der Scores auf Grundlage der nicht-adjustierten Veränderung gegenüber dem Basiswert durchgeführt. Nachdem der Responder-Status eines jeden Patienten abgeleitet wurde, erfolgte die Analyse mittels einer Logistischen Regression. Die logistische Regression wurde adjustiert nach den Stratifikations- Faktoren (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und dem Basiswert des jeweiligen Scores. Als Effektschätzer wurde das adjustierte relative Risiko (RR) mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels der Deltamethode bestimmt. Der p-Wert für den Behandlungsunterschied zwischen ALIS+MDR und MDR wurde mittels der logistischer Regression auf Basis eines Wald-Tests des Behandlungskoeffizienten bestimmt.</p> <p>Für jede Domäne und auch als Gesamtwert können die Scores Werte zwischen 0 und 100 Prozent annehmen, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität ausdrücken.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall</p>						<p>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 als hoch verzerrt eingeschätzt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II. Angaben zur Behandlungsdauer mit der Sockeltherapie für die jeweiligen Studienarme</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer (ab Studientag 1) bis Studienmonat 8 lag in der ALIS+MRD-Gruppe bei 7,8 (Min: 0; Max.: 8) und in der MDR-Gruppe bei 8,0 (Min: 0; Max.: 8) Monaten. Da sich die mediane Behandlungsdauer in beiden Behandlungsgruppen nur geringfügig unterscheidet und ALIS nicht als Monotherapie verabreicht wird, kann die mediane Behandlungsdauer in der ALIS + MDR-Gruppe als eine gute Annäherung an die Behandlungsdauer mit der Sockeltherapie in der ALIS+MDR-Gruppe angesehen werden.</p> <p>III. Abbruchgründe für alle Studienabbrecher (siehe Tabelle 8 der Nutzenbewertung, Studienarm ALIS+MDR)</p> <p>In Tab. 2 werden die Gründe für den Studienabbruch in der Studie CONVERT dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis Studienmonat 8 bzw. für die gesamte Studiendauer.</p> <p>Insgesamt haben 11 (4,9 %) bzw. 6 (5,4 %) Patienten der ALIS+MDR- bzw. der MDR-Gruppe die Studienteilnahme bis Studienmonat 8 abgebrochen. Über die gesamte Studiendauer wurde die Studienteilnahme von 61 (27,2 %) bzw. 14 (12,5 %) Patienten der ALIS+MDR- bzw. der MDR-Gruppe abgebrochen.</p> <p>In Bezug auf die Anzahl der Studienabbrecher über die gesamte Studiendauer wurde in der Nutzenbewertung des G-BA Folgendes angemerkt:</p> <p><i>„Das Aufaddieren der Abbruchgründe ist in der Summe geringer als die Anzahl an Personen mit einem Abbruch der Studie (siehe Tabelle 8). Der Grund dafür ist unklar.“</i> (S. 59 der G-BA Nutzenbewertung [1])</p>	<p>Die Daten werden für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
<p>Hierzu ist anzumerken, dass der Abbruchgrund „Aufgrund von UE“, abweichend von der vollständigen Auflistung der Abbruchgründe im Dossier (vgl. Abbildung 4-41 in Modul 4 des Nutzendossiers [2]) in Tabelle 8 der G-BA Nutzenbewertung [1] nicht dargestellt wird. Nach Aufaddieren der Abbruchgründe fiel die Summe vermutlich deshalb geringer aus, als die Gesamtzahl der Abbrüche. Die vollständige Auflistung der Abbruchgründe kann der nachfolgenden Tab. 2 entnommen werden.</p> <p><i>Tab. 4: Angaben zu Abbruchgründen für alle Studienabbrecher innerhalb der Studie CONVERT bis Studienmonat 8 bzw. über die gesamten Studiendauer</i></p>	<p>Die Daten werden für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 662 974 734">Studie CONVERT</th> <th data-bbox="974 662 1198 734">ALIS + MDR N = 224</th> <th data-bbox="1198 662 1400 734">MDR N = 112</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="152 734 1400 774">Studienmonat 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 774 974 813">Abbruch der Studie, n(%)</td> <td data-bbox="974 774 1198 813">11 (4,9)</td> <td data-bbox="1198 774 1400 813">6 (5,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 813 974 853"> Tod, n (%)</td> <td data-bbox="974 813 1198 853">3 (1,3)</td> <td data-bbox="1198 813 1400 853">3 (2,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 853 974 893"> Aufgrund von UE, n (%)</td> <td data-bbox="974 853 1198 893">2 (0,9)</td> <td data-bbox="1198 853 1400 893">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 893 974 933"> Protokollverletzung, n (%)</td> <td data-bbox="974 893 1198 933">0</td> <td data-bbox="1198 893 1400 933">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 933 974 973"> Entzug der Einverständniserklärung, n (%)</td> <td data-bbox="974 933 1198 973">3 (1,3)</td> <td data-bbox="1198 933 1400 973">3 (2,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 973 974 1013"> Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)</td> <td data-bbox="974 973 1198 1013">2 (0,9)</td> <td data-bbox="1198 973 1400 1013">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1013 974 1053"> Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)</td> <td data-bbox="974 1013 1198 1053">0</td> <td data-bbox="1198 1013 1400 1053">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1053 974 1093"> Andere, n (%)</td> <td data-bbox="974 1053 1198 1093">1 (0,4)</td> <td data-bbox="1198 1053 1400 1093">0</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="152 1093 1400 1133">Gesamte Studiendauer</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1133 974 1173">Abbruch der Studie, n(%)</td> <td data-bbox="974 1133 1198 1173">61 (27,2)</td> <td data-bbox="1198 1133 1400 1173">14 (12,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1173 974 1212"> Tod, n (%)</td> <td data-bbox="974 1173 1198 1212">9 (4,0)</td> <td data-bbox="1198 1173 1400 1212">7 (6,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1212 974 1252"> Aufgrund von UE, n (%)</td> <td data-bbox="974 1212 1198 1252">11 (4,9)</td> <td data-bbox="1198 1212 1400 1252">1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1252 974 1292"> Protokollverletzung, n (%)</td> <td data-bbox="974 1252 1198 1292">1 (0,4)</td> <td data-bbox="1198 1252 1400 1292">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1292 974 1332"> Entzug der Einverständniserklärung, n (%)</td> <td data-bbox="974 1292 1198 1332">22 (9,8)</td> <td data-bbox="1198 1292 1400 1332">5 (4,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1332 974 1396"> Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)</td> <td data-bbox="974 1332 1198 1396">4 (1,8)</td> <td data-bbox="1198 1332 1400 1396">1 (0,9)</td> </tr> </tbody> </table>			Studie CONVERT	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	Studienmonat 8			Abbruch der Studie, n(%)	11 (4,9)	6 (5,4)	Tod, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)	Aufgrund von UE, n (%)	2 (0,9)	0	Protokollverletzung, n (%)	0	0	Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)	Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	2 (0,9)	0	Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	0	0	Andere, n (%)	1 (0,4)	0	Gesamte Studiendauer			Abbruch der Studie, n(%)	61 (27,2)	14 (12,5)	Tod, n (%)	9 (4,0)	7 (6,3)	Aufgrund von UE, n (%)	11 (4,9)	1 (0,9)	Protokollverletzung, n (%)	1 (0,4)	0	Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	22 (9,8)	5 (4,5)	Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)
Studie CONVERT	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112																																																	
Studienmonat 8																																																			
Abbruch der Studie, n(%)	11 (4,9)	6 (5,4)																																																	
Tod, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)																																																	
Aufgrund von UE, n (%)	2 (0,9)	0																																																	
Protokollverletzung, n (%)	0	0																																																	
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)																																																	
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	2 (0,9)	0																																																	
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	0	0																																																	
Andere, n (%)	1 (0,4)	0																																																	
Gesamte Studiendauer																																																			
Abbruch der Studie, n(%)	61 (27,2)	14 (12,5)																																																	
Tod, n (%)	9 (4,0)	7 (6,3)																																																	
Aufgrund von UE, n (%)	11 (4,9)	1 (0,9)																																																	
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,4)	0																																																	
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	22 (9,8)	5 (4,5)																																																	
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	4 (1,8)	1 (0,9)																																																	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	2 (0,9)	0	
Andere, n (%)	12 (5,4)	0	
Die Prozentangaben beziehen sich auf die ITT-Population (ALIS+MDR: 224; MDR: 112). ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ;			
<p>IV. Vollständige deskriptive Auswertungen zu den bis Monat 8 aufgetretenen UE (insbesondere schwere UE, SUE und für UE, die zum Therapieabbruch führen) sowie die dazugehörigen Effektschätzer.</p> <p>Laut Fachinformation soll die Behandlung mit ALIS im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie nach Konversion der Sputumkultur noch für 12 Monate fortgesetzt werden [3]. Erst dann kann die Wirksamkeit und Sicherheit von ALIS angemessen beurteilt werden. Wie auch von medizinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung bestätigt worden ist, sind zu den vom G-BA in der Nutzenbewertung herangezogenen Zeitpunkten Monat 6 und Monat 8 nach Behandlungsbeginn belastbare Aussagen zum Therapieeffekt nicht möglich, da man zu diesen Zeitpunkten noch nicht von einer Heilung, also von einem langfristigen therapeutischen Effekt, sprechen kann. Dabei werden langfristige positive Therapieeffekte von ALIS außer Acht gelassen. Die alleinige Betrachtung des Zeitraums bis Monat 8 nach Behandlungsbeginn als maßgeblich für die Nutzenbewertung führt damit zu einer Fehlinterpretation der Wirksamkeit und der Sicherheit von ALIS. Dennoch wurden durch den G-BA zusätzliche Auswertungen zu den bis Monat 8 aufgetretenen UE nachgefordert. Die Ergebnisse der nachgeforderten Auswertungen zu den bis Monat 8 in der Studie CONVERT aufgetretenen UE sind in Tab. 3 dargestellt.</p> <p>Die Auswertungen der UE bis Studienmonat 8 zeigen ähnliche Therapieeffekte, wie in der Betrachtung der Gesamtstudiedauer (siehe Tabelle 4-55 in Modul 4 des Nutzendossiers [2]), jedoch erreicht der Unterschied in den Gesamtraten der schweren UE unter der Betrachtung des kürzeren Therapiezeitraums bis Monat 8 statistische Signifikanz zum Nachteil von ALIS+MDR. Dies lässt sich wahrscheinlich auf eine Ungleichverteilung der UE-Inzidenz in der</p>			
<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die bis Monat 8 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse berücksichtigt.</p> <p>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.</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ALIS+MDR-Gruppe mit dem vorübergehend gehäuften Auftreten von respiratorischen UE nach erstmaliger Aufnahme der inhalativen ALIS-Therapie zurückführen (siehe Abb. 1 und Abb. 2).</p> <p>Im ersten Monat nach Beginn der Therapie mit ALIS wurde eine Inzidenz-Spitze der in der ALIS + MDR-Gruppe häufigsten respiratorischen UE Dysphonie, Husten, Dyspnoe und Schmerzen im Oropharynx berichtet, die bereits zu Monat 2 stark abflachte und in Folge einen ähnlichen Verlauf wie in der MDR-Gruppe zeigte (siehe Abb. 1). Die unter der ALIS-Therapie gehäuft berichteten UE haben sich größtenteils bereits im gleichen Monat aufgelöst und sind kaum noch neu aufgetreten (siehe Abb. 1). Diese Besonderheit gilt auch für schwere UE, die in der ALIS + MDR-Gruppe lediglich in den ersten Studienmonaten häufiger aufgetreten sind (siehe Abb. 2). Zudem wurde durch den Prüfarzt für die Mehrheit (62,4 %) der in der ALIS + MDR-Gruppe aufgetretenen schweren UE kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, was vielmehr auf die hohe Morbidität dieser Patientengruppe hindeutet, konsistent mit dem Vorliegen der pulmonalen MAC-Infektion und der zugrundeliegenden Lungenerkrankungen. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man die Ergebnisse für schwerwiegende UE vergleicht, die weder bis Studienmonat 8 (vgl. Tab. 3) noch für die gesamte Studiendauer (ALIS + MDR: 45 (20,2 %); MDR: 13 (11,6 %); HR: 0,98 [0,58; 1,63], p-Wert: 0,9234) signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anzeigen (vgl. Tabelle 4-55 im Nutzendossier [2]).</p> <p>Die Häufung der aufgetretenen UE zu Therapiebeginn in der ALIS + MDR-Gruppe führt dazu, dass die beobachteten Therapieeffekte auf die UE-Gesamtraten bei der Betrachtung des zu kurzen Therapiezeitraums nur bis Studienmonat 8 unverhältnismäßig stärker gewichtet und damit zuungunsten von ALIS + MDR verzerrt werden. Gleichzeitig werden langfristige positive Therapieeffekte auf UE, die mit der Heilung der Erkrankung sowie der Begrenzung der Therapiedauer ermöglicht wurden, außer Acht gelassen. Anders als in der Kontrollgruppe konnten Patienten, die unter ALIS eine Heilung erreichten, die gesamte antibiotische Therapie absetzen und die mit einer protrahierten antibiotischen Therapie verbundenen Nebenwirkungen vermeiden. Diese Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung wurde im Nutzendossier durch eine <i>post hoc</i>-Analyse der UE-Häufigkeiten unter der Behandlung bzw. nach Absetzen der gesamten Behandlung untersucht [2]. Dabei reduzierte sich die Pro-Kopf-Anzahl an UE nach Absetzen der</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund des Studiendesigns liegen über den Monat 8 hinaus keine beurteilbaren vergleichenden Daten zur Symptomverbesserung, zur Lebensqualität und zur Sicherheit vor. In der Gesamtbetrachtung besteht somit keine Datengrundlage, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei MAC-Lungeninfektionen erlaubt.</p>

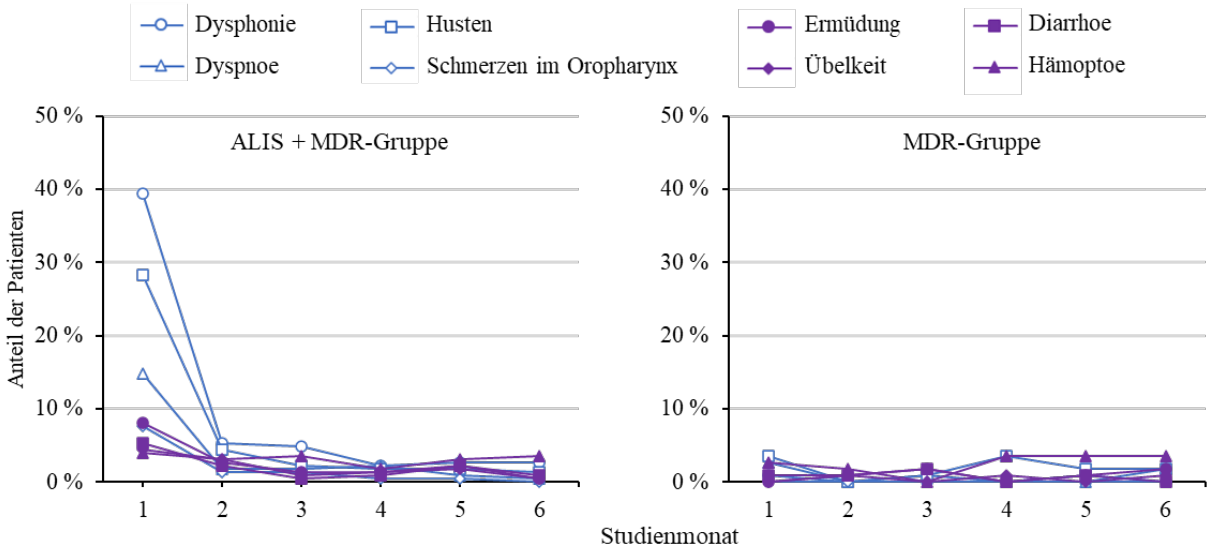
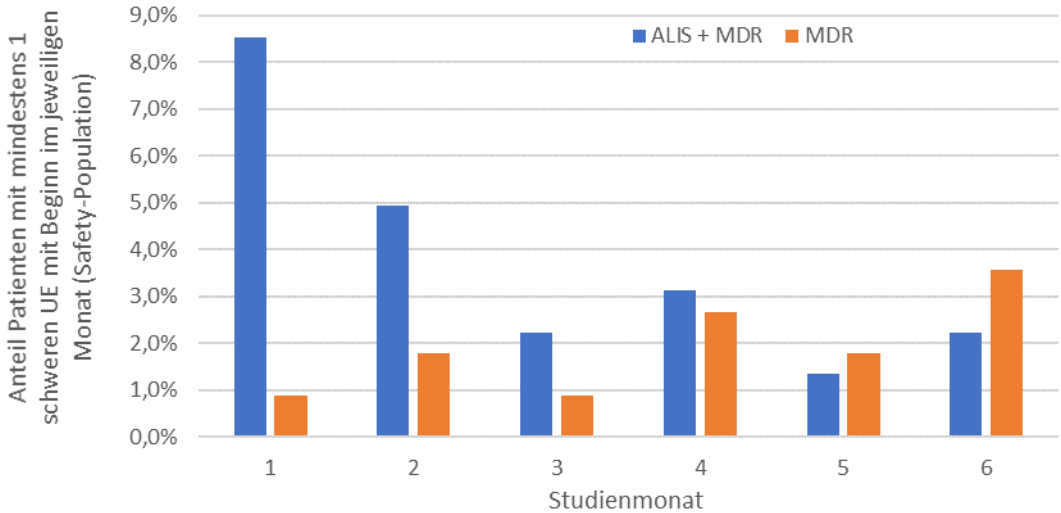
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Behandlung statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001) um 4,11 [95 %-KI: 2,81; 5,40] Ereignisse (vgl. Tabelle 4-64 im Nutzendossier [2]).</p> <p style="text-align: center;">Inzidenz der häufigsten UE über die Zeit bis Monat 6</p>  <p style="text-align: center;">ALIS + MDR-Gruppe Anteil wieder aufgelöster UE in Monat 1*</p> <table border="1" data-bbox="190 1141 840 1316"> <tbody> <tr> <td>Dysphonie</td> <td>Dyspnoe</td> <td>Husten</td> <td>Schmerzen im Oropharynx</td> </tr> <tr> <td>83,5%</td> <td>77,5%</td> <td>60,6%</td> <td>94,4%</td> </tr> <tr> <td>Ermüdung</td> <td>Übelkeit</td> <td>Diarrhoe</td> <td>Hämoptye</td> </tr> <tr> <td>55,6%</td> <td>72,7%</td> <td>75,0%</td> <td>88,9%</td> </tr> </tbody> </table>	Dysphonie	Dyspnoe	Husten	Schmerzen im Oropharynx	83,5%	77,5%	60,6%	94,4%	Ermüdung	Übelkeit	Diarrhoe	Hämoptye	55,6%	72,7%	75,0%	88,9%	<p>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“.</p>
Dysphonie	Dyspnoe	Husten	Schmerzen im Oropharynx														
83,5%	77,5%	60,6%	94,4%														
Ermüdung	Übelkeit	Diarrhoe	Hämoptye														
55,6%	72,7%	75,0%	88,9%														

Abb. 1: Inzidenzraten der häufigsten UE bis Studienmonat 6 in der Studie CONVERT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Anteil Patienten mit mindestens 1 schweren UE mit Beginn im jeweiligen Monat (Safety-Population)</p> <p>■ ALIS + MDR ■ MDR</p> <p>Studienmonat</p> <p>Abb. 2: Inzidenzraten der schweren UE bis Studienmonat 6 in der Studie CONVERT</p> <p><u>Nebenwirkungsmanagement und das Patientenunterstützungsprogramm</u></p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von ALIS ist vergleichbar mit denen anderer inhalativer Antibiotika und wird in der klinischen Praxis basierend auf Erfahrungen aus den ALIS-Studien durch einfache und wirksame Management-Strategien, darunter Mundspülungen, Vorbehandlung mit Bronchodilatoren vor der ALIS Applikation und temporäre Anpassungen des Dosierungsschemas, angegangen [4]. Die in CONVERT beobachteten Therapieabbruchraten aufgrund von UE ähneln denen in anderen Studien mit inhalativen Antibiotika bei Patienten mit zystischer Fibrose bzw. Bronchiektasen, in welchen Therapieabbruchraten von bis zu 31 % beobachtet wurden [5-7]. Da eine inkorrekte Anwendung der ALIS-Therapie zu Therapieabbrüchen führen kann, wurde durch Insmed daraufhin ein optionales Patientenunterstützungsprogramm (PSP) ins Leben gerufen, welches die korrekte und sichere</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Anwendung der ALIS-Therapie gewährleisten soll [2]. Die Schulung (z.B. in der korrekten und sicheren Handhabung des Lamira® Inhalationssystems) im Rahmen eines PSP könnten dazu beitragen, das Behandlungsergebnis zu verbessern und das Potenzial für Therapieabbrüche zu reduzieren [8, 9].</p> <p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte, liefern die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse zum Zusatznutzen von ALIS. Vor dem Hintergrund der bisher in einer kontrollierten Studie unerreichten Wirksamkeit und der Aufnahme in internationale Leitlinien als neuen Therapiestandard für die Zielpopulation [10] mit der Aussicht auf Heilung der schwerwiegenden Erkrankung, ein Absetzen der protrahierten toxischen antibiotischen Therapie und der Vermeidung damit zusammenhängender Antibiotika-Resistenzen, sowie in Ermangelung an wirksamen Therapiealternativen in der Indikation, wird das Nebenwirkungsprofil von ALIS als akzeptabel und kontrollierbar angesehen. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird daher kein Zusatznutzen aber auch kein höherer Schaden abgeleitet.</p> <p><i>Tab. 5: Angaben zu den bis Monat 8 aufgetretenen unerwünschten Ereignissen innerhalb der Studie CONVERT</i></p> <table border="1" data-bbox="161 992 1391 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="161 992 613 1046">Studie: CONVERT</th> <th colspan="2" data-bbox="613 992 1391 1046">Auswertungspopulation: Safety</th> </tr> <tr> <th data-bbox="161 1046 613 1118">Analyse Parameter</th> <th data-bbox="613 1046 996 1118">ALIS + MDR (N = 224)</th> <th data-bbox="996 1046 1391 1118">MDR (N = 112)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="161 1118 1391 1158" style="text-align: center;">Gesamtrate UE bis Monat 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1158 613 1214">Patienten mit mindestens 1 UE bis Monat 8</td> <td data-bbox="613 1158 996 1214"></td> <td data-bbox="996 1158 1391 1214"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1214 613 1246">Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="613 1214 996 1246">216 (96,9%)</td> <td data-bbox="996 1214 1391 1246">98 (87,5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1246 613 1278">Zensierte Patienten: n (%)</td> <td data-bbox="613 1246 996 1278">7 (3,1%)</td> <td data-bbox="996 1246 1391 1278">14 (12,5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1278 613 1310">Median [95 %-KI]</td> <td data-bbox="613 1278 996 1310">5 [4; 8]</td> <td data-bbox="996 1278 1391 1310">66 [53; 92]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1310 613 1342">HR [95 %-KI]</td> <td colspan="2" data-bbox="613 1310 1391 1342" style="text-align: center;">2,62 [2,05; 3,35]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1342 613 1385">p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="613 1342 1391 1385" style="text-align: center;"><0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety		Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	Gesamtrate UE bis Monat 8			Patienten mit mindestens 1 UE bis Monat 8			Patienten mit Ereignis: n (%)	216 (96,9%)	98 (87,5%)	Zensierte Patienten: n (%)	7 (3,1%)	14 (12,5%)	Median [95 %-KI]	5 [4; 8]	66 [53; 92]	HR [95 %-KI]	2,62 [2,05; 3,35]		p-Wert	<0,0001		<p>Die verfügbaren vergleichenden Daten (bis Monat 8 der Behandlung) zeigen 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.</p> <p>Die Daten werden für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>
Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety																											
Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)																										
Gesamtrate UE bis Monat 8																												
Patienten mit mindestens 1 UE bis Monat 8																												
Patienten mit Ereignis: n (%)	216 (96,9%)	98 (87,5%)																										
Zensierte Patienten: n (%)	7 (3,1%)	14 (12,5%)																										
Median [95 %-KI]	5 [4; 8]	66 [53; 92]																										
HR [95 %-KI]	2,62 [2,05; 3,35]																											
p-Wert	<0,0001																											

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Gesamtrate schwere UE bis Monat 8			
Patienten mit mindestens 1 schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) bis Monat 8			
Patienten mit Ereignis: n (%)	43 (19,3%)		12 (10,7%)
Zensierte Patienten: n (%)	180 (80,7%)		100 (89,3%)
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]
HR [95 %-KI]	2,09 [1,10; 3,96]		
p-Wert	0,0243		
Gesamtrate schwerwiegende UE bis Monat 8			
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden UE bis Monat 8			
Patienten mit Ereignis: n (%)	42 (18,8%)		16 (14,3%)
Zensierte Patienten: n (%)	181 (81,2%)		96 (85,7%)
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]
HR [95 %-KI]	1,48 [0,83; 2,64]		
p-Wert	0,1805		
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten bis Monat 8 ^a			
Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch bis Monat 8 führte			
Patienten mit Ereignis: n (%)	42 (18,8%)		1 (0,9%)
Zensierte Patienten: n (%)	181 (81,2%)		111 (99,1%)
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]
HR [95 %-KI]	23,21 [3,19; 168,70]		
p-Wert	0,0019		
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).</p> <p>Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Gabe der Studienmedikation bzw. Studientag 1 bis 240 Tage (entspr. 8 Monate) danach aufgetreten sind.</p> <p>Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe eines Cox-Regressionsmodells berechnet, adjustiert nach den beiden binären Stratifizierungsfaktoren (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) mit Efron-Approximation zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.</p>			

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, bei denen mehr als 1 UE der jeweiligen Kategorie aufgetreten ist, werden nur 1-mal gezählt. a: Gezählt wird Therapieabbruch jeglicher Studienmedikation (d.h. ALIS, MDR oder beides) ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Insmed Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO Wirkstoff: Amikacin. [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4223/2020-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Amikacin_D-600.pdf.
2. Insmed Germany GmbH (2020): ALIS (ARIKAYCE® liposomal): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A [Zugriff: 08.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4222/2020-11-27_Modul4A_ALIS.pdf.
3. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Swenson C, Lapinel NC, Ali J (2020): Clinical Management of Respiratory Adverse Events Associated With Amikacin Liposome Inhalation Suspension: Results From a Patient Survey. *Open Forum Infectious Diseases*; 7(4)
5. Dorkin HL, Staab D, Operschall E, Alder J, Criollo M (2015): Ciprofloxacin DPI: a randomised, placebo-controlled, phase IIb efficacy and safety study on cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res*; 2(1):e000100-e.
6. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. (2011): Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 10(1):54-61.
7. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD (2019): The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*; 7(10):855-69.
8. Ganguli A, Clewell J, Shillington AC (2016): The impact of patient support programs on adherence, clinical, humanistic, and economic patient outcomes: a targeted systematic review. *Patient preference and adherence*; 10:711-25.
9. Lenz F, Harms L (2020): The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study. *Advances in Therapy*; 37(6):2999-3009.
10. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. (2020): Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 71(4):e1-e36.

5.2 Stellungnahme Professor Diel/ Professor Rohde

Datum	<< 16.März.2021 >>
Stellungnahme zu	<<Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amikacin (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex (MAC) Lungeninfektionen)>>
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med Roland Diel, MPH, FERS Institut für Epidemiologie Christian-Albrechts-Universität zu Kiel c/o LungenClinic Grosshansdorf Wöhrendamm 80 D-22927 Großhansdorf Mail: roland.diel@epi.uni-kiel.de Mobil: +49172-4578525</p> <p>Univ.-Prof. Dr. med. Gernot G.U. Rohde, FERS Pneumologie/Allergologie Medizinische Klinik 1 Universitätsklinikum Frankfurt – Goethe-Universität Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main</p> <p>Email: gernot.rohde@kgu.de Sekretariat: anja.gabriel@kgu.de Internet: www.kgu.de/pneumologie Tel.: 069 6301 6336 Fax: 069 6301 6335</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Diel/ Professor Rohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Amikacin Inhalationslösung (Arikayce®) für die Behandlung von therapieresistenten Mykobakterium Avium Komplex Lungeninfektionen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Diel/ Professor Rohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der CONVERT-Studie konnte durch den Einsatz vom ALIS die Konversionsrate der Sputumkulturen zu einer negativen bakterienfreien Kultur im Vergleich zu einer leitliniengerechten Basistherapie signifikant erhöht werden: Eine Kulturkonversion wurde bei 65 von 224 Patienten (29,0 %) mit ALIS plus leitliniengerechter Therapie, aber nur bei 10 von 112 Patienten (8,9 %) mit leitliniengerechter Therapie allein (Odds Ratio, 4,22; 95 % Konfidenzintervall, 2,08-8,57; $P < 0,001$) erzielt. Die Dauer der Behandlungsphase betrug 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion (bis zu 16 Monate insgesamt) mit anschließender Nachbeobachtungsphase von bis zu 12 weiteren Monaten, in der keine Therapie zur Behandlung der pulmonalen MAC-Erkrankung erfolgte.</p> <p>Darüber hinaus konnte die Zeit bis zur Konversion im Vergleich zu einer leitliniengerechten Therapie signifikant verkürzt werden: So konnten im Vergleich zu einer leitliniengerechten Therapie unter zusätzlicher Applikation von ALIS nicht nur etwa 3-mal so viele Patienten eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichen. Auch der Prozentsatz der Konversionen stieg bereits im 1. Monat von 4,9% auf 15,2% und im weiteren Verlauf jeden Monat kontinuierlich</p>	<p>Es ergeben sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Amikacin. Der Anteil der Patienten, die zu Baseline erregerspositiv und nach 12-monatiger Behandlung erregersfrei 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 erregersfrei.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Professor Diel/ Professor Rohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an, bis 29% erreicht wurden. Der Prozentsatz der Konversionen unter einer leitliniengerechten Vergleichstherapie ohne ALIS änderte sich im gleichen Zeitraum – bis auf einen diskreten Anstieg der Konversionen von 5,4% auf 8,0% im ersten Monat – dagegen kaum noch.</p> <p>Die Konversion der Sputumkulturen ist als ein entscheidender Wendepunkt in der MAC-Therapie zu betrachten, da diese die Voraussetzung für eine Heilung darstellt. Der wissenschaftliche Diskurs der letzten Jahrzehnte stellt daher – völlig unabhängig von der im Dossier der Firma INSMED vorgelegten CONVERT-Studie – darauf ab, wie eine dauerhafte kulturelle Sputumkonversion zu erzielen sei. In einem vor kurzem veröffentlichten systematischen Review (Diel et al., Referenz 1) konnte unter Einbeziehung von 42 Studien mit insgesamt 2748 Patienten aufgezeigt werden, dass dabei die Behandlungsdauer einen Schlüsselparameter zum Erreichen des Behandlungserfolgs bzw. einer Heilung darstellt. Je kürzer die Zeit bis zur kulturellen Konversion und je länger die Therapie mit ALIS als Add-on zu einer leitliniengerechten Therapie ist, desto seltener ist ein Fortschreiten der pulmonalen Erkrankung mit MAC zu erwarten. Die Leitlinie der British Thoracic Society aus dem Jahre 2017 (Haworth et al, Referenz 2) sieht deshalb bereits bei schweren Erkrankungen, nicht erst nach einer refraktären Therapie, die zusätzliche Gabe von inhalativem Amikacin vor.</p>	<p>erfolgte, womit das ITT-Prinzip nicht mehr gewährleistet ist und die Daten nur noch sehr eingeschränkt beurteilt werden können.</p> <p>Der Endpunkt ist 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.</p>

Stellungnehmer: Professor Diel/ Professor Rohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschuss, wonach die kulturelle Sputumkonversion eher einem Surrogatparameter entspräche, der nicht per se patientenrelevant sei (S. 22), trägt aus unserer Sicht dem wissenschaftlichen Diskurs nicht ausreichend Rechnung.</p> <p>Im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität, die entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV u.a. als patientenrelevanter therapeutischer Effekt untersucht wird, ist eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität auch bei nachhaltiger Sputumkonversion schon deshalb nicht zu erwarten, da bei der pulmonalen MAC-Erkrankung – oft im Gegensatz zu tuberkulösen Mykobakteriosen – nicht selten chronisch-respiratorische Vorerkrankungen, wie COPD oder die Bronchiektasenkrankheit, bestehen, deren therapeutische Einstellung ihrerseits die Lebensqualität der MAC-Patienten langfristig beeinflussen. Fast zwei Drittel der mit ALIS behandelten Patienten in der ITT-Population der CONVERT-Studie hatten Bronchiektasen, zufallsbedingt in der Vergleichsgruppe ohne ALIS etwa 7% weniger. Der COPD-Anteil war in beiden randomisierten Gruppen mit 12,9 und 17% zwar deutlich kleiner, allerdings finden sich keine Aussagen zum Schweregrad bzw. dem jeweiligen Therapieerfolg bei den Patienten beider Gruppen. Bei den abgefragten Scores muss daher eine unkontrollierbare Überlagerung der (eingeschränkten) Lebensqualität durch diese Grunderkrankungen trotz einer</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Professor Diel/ Professor Rohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischenzeitlichen ALIS-induzierten Heilung der MAC-Erkrankung immer in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die Aussage des G-BA, dass der St. George's Respiratory Questionnaire für den Gesamtscore und die Domäne Aktivität einen signifikanter Nachteil für ALIS zu Monat 6 aufzeigen würde (S. 51), ist im Übrigen nicht korrekt: Das 95%-Konfidenzintervall der LSM-Differenz von 3,16 [0,08; 6,23], enthält den Wert 1 und entspricht somit einem nicht-signifikanten Ergebnis.</p> <p>Aus Sicht erfahrener NTM-Behandler stellt das inhalative Amikacin eine wichtige Bereicherung der therapeutischen Optionen dar. Aufgrund der Epidemiologie der Erkrankung bleibt die Prüfung neuer Therapie-Konzepte in Hinsicht auf unidimensionale Endpunkte wie Letalität und von vielen Einflussfaktoren belastete Endpunkte wie HRQL eine sehr große Herausforderung, was die Bewertung des Zusatznutzens erschwert.</p> <p>Wir stehen daher sehr gerne für eine eventuelle Diskussion zur Verfügung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Amikacin Liposome Inhalationslösung (Arikayce®) für die Behandlung von Patienten mit therapieresistenter MAC Erkrankung</i></p>	<p>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 des SGRQ 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.</p>

Stellungnehmer: Professor Diel/ Professor Rohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1.) Diel R, Ringshausen F, Richter E, Welker L, Schmitz J, Nienhaus A. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-Mycobacterium Avium Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017 Jul;152(1):120-142. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.166. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28461147.
- 2.) Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, Leitch A, Loebinger MR, Milburn HJ, Nightingale M, Ormerod P, Shingadia D, Smith D, Whitehead N, Wilson R, Floto RA. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017 Nov;72(Suppl 2):ii1-ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927. PMID: 29054853.

5.3 Stellungnahme der Dr. Kardos/ Professor Lange

Datum	<< 08.März 2021 >>
Stellungnahme zu	<< Amikacin Liposome Inhalationslösung / Arikayce®>>
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Peter Kardos, Gemeinschaftspraxis und Belegabteilung Rotkreuzkliniken Frankfurt am Main Praxis: Friedberger Anlage 31-32 60318 Frankfurt am Main E-Mail: kardos@lungenpraxis-Maingau.de Tel.: 069489877911</i> <i>Prof. Dr. Dr. h.c. C. Lange, Forschungszentrum Borstel Parkallee 35, 23845 Borstel E-Mail clang@fz-borstel.de Tel.: 04537 188 3010</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Amikacin Inhalationslösung (Arikayce®) für die Behandlung von therapieresistenten Mykobakterium Avium Komplex Lungeninfektionen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>„Amikacin Liposome Inhalation Suspension“ (ALIS; Arikayce®) wurde von der EMA als „orphan drug“ als Zusatzbehandlung von Patienten mit therapieresistenter Lungenerkrankung durch <i>Mycobacterium avium-complex</i> (MAC) zugelassen. Die Zulassung gilt bereits als Nachweis des Zusatznutzens. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte eine Stellungnahme zu den vom Hersteller berechneten epidemiologischen Daten und zu den zu erwartenden Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung. Die Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen, die eine Indikation für ALIS haben, wurde mit etwa 750 pro Jahr geschätzt. Diese Schätzung von IQWiG wurde als plausibel, allerdings mit Unsicherheiten behaftet, angesehen.</p> <p>In der CONVERT Studie [1] erhielten Erwachsene mit Amikacin-empfindlicher MAC-Lungenerkrankung die trotz mindestens 6-monatiger stabiler Leitlinien-gerechter Therapie weiterhin MAC-positiven Sputumkulturen hatten nach dem Zufallsprinzip (2:1) entweder ALIS mit Leitlinien-gerechter Therapie oder nur die Fortführung der Leitlinien-gerechten Therapie allein zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Kulturkonversion, definiert als drei</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 350 – 760) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufeinanderfolgende monatliche MAC-negative Sputumkulturen bis Monat 6. Eine Kulturkonversion wurde bei 65 von 224 Patienten (29,0 %) mit ALIS plus Leitlinien-gerechter Therapie und 10 von 112 (8,9 %) mit Leitlinien-gerechter Therapie allein erreicht (Odds Ratio, 4,22; 95 % Konfidenzintervall, 2,08-8,57; P < 0,001). Patienten, die ALIS plus Leitlinien-gerechte Therapie erhielten, hatten im Vergleich zu den Patienten, die nur eine Leitlinien-gerechter Therapie erhielten eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Sputum Konversion höher (Hazard Ratio, 3,90; 95 % Konfidenzintervall, 2,00-7,60). Bei Patienten mit behandlungsrefraktärer MAC-Lungenerkrankung führte die Zugabe von ALIS zur Leitlinien-gerechten Therapie zu einer signifikant höheren Kulturkonversion als die Fortführung der Leitlinien-gerechten Therapie alleine. Die Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren in beiden Gruppen vergleichbar. <u>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)</u> hat die CONVERT Studie in der Intention analysiert das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Die Analyse dieser offenen, pragmatischen Studie ergab für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential. Nach 3 bzw.12 Monaten nach Therapieende waren noch 16,1 % bzw. 13,4% gegenüber 0% in der Kontrollgruppe erregerefrei.</p> <p>In seiner Stellungnahme beurteilt der G-BA den Endpunkt „Erregerefreiheit“ nur als Surrogat. „Der Endpunkt stellt damit einen Surrogatparameter dar, der nicht per se patientenrelevant ist“.</p>	<p>Es ergeben sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Amikacin. Der Anteil der Patienten, die zu Baseline erregerepositiv und nach 12-monatiger Behandlung erregerefrei 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 erregerefrei.</p> <p>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.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Erregerefreiheit eine notwendige Voraussetzung für eine Besserung der pulmonalen MAC-Infektion, weshalb der Endpunkt für die Nutzenbewertung ergänzend betrachtet werden kann. Für eine tragfähige Beurteilung</p>

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteile zeigten sich im Studienverlauf in Hinblick auf die Mortalität, nicht jedoch bis zum Zeitpunkt der zugrunde gelegten Beurteilung bei 8 Monaten.</p> <p>Wir, als in der klinischen Versorgung von Patienten mit MAC-Lungenerkrankung tätige Ärzte, möchten zu dem veröffentlichten Bericht wie folgt Stellung nehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für uns in der klinischen Medizin ist, die leider nur selten erreichbare Erregerfreiheit wohl ein patientenrelevanter Parameter. Erregerfreiheit ist ein Garant für ein Nicht-Fortschreiten der Erkrankung. Im Gegenzug ist aber ein persistierender Nachweis von MAC nicht zwangsläufig auch mit einem unmittelbaren Fortschreiten der Erkrankung verbunden. Die Möglichkeit, eine langwierige, belastende und nebenwirkungsreiche konventionelle Therapie absetzen zu können, ohne mit einem Fortschreiten rechnen zu müssen, bedeutet einen Sprung nach oben in der Lebensqualität der Patienten. Die meisten solcher Patienten, wie auch die CONVERT Studienteilnehmer, mussten bereits über Jahre eine konventionelle Therapie absolvieren. 2. Es handelt sich hier um eine seltene, progrediente, oft therapieresistente, zu Rezidiven neigende Erkrankung mit 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Resistenzsituation wird über das zugelassene Anwendungsgebiet („Erwachsene mit begrenzten</p>

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>äußerst eingeschränkten Therapieoptionen. Dies ist bereits ersichtlich an der Tatsache, dass die neueste internationale infektiologische Leitlinie [2] alle Behandlungsprinzipien der Infektiologie über Bord wirft, wenn sie mangels Alternative empfiehlt, dass</p> <p>“Recommendation 6b: In patients with MAC pulmonary disease who have failed therapy after at least six months of guideline-based therapy, we recommend addition of amikacin liposomal inhaled suspension to the treatment regimen instead of a standard oral regimen, only. (strong recommendation, moderate certainty in estimates of effect).“</p> <p>Bislang sollte wegen der befürchteten Resistenzbildung - zum Beispiel bei der Behandlung einer anderen Mykobakteriose, der Tuberkulose - niemals ein einzelnes (neues) Medikament zusätzlich verordnet werden [3,4].</p> <p>3. Das heißt, die Verordnung von ALIS ist „ultima ratio“, ein Therapieversuch in nicht anders therapiebaren Fällen mit dem Ziel die beste Wirksamkeit bei geringsten Nebenwirkungen zu erreichen. Dieser Punkt ist uns besonders wichtig, denn die unmittelbare Alternative einer iv Therapie mit Amikacin bedeutet sehr häufig das Auftreten irreversibler Nebenwirkungen.</p> <p>4. Amikacin als intravenöse Langzeittherapie ist in Hinblick auf die resultierende Ototoxizität und Nephrotoxizität, das Erreichen lokaler Konzentrationen am Wirkungsort und die</p>	<p>Behandlungsoptionen“) sowie über die in der Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. 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.</p> <p>Gemäß der Zulassung wird Arikayce liposomal 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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Logistik der intravenösen Verabreichung eine stark begrenzte Alternative zu ALIS. In unserer Erfahrung treten irreversible Nebenwirkungen unter intravenöser Therapie mit Amikacin beinahe regelmäßig auf. Besonders besorgniserregend ist der rasch progrediente Hörverlust, der auch bei sofortigem Absetzen des Medikaments fortschreiten kann.</p> <p>5. Bei einer sich auf die Fachinformation stützenden Verordnung von ALIS handelt es sich immer um eine personalisierte Therapie, bei der patienteneigene Gesichtspunkte im Vordergrund stehen. Die Seltenheit und die Individualität der Therapie erschwert statistisch einwandfreie randomisierte, kontrollierte Studien durchzuführen.</p> <p>6. Wir begrüßen, dass mit ALIS eine alternative Therapie für die Behandlung von Therapieversagern mit MAC-Lungenerkrankungen zur Verfügung steht. Dies gilt selbst dann, wenn aus Gründen, die in der Wirksamkeit, Adhärenz, (vorwiegend lokalen) Nebenwirkungen und der Notwendigkeit einer Langzeitanwendung liegen, diese Therapie leider nicht für jeden in Frage kommenden Patienten geeignet sein wird. Das Vorhandensein eines Support Programmes für die inhalative Therapie ist eine Voraussetzung der Verordnung.</p>	<p>In der zulassungsrelevanten Studie CONVERT wurde kein direkter Vergleich gegenüber intravenösem Amikacin vorgenommen. Es wurde Amikacin als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationsbehandlung mit einer solchen Kombinationsbehandlung allein verglichen.</p> <p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens liegt die Zulassungsstudie CONVERT zugrunde.</p> <p>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)</p>

Stellungnehmer: Dr. Kardos/ Professor Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. In Rahmen verschiedener Behandlungsprogramme für ALIS haben wir bereits bei einzelnen Patienten positive Erfahrungen in Hinblick auf eine Eradikation, die teils seit 2 Jahren anhält, sammeln können. Für solche Patienten stellt ALIS eine Therapie mit beträchtlichem Zusatznutzen dar.</p>	<p>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.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Amikacin Liposome Inhalationslösung (Arikayce®) für die Behandlung von Patienten mit therapieresistenter MAC Erkrankung</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung besteht keine Datengrundlage, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei MAC-Lungeninfektionen erlaubt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Griffith DE, Eagle G, Thomson R et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018; 198: 1559-1569
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. European Respiratory Journal 2020; 56: 2000535
3. Lange C, Dheda K, Chesov D et al. Management of drug-resistant tuberculosis. The Lancet 2019; 394: 953-966
4. Nahid P, Mase SR, Migliori GB et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019; 200: e93-e142

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	<< 19.März 2021 >>
Stellungnahme zu	Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex (MAC) Lungeninfektionen)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Angesichts der unbefriedigenden Behandlungsergebnisse für Patienten mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien-(NTM)-Infektionen durch schwer behandelbare, langsame wachsende Spezies des MAC (M. avium-Komplex), ist die Zulassung einer wirksamen Substanz höchst wünschenswert. Die pharmakologischen Daten des Präparates (hohe intrazelluläre Wirkkonzentrationen, gute Bakterizidie) sprechen prinzipiell für das Präparat und den Einsatz. Die Nebenwirkungsrate der inhalativen Darreichungsform liegt deutlich unter der intravenös bzw. intramuskulär verfügbaren Darreichungsform des Medikamentes.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Angesichts der häufig bestehenden schweren Komorbiditäten zahlreicher Patienten (insbesondere fortgeschrittene chronische Krankheiten der Atemwege und Lunge) ist die Sputumkonversion als Parameter der Wirksamkeit bzw. Studienendpunkt akzeptabel. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten dürfte mindestens so abhängig von der Grunderkrankung sein wie von der NTM-Infektion.	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.
Das Spektrum der NTM-Erkrankungen der Lunge ist äußerst vielgestaltig und auch im Schweregrad sehr unterschiedlich ausgeprägt. Angesichts des Aufwandes und der hohen Behandlungskosten empfiehlt sich der Einsatz von liposomalem Amikacin nur bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung und kurzfristig schlechter Prognose, nicht jedoch bei Patienten mit umschriebener Erkrankung und ohne relevante respiratorische Beeinträchtigung.	Gemäß der Zulassung wird Arikayce liposomal 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22, Passage: Patientenrelevanz	<p>Anmerkung: „Der Erregerstatus wird somit als Parameter zur Therapiesteuerung herangezogen. Erregerfreiheit ist eine notwendige Voraussetzung für eine Heilung der persistierenden pulmonalen MAC-Infektion.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Angesichts der häufig vorhandenen, schweren Komorbiditäten ist eine Heilung für viele Patientinnen weder bildmorphologisch noch klinisch definierbar. Deswegen ist der Surrogatparameter der Sputumkonversion bei fehlender Alternative für die Nutzenbewertung vorrangig heranzuziehen. Das Wort „Heilung“ sollte durch das Wort „Therapieansprechen“ ersetzt werden.</p>	<p>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.</p>
S. 19, 2.3.1.: Mortalität	<p>Anmerkung: Bezugnehmend auf den Bewertungsparameter Mortalität muss berücksichtigt werden, dass weder in der hier zugrundeliegenden Studie noch in allen anderen bisher publizierten Therapiestudien über die Güte der Therapie der Grundkrankheiten berichtet wird.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine leitliniengerechte Therapie der zugrundeliegenden chronischen Lungen- oder Atemwegserkrankung ist jedoch hochgradig prognoserelevant [1,2]. Deswegen ist eine isolierte Betrachtung der Mortalität durch die NTM nicht sinnvoll und der Endpunkt Gesamtmortalität sollte daher zurückhaltend bewertet werden.</p>	<p>Aufgrund des Studiendesigns werden die nach Monat 8 erhobenen Ergebnisse als potenziell stark verzerrt eingeschätzt und sind nicht für die Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.</p>
S. 23, Rückfälle bzw. Neuinfektionen, Absatz Bewertung	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Allerdings erfolgte ab Monat 6 die Erhebung der Sputumproben nicht mehr monatlich, sondern in Abständen von 2–4 Monaten. Es ist unklar, wie nach Monat 6 mit positivem Erregernachweis auf Basis von Flüssigkulturen umgegangen wurde.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der häufig geringen Dynamik der Erkrankungen erscheint eine längerfristige monatliche Sputumkontrolle nicht zielführend. Aus klinischer Sicht ist die Quartalsweise, 3-monatige Untersuchung von Sputumproben, auch über einen mehrjährigen Zeitraum, für die Feststellung von Rückfällen ist sinnvoll. Die Indikationsstellung für die erneute antibiotische Therapie bei Nachweis eines erneuten Bakterienwachstums ist hingegen vor allem unter klinischen</p>	<p>Aufgrund des Studiendesigns werden die nach Monat 8 erhobenen Ergebnisse als potenziell stark verzerrt eingeschätzt und sind nicht für die Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesichtspunkten (Luftnot, Verschlechterung Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, Sputumproduktion etc.) zu stellen. Eine reine Kolonisation ohne klinisches Korrelat wird nicht per se behandelt [3-5].	
S. 34, Tabelle 5.	Anmerkung: Die in der Studie gewählte Nachbeobachtungsphase von 12 Monaten ist angesichts der chronischen und häufig langsam dynamischen Erkrankung sehr kurz gewählt.	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
S. 43, Tabelle 9, Unterpunkt Komorbiditäten	Anmerkung: Es fällt auf, dass in der Studienpopulation zwar immerhin 75% der Patienten nachgewiesene Bronchiektasen hatten, jedoch nur 22,4% eine chronische Atemwegsobstruktion. Der Mittelwert des vorhergesagten FEV1 liegt bei 69% und ist damit bei vielen Patienten nur leicht bis moderat eingeschränkt. Eine pulmonale Kavernenbildung war nur bei 12,1% der Patienten vorhanden. Die niedrige Morbidität der Gesamtgruppe spiegelt sich unter anderem in	

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem insgesamt niedrigen Anteil von antiobstruktiver Begleitmedikation (LAMA/LABA/(ICS)) wider (Tab 12,S.45).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte in Betracht gezogen werden, eine Subgruppenanalyse für Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion (FEV1 <50%) und/oder Kavernenbildung für die Nutzungsbewertung heranzuziehen.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Bezug auf die Bronchiektasen sind nur 13,4% der Patienten mit Sekretolytika (NaCl) behandelt worden, was angesichts des hohen Anteils der Patienten mit Bronchiektasen überraschend ist. Auch wurden physikalische Therapien als Grundbestandteil der Behandlung von Bronchiektasenerkrankungen [6] nicht dokumentiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine längerfristig etablierte und optimierte Basistherapie der Grunderkrankung sollte bei der häufig koexistenten Bronchiektasie wie auch bei anderen chronischen Grunderkrankungen eine Voraussetzung für den Einsatz von liposomalem Amikacin bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung und kurzfristig schlechter Prognose sein.</p>	<p>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.</p> <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Die Aussagekraft ist insbesondere aufgrund des Studiendesigns limitiert, welches keine vergleichenden Aussagen gegenüber MDR nach dem 8. Behandlungsmonat erlaubt.</p>

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46, Mortalität und Gesamüberleben	In Bezug auf die Mortalität verweisen wir auf die oben angeregte Subgruppenanalyse der zugrunde liegenden pulmonalen Grunderkrankungen.	
IQWiG-Bericht –Nr. 1049	Anmerkung: Die Prävalenz für MAC-NTM-Infektionen wird im IQWiG-Dossier sehr hoch geschätzt. Andere Autoren gehen von einer niedrigeren Prävalenz aus [7,8]. Selbst wenn man diese sehr hoch geschätzte Prävalenz für MAC-NTM-Infektionen für die Berechnung der Zielpopulation zugrunde legt, so dürfte im Blick auf die Relationen der Studienpopulation allenfalls für einen geringen Anteil der Patienten eine Behandlung mit liposomalem Amikacin notwendig sein.	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.
	Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens: Von einem Zusatznutzen ist auszugehen, da es sich um eine sogenannte „Orphan drug“ zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Der Einsatz von liposomalem Amikacin wird daher bei Patienten mit behandlungsbedürftigen therapierefraktären MAC-NTM-Infektionen bei (1) schwerer Grunderkrankung (z.B.	Insgesamt besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Stellungnehmende: Dr. Nicolas Schönfeld, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin. Dr. Brit Häcker und Dr. Ralf Otto-Knapp, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK)

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>höhergradige Lungen- und Atemwegserkrankungen oder respiratorischer Insuffizienz) oder (2) klinisch schwerwiegender Infektion (z.B. progrediente Symptomatik und kavernöse Erkrankung oder persistierend hohe Erregerlast) aus Sicht der Autoren befürwortet.</p> <p>Allerdings ist aufgrund der kleinen, zu erwartenden Patientenzahl und durch das hohe Verzerrungspotential in der Zulassungsstudie das Ausmaß des Zusatznutzen nicht quantitativ abschätzbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Griffith DE. Treatment of Mycobacterium avium Complex (MAC). *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 351-361
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416
3. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 905-913
4. Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72: ii1-ii64
5. Schoenfeld N, Haas W, Richter E et al. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the Diagnosis and Treatment of Non-tuberculous Mycobacterioses. *Pneumologie* 2016; 70: 250-276
6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50
7. Diel R, Jacob J, Lampenius N et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J* 2017; 49
8. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1102-1105

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Amikacin (liposomal) (Arikayce liposomal)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Amikacin (liposomal) (Arikayce liposomal) von Insmed Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Amikacinsulfat (liposomal) ist zugelassen 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.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle nur einen negativen Effekt bei der Lebensqualität, dessen klinische Relevanz jedoch unklar sei.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um die Erregerfreiheit als primären Endpunkt, welches nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle als einen Endpunkt unklarer Patientenrelevanz eingeschätzt. Der Ausschluss des Endpunkts</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Amikacin (D-600)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. April 2021
von 11:01 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Insmed Germany GmbH:**

Herr Dr. Bartsch
Herr Dr. Dobrea
Herr Tyler
Herr Dr. Huraskin

Angemeldeter Teilnehmer der **Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.:**

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmer der **Forschungszentrum Borstel:**

Herr Prof. Dr. Dr. Lange

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Frankfurt:**

Herr Prof. Dr. Rohde

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-
medizin e. V.:**

Frau Dr. Häcker

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen, für diejenigen, die neu sind, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute eine ganze Reihe von Anhörungen, damit wir nach Ostern sofort wieder auf Touren kommen; jetzt ganz konkret das Nutzenbewertungsverfahren Amikacinsulfat bei MAC-Lungeninfektionen, einem Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Insmmed Germany GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Professores Diel von der Uniklinik Kiel und Rohde von der Uni Frankfurt, Herr Dr. Kardos von den Rotkreuzkliniken Frankfurt, Herr Professor Dr. Dr. Lange vom Forschungszentrum Borstel und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also Insmmed Germany GmbH, müssten Herr Dr. Bartsch, Herr Dr. Dobreá, Herr Tyler und Herr Dr. Huraskin anwesend sein, von der Uniklinik Kiel Herr Professor Diel – mache ich mal ein Fragezeichen dran –, Herr Dr. Kardos, Herr Professor Dr. Dr. Lange von Borstel, Herr Professor Rohde von der Uniklinik Frankfurt, Frau Dr. Häcker und Herr Dr. Schönfeld – auch mit Fragezeichen – von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und Herr Dr. Werner vom vfa. – Jetzt frage ich noch einmal: Herr Professor Diel? – Er fehlt noch; wenn er sich einloggt, sehen wir es, und Herr Dr. Schönfeld fehlt auch noch. Okay, machen wir die beiden mit Fragezeichen, aber wir haben Kliniker hier.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Insmmed? – Bitte schön, Herr Dr. Bartsch, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Bartsch (Insmmed): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst für die Gelegenheit bedanken, im Rahmen der mündlichen Anhörung kurz relevante Aspekte der Nutzenbewertung mit Ihnen diskutieren zu können. Ich möchte gerne zuerst kurz meine Kollegen vorstellen und ein paar Worte zum Unternehmen Insmmed sagen, weil wir uns zum ersten Mal hier im Prozess der Nutzenbewertung befinden. Mit mir zusammen ist heute zum einen Herr Stephan Tyler anwesend; er ist unser Director Market Access, dann Herr Dr. Adrian Dobreá; das ist unser europäischer Medical Director, und Herr Dr. Daniel Huraskin, der uns maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Dr. Olaf Bartsch, ich bin der Geschäftsführer der Insmmed Germany GmbH. Wir haben außerdem zwei Dolmetscherinnen anwesend. Wir hatten im Vorfeld mit dem G-BA abgestimmt, dass unser Kollege, Herr Dobreá, der des Deutschen nicht mächtig ist, über Dolmetscherinnen verschaltet ist.

(Zuruf)

Entschuldigung. – Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie können fortfahren, das haben wir auch gehört.

Herr Dr. Bartsch (Insmmed): Herrn Dobreá werden Sie simultan über unsere Dolmetscherinnen hören. Das ist die Möglichkeit, möglichst ohne Zeitverlust voranzuschreiten.

Insmed ist ein internationales biopharmazeutisches Unternehmen, und der Hauptsitz unserer Firma befindet sich in den USA, dort in New Jersey. Die deutsche Niederlassung befindet sich in Frankfurt am Main. Bei Insmed arbeiten wir mit dem Ziel, das Leben von Patienten mit schwerwiegenden und seltenen Erkrankungen zu verändern, und wir entwickeln neue zielgerichtete Therapien für Patienten, die bisher nicht angemessen behandelt werden können.

Den ersten Meilenstein in diese Richtung haben wir am 27. Oktober letzten Jahres mit der Zulassung unseres Arzneimittels Arikayce liposomal durch die Europäische Arzneimittelbehörde erreicht, und darum geht es jetzt in dieser Anhörung. Arikayce liposomal – wir kürzen es als ALIS ab, und so werden wir es auch in der Anhörung halten, für liposomales Amikacin zur Inhalation – ist, wie Ihnen bekannt ist, zur Behandlung einer seltenen Lungeninfektion zugelassen. Diese Lungeninfektion wird durch sogenannte nicht-tuberkulöse Mykobakterien des *Mycobacterium-avium-complexes*, kurz MAC, verursacht. Dabei handelt es sich um eine schwere und progredient verlaufende Infektion, die überwiegend Patienten betrifft, die bereits eine bestehende chronische Vorerkrankung der Lungen haben. MAC-Erreger – das sind jetzt so besondere Tierchen – haben die Besonderheit, dass sie sich intrazellulär unter anderem auch in Lungenmakrophagen festsetzen können. Sie können außerdem Biofilme bilden. So entgehen sie der Wirkung vieler Antibiotika, was die Infektion zu einer wirklich schwer behandelbaren Erkrankung macht.

Genau hier setzt ALIS an, weil die liposomale Formulierung in Kombination mit der inhalativen Anwendung ein Eindringen des Amikacins die Makrophagen ermöglichen, das dort gezielt die effiziente Bekämpfung der Erreger erlaubt. Gleichzeitig werden so die mit der Anwendung von i.v.-Amikacin bekannten assoziierten schweren Nebenwirkungen weitgehend vermieden. Mit ALIS werden also die Herausforderungen in der Behandlung dieser Erkrankung spezifisch adressiert. Ein ganz wichtiger Punkt, den ich in dem Zusammenhang machen möchte, ist, dass das Anwendungsgebiet von ALIS Patienten umfasst, deren Infektionen bisher nicht auf die Therapie mit Antibiotika der ersten Reihe angesprochen haben. Es ist wirklich wichtig, dass man die Definition der Zielpopulation immer im Hinterkopf behält. In den Diskussionen geht es mit Firstlinetherapie und Secondlinetherapie usw. häufig ein wenig durcheinander. Es ist wichtig, immer die Zielpopulation für ALIS zu bedenken. Für diese Patienten – das ist das Wichtige – gibt es bisher keine geeigneten Therapieoptionen mehr, lediglich die Fortführung ihrer bereits bestehenden antibiotischen Therapie, die man aber nur fortsetzt, um die Progredienz der Erkrankung zu verlangsamen. In der Praxis zeigt sich, dass solche Patienten zum Teil über Jahre auf diese Art therapiert werden, jedoch ist eine Heilung, also eine vollständige Erregerfreiheit, für diese Patienten praktisch nicht mehr erreichbar.

Bei der MAC-Lungeninfektion handelt es sich also um eine seltene Erkrankung mit einem hohen therapeutischen Bedarf. Dieser Bedarf spiegelt sich nicht nur in der Anerkennung des Orphan-Drug-Status von ALIS wider, sondern auch in der Genehmigung und Fortführung unseres Härtefallprogramms, das wir in Deutschland durch das BfArM über einen Zeitraum von insgesamt drei Jahren betrieben haben. Mit ALIS bekommen diese bisher erfolglos therapierten Patienten nun eine Chance auf Heilung und die erfolgreiche Beendigung der antibiotischen Therapie. Unsere Zulassungsstudie CONVERT stellt die einzige prospektive randomisierte Phase-III-Studie dar, die jemals in dieser Indikation gemacht wurde. ALIS ist das einzige Medikament, das weltweit sowohl von der EMA, der FDA und jetzt auch von der japanischen Zulassungsbehörde für diese Zielpopulation zugelassen worden ist. Alle drei

Behörden haben also ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von ALIS festgestellt. Plötzlich haben die vier wichtigsten internationalen Ärztesellschaften im Bereich der Pulmologie und der Infektiologie, nämlich die European Respiratory Society, die American Thoracic Society, die amerikanische und die europäische infektiologische Gesellschaft neue Guidelines für die Therapie pulmonaler NTM-Infektionen, also nicht-tuberkulöse Mykobakterieninfektionen, in einem seltenen gemeinsamen Statement veröffentlicht. Die Anwendung von ALIS wurde als eine von insgesamt nur zwei sogenannten Strong Recommendations bereits in diese Guidelines aufgenommen, was die Bedeutung dieses Präparates in der Zielpopulation aus meiner Sicht verdeutlicht.

Jetzt einige Worte zur Nutzenbewertung: Lassen Sie mich damit beginnen, dass unserer Meinung nach bei der Erstellung der Nutzenbewertung eventuell ein Missverständnis passiert ist. Darüber werden wir sicherlich zu reden haben. Eine Beurteilung der Wirksamkeit von ALIS kann nämlich und auch unter Berücksichtigung der oben genannten internationalen Guidelines eigentlich nur erfolgen, wenn man den gesamten Behandlungszeitraum, der in diesen Guidelines so festgelegt ist, nämlich von mindestens 18 Monaten, und sogar noch darüber hinaus betrachtet, und eben nicht nur ausschließlich bis Monat 8, dem Zeitpunkt der Sputumkonversion, wenn sie denn erfolgt, weil dadurch ganz wesentliche Erkenntnisse zur Heilung, zum Heilungserfolg der Patienten, unberücksichtigt bleiben, wenn man sich nur diesen ersten Zeitpunkt anschaut.

Darüber hinaus möchten wir an dieser Stelle insbesondere drei Dinge herausstellen, die aus unserer Sicht in der Nutzenbewertung ein wenig zu kurz gekommen sind oder die Behandlungsempfehlungen, Therapiestandards nicht ganz korrekt widerspiegeln und deshalb, wie gesagt, sicherlich auch Thema der heutigen Anhörung sein werden. Erstens: Bei dem mit ALIS erzielten therapeutischen Effekt handelt es sich unserer Meinung nach um eine Heilung der pulmonalen MAC-Infektion. Die Sputumkonversion – das ist der Zeitpunkt, wenn das Sputum negativ wird – stellt dabei nur den ersten Schritt auf dem Weg zur Heilung dar. Zum Zeitpunkt der in der Studie CONVERT festgestellten Sputumkonversion kann man noch nicht einmal von Erregerfreiheit sprechen, da die Therapie gemäß der Guidelines und der Erfahrungen, die international vorhanden sind, für weitere zwölf Monate fortgesetzt werden muss. Um belastbare Aussagen zum langfristigen Therapieerfolg mit ALIS zu ermöglichen, wurden in unserer Studie deshalb die erregerfreien Patienten sogar noch bis zu einem Jahr über das Therapieende hinaus beobachtet. Für diese Patienten bedeutet das dann eine Heilung. Das bedeutet, dass dann nicht nur die Infektion weg ist, sondern auch, dass die gesamte langjährige antibiotische Therapie abgesetzt werden kann und die damit verbundene hohe Last durch Neben- und Wechselwirkungen wegfällt. Die Vorteile der Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer sind somit auch im Sinne des Antibiotic Stewardship zu betrachten.

Als zweiten Punkt möchten wir das Thema Lebensqualität ansprechen. Was außer Frage steht, ist, dass die Patienten auch weiterhin eine pulmonale Grunderkrankung haben. Dies erschwert die Bewertung der Lebensqualität maßgeblich, weil sich die Effekte überlagern. In der Nutzenbewertung wird diesbezüglich ein vermeintlich negativer Effekt zum Monat 6 beim Lebensqualitätsfragebogen SGRQ aufgegriffen, ohne diesen aber im Gesamtkontext zu betrachten. Wir haben inzwischen Auswertungen nachgereicht, die klar zeigen, dass es sich zum einen nicht um eine klinisch relevante Veränderung handelt und zum anderen, dass dieser beobachtete negative Trend nur vorübergehend war. Zum maßgeblichen Zeitpunkt

nach Therapieende deuten die Ergebnisse eher darauf hin, dass die Patienten im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung der Lebensqualität erfahren.

Drittens: Wir haben es hier mit dem ersten für diese Indikation zugelassenen Antibiotikum zu tun, das speziell für die Anforderung der pulmonalen MAC-Infektion zugeschnitten ist. Bei der Bewertung des Zusatznutzens von ALIS sollte man sich die Bedeutung dieser neuen Therapieoption auch vor dem Hintergrund der bestehenden Resistenzsituation verinnerlichen.

Ich fasse noch einmal kurz zusammen: Die Chance auf Heilung, die ALIS bietet, sollte vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass diese Patienten aus Mangel an Alternativen bisher über Jahre einer toxischen antibiotischen Therapie ausgesetzt wurden, um den infektionsbedingten Krankheitsprogress zu verlangsamen. Die Therapiedauer zu begrenzen, stellt einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen dar. Diese bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch ALIS im direkten Vergleich mit der derzeit best verfügbaren Therapie oder dem Therapiestandard ist aus unserer Sicht deshalb mit einem erheblichen Zusatznutzen gleichzusetzen. – Damit möchte ich schließen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bartsch, für diese Einführung. Ich hätte zu Beginn zwei, drei kurze Fragen, die an das anknüpfen, was Sie gesagt haben, die sich an die Kliniker richten. Mich würde interessieren – und Sie sind darauf eingegangen –: Monat 8: Welche Patientenrelevanz hat hier die Sputumkonversion auch hinsichtlich der von Ihnen aufgeworfenen Fragestellung: Ist dann Erregerfreiheit gegeben, oder ist sie nicht gegeben? Dann: Welche Erhebungszeitpunkte und welche Studiendauer ist im Hinblick auf die Patientenrelevanz sinnvoll? Sie haben gesagt, das Abstellen auf den Monat 8 ist eigentlich zu kurz gesprungen. Die dritte Fragestellung bezieht sich auf den SGRQ-Fragebogen, und da die Frage an die Kliniker: Betrachten Sie den in der vorliegenden Indikation als validiert? Halten Sie es für zielführend, dass dieser SGRQ-Fragebogen herangezogen wird oder nicht? Wer möchte dazu von den Klinikern? – Ich sehe eine Wortmeldung, kann sie aber nicht zuordnen.

Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.): Ich würde dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos, ich habe Sie nicht erkannt, weil Sie ein wenig im Halbdunkel sitzen. – Herr Dr. Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.): Vielen Dank. – Ich möchte aus rein klinischer Sicht als ein praktisch tätiger, niedergelassener Lungenarzt dazu sagen, dass die Lebensqualität nicht zum Ende einer sehr dornenreichen, nicht unproblematischen Behandlung zu beurteilen ist, sondern sie ist vielleicht ein halbes Jahr später zu beurteilen, nachdem dieses Medikament nach erfolgreicher Sanierung des Infektes abgesetzt werden konnte. Allein die Tatsache, dass die Patienten, um die Progredienz zu verhindern, auf die klassische Dreifachtherapie verzichten können und keine Medikamente mehr nehmen müssen, bedeutet einen Sprung in der Lebensqualität. Ob das mit diesem St. Georges Respiratory Questionnaire gemessen werden sollte oder nicht, ist eine andere Frage. Aber zu beurteilen ist in einer behandlungsfreien Periode einer erfolgreichen Behandlung, die leider nur bei knapp einem Drittel der Patienten so erreicht werden kann, aber immerhin, das ist eine personalisierte Behandlung, leider nicht für alle geeignet. Aber ich bin überzeugt: Bei der einen Patientin, die wir in unserer Praxis sanieren konnten, nachdem sie zwei Jahre zuvor – damals gab es noch kein ALIS – erfolglos behandelt wurde, sehe ich, dass sie eine ganz andere

Lebensqualität hat. Diese Patientin konnte wieder reisen, solange COVID nicht kam usw. – Also das dazu.

Die Sterilität bzw. Sputumkonversion nach acht Monaten zu beurteilen, ist im Rahmen einer Beurteilung der Wirkungsweise des Medikamentes sicherlich wichtig, aber im Kontext der entsprechenden zugelassenen Behandlung, dass noch ein Jahr weiterbehandelt werden sollte, eigentlich irrelevant. Für den Patienten ist wichtig, dass zu dem festgesetzten Ende der Behandlung eine Keimfreiheit erreicht werden konnte, die Therapie abgesetzt werden kann, und dann wird sich die Lebensqualität auch verbessern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kardos. – Ich frage jetzt einmal die anderen Kliniker: Herr Professor Lange zunächst, dann würde ich Herrn Rohde fragen und dann Frau Häcker. – Bitte schön, Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel): Vielen herzlichen Dank, dass ich mich hierzu äußern darf. – Es gibt meines Wissens außer dem St. George Questionnaire keinen validierten Fragebogen zur Überprüfung der Lebensqualität bei Patienten mit nicht-tuberkulösen mykobakteriellen Lungenerkrankungen. Wir benutzen im Forschungszentrum Borstel einen eigenen Fragebogen, der allerdings auch nicht validiert ist und der relativ viel Überlappung mit dem St. George Questionnaire hat. Man muss wahrscheinlich davon ausgehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt, was die klinische und wissenschaftliche Akzeptanz betrifft, der St. George Questionnaire der akzeptabelste Parameter für das Maß der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen ist und eben auch bei diesen MTN-Lungenerkrankungen. Das heißt nicht, dass es etwas Besseres geben könnte, aber da ist es die Aufgabe, diese Fragebögen zu entwickeln und zu validieren.

Die Frage der Sterilisation würde ich so ähnlich beantworten, wie das der Kollege Kardos getan hat. Es gibt momentan eigentlich nicht viel Besseres als das Maß des fehlenden Nachweises von bakteriellen Kulturen im Verlauf der Therapie oder zum Ende der Therapie und dann über einen gewissen Zeitraum der Therapie hinaus. Das ist ein wenig analog zur Krebserkrankung. Die Frage ist, wie lange so eine remissionserhaltende Therapie tatsächlich wirksam ist; denn bei vielen Patienten ist es so, dass durch die zugrunde liegende Bronchiektasieerkrankung die Architektur in den Atemwegen so ist, dass auch Neubesiedlungen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien, auch mit MAC-Bakterien, die aber im Fingerprint der Bakterien andere sind, möglich sind. Die Patienten neigen aufgrund des ökologischen Milieus innerhalb der Atemwege dazu, dass es zu neuen Kolonisierungen kommt. Deshalb muss man für die einzelnen Therapiephasen, die mit der Beendigung der Therapie abgeschlossen sind und wofür es wissenschaftlich bisher keinen validierten Nachbeobachtungszeitraum gibt, wie lange so eine Episode definiert ist – Da gibt es quasi nichts Besseres als die Beobachtung der Keimfreiheit bis zum Ende der Therapie bzw. über drei Monate hinaus. Es ist mir keine andere Studie bekannt, die das unter so kontrollierten Bedingungen gemacht hat, wie das bei Arikayce der Fall ist.

Das Dritte, das in dem Zusammenhang wichtig ist, ist die therapeutische Alternative. Man kann die Patienten mit dem gleichen Präparat, nicht liposomal verarbeitet, über eine intravenöse Therapie behandeln. Da ist die regelmäßige klinische Erfahrung so, dass dies zu schweren und irreversiblen Nebenwirkungen führt. Das kann im ambulanten Setting innerhalb von 14 Tagen auftreten und zu irreversiblen Hörverlust und Gleichgewichtsverlust führen, sodass

wir inzwischen eine Reihe von Patienten haben, die aufgrund des schweren Hörverlustes Cochlea-Implantate bekommen. Die Datenlage, dass man quasi bei einer Therapie, die versagt hat, zeigen kann, dass man mit einer De-facto-Monotherapie eine mikrobielle Konversion erreicht und diese mikrobielle Konversion auch über einen Zeitraum von drei Monaten nach Beendigung der Therapie anhält, ist zu dem, was es sonst in diesem Fach gibt, vergleichsweise sehr gut. Es gibt keine andere mir bekannte Studie, die mit anderen Medikamenten oder einer anderen Verabreichung der Medikamente zu ähnlich guten Ergebnissen führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lange. – Jetzt Herr Professor Rohde, Frau Häcker, dann noch einmal Herr Kardos und dann Herr Kulig mit einer Frage. – Bitte schön, Herr Professor Rohde.

Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt): Vielen Dank. – Ich habe zwischendurch das Video ausgeschaltet, weil mir die Internetverbindung instabil erschien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hauptsache, wir hören Sie.

Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt): Geben sie bitte ein Zeichen, falls es doch abbricht. – Es ist tatsächlich so, wie die Kollegen gesagt haben. Was ich vielleicht noch hinzufügen will, ist die pulmonale Komorbidität. Das Besondere, was wir hier haben: Es ist eine Infektion, die Patienten mit unterschiedlicher pulmonaler Komorbidität treffen kann. Bronchiektasen wurden schon genannt, Patienten haben aber auch COPD, sie können auch noch ganz andere Grunderkrankungen haben. Deshalb ist es schwierig, einen Quality of Life Questionnaire zu erstellen, der all diese unterschiedliche Komorbiditäten abbildet. Insofern stimmt es, es gibt zurzeit in dieser Indikation keinen validierten Lebensqualitätsfragebogen. Auf der anderen Seite ist aber der St. George sicherlich der am meisten verbreitete, der in der wissenschaftlichen pneumologischen Literatur angewendet wird, um entsprechende Effekte abzubilden, wobei man ganz klar sagen muss, dass das hier eine Erkrankung ist, die über einen so langen Zeitraum behandelt werden muss, dass man da schnell in eine Schwierigkeit hineingerät, nämlich: Wie kann ich die Progression der Grunderkrankung von der erfolgreichen Therapie der MAC-Infektion abgrenzen? Ich glaube, das ist ein ganz wesentlicher Punkt.

Der zweite Punkt ist: Es ist eine relativ seltene Erkrankung, es ist ein langwieriger Verlauf. Ich fand den Vergleich mit einer Krebserkrankung gar nicht so abwegig. Wenn man sich die Patienten vor Augen führt, die man mit dieser Indikation behandelt, dann sind das häufig Patienten, die auch vom Allgemeinzustand sehr reduziert sind und bei denen man ein Riesenproblem hat, viele Monate bis zu Jahren eine entsprechende Antibiotikatherapie durchzuführen, weil das doch zu sehr bedeutenden Nebenwirkungen bei den Patienten führt, häufig auch zum Therapieabbruch und letztendlich auch häufiger zu einer deutlich eingeschränkten Prognose. – So viel vielleicht dazu.

Den letzten Punkt, den Herr Professor Lange gerade angesprochen hat, möchte ich noch einmal bekräftigen. Es ist eigentlich erstaunlich, und als ich die Studiendaten gesehen habe, war ich wirklich begeistert, dass wir jetzt erstmalig ein so effektives Therapieprinzip haben. Wir hatten bei anderen Bronchiektaseninfektionen auch gehofft, dass inhalierbare Antibiotika hier den Durchbruch bringen, weil wir immer mit diesem Problem zwischen der systemischen Nebenwirkung und der lokalen Wirksamkeit kämpfen. Insofern ist es aus Sicht des Klinikers

sehr wünschenswert, eine solche Substanz zur allgemeinen Anwendung in dieser doch sehr engen Indikation haben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rohde. – Herr Frau Dr. Häcker, Herr Kardos und dann Herr Kulig.

Frau Dr. Häcker (DGP): Vielen Dank. – Auch ich habe im Namen der DGP wenig hinzuzufügen. Herr Professor Rohde und Herr Professor Lange haben das Meiste schon ausgeführt. Auch aus unserer Sicht ist die Patientengruppe sehr klein und häufig durch die schwerwiegende zugrunde liegende Lungenerkrankung gekennzeichnet. Dadurch ist die Lebensqualität schwierig zu beurteilen, da die pulmonale Grunderkrankung die Lebensqualität doch massiv beeinträchtigt. Das würde ich jetzt nicht weiter ausführen, weil meine Vorredner das bereits getan haben. Auch aus unserer Sicht stellt eine einfach anzuwendende und verträgliche Therapie einen erheblichen Benefit für die Patienten dar, mit denen man gemeinsam zu dem Entschluss kommt, dass eine Therapie sinnvoll und wünschenswert wäre. – Ich würde es dabei belassen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Häcker. – Herr Kardos noch mal, dann Herr Kulig.

Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.): Ich möchte noch mal bekräftigen: Welche Alternative haben wir? Die intravenöse Gabe von Amikacin, was möglich ist, ist in der Praxis nicht durchführbar. Ich hätte unheimliche Schwierigkeiten in Frankfurt – ich kenne das aus Behandlungen der therapieresistenten Tuberkulose, wo die i.v.-Therapie ohnehin schon in zweiter Linie gesetzt wurde – eine Patientin oder einen Patienten in unserem Fall mit einem Portsystem versorgen zu lassen, wo dann zu Hause ein Pflegedienst speziell dafür ausgebildet, die Infusionen vornehmen soll und entsprechend häufig die Nebenwirkungen kontrolliert werden müssen. Ich meine, die inhalative Therapie, die wir bei unseren behandelten Patienten, zwei an der Zahl, bislang erlebt haben, ist keine sehr glatte, einfache Therapie. Die Patienten brauchen intensive Betreuung und Zuspruch. Aber es ist im Vergleich zu einer intravenösen Gabe der gleichen Substanz unvergleichbar einfacher, abgesehen von der Problematik der Toxizität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kardos. – Jetzt Herr Kulig, Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss. – Bitte, Herr Kulig.

Herr Kulig: Danke schön. – Herr Bartsch, Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement die Nutzenbewertung angesprochen. Deshalb habe ich mich schon recht früh gemeldet. Ich wollte nur sagen, dass wir inhaltlich nicht in Abrede stellen, dass es sinnvoll ist, zusätzlich über einen längeren Zeitraum zu beobachten, jedoch interessiert uns hier ein aussagekräftiger Vergleich. Hier sehen wir viele Unklarheiten; deshalb auch unsere Rückfragen. Alle Personen in der Studie CONVERT, die zu Monat 8 keine Sputumkonversion hatten, sollten die Studie beenden. Das waren sehr viele, also die Mehrheit in beiden Studienarmen. Diese Patienten sollten demnach nach Monat 8 nicht mehr an den geplanten Untersuchungen teilnehmen. Deshalb haben wir mit dem längeren Zeitraum methodisch Schwierigkeiten, valide Aussagen nach Monat 8 abzuleiten. Das haben wir auch in der Nutzenbewertung angemerkt. Verschiedene Fragen leider, konkret haben Sie mit der Stellungnahme diesbezüglich keine Informationen nachgereicht, zum Beispiel zur Begleitmedikation bis Monat 8, aber wesentlich

wichtiger zu den angemerkten Unsicherheiten. Welche Patienten wurden wann genau zum letzten Mal untersucht? Wurden meinetwegen auch UE noch über diesen Zeitraum eine Weile nachbeobachtet? Es wurden keine Effektschätzer für das Gesamtüberleben und die unerwünschten Ereignissen zu Monat 8 eingereicht. Da wollte ich generell fragen, wieso das nicht erfolgte, und dann habe ich noch einige spezifische Nachfragen an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Herr Bartsch zur Beantwortung, bitte schön.

Herr Dr. Bartsch (Insmed): Vielen herzlichen Dank. – Ich wollte, was diese wirklich wichtigen, guten Fragen angeht, vielleicht meine Kollegen bitten, die sich, was diesen Sachverhalt angeht, besser auskennen und Ihnen sicherlich eine detailliertere Antwort geben können. Ich würde Herrn Huraskin und danach vielleicht Herrn Dobrea bitten, darauf zu antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte schön, Herr Huraskin.

Herr Dr. Huraskin (Insmed): Vielen Dank. – Zunächst einmal wollte ich dazu Stellung nehmen, warum wir bis Monat 8 keine Analysen nachgereicht haben. Das geht mit dem einher, was Herr Bartsch im Eingangsstatement gesagt hat. Wir sehen nicht, dass zu Monat 8 eine belastbare Aussage zum Therapieeffekt möglich ist. In der Fachinformation steht, die Therapie sollte zwölf Monate nach Erreichen der Sputumkonversion fortgeführt werden. Es ist also noch zu früh, zu Monat 8 jetzt Aussagen zur Wirksamkeit von ALIS zu machen. Wir haben deshalb keine Analysen nachberechnet. Es waren zu Monat 8 auch keine Interimsanalysen geplant. – Das zu dem Zeitpunkt.

Vielleicht kann Herr Dobrea noch etwas zu dem Ausgang der Patienten zu Monat 8 sagen. Eine Unklarheit, die man vielleicht noch adressieren sollte, die in der Nutzenbewertung genannt wurde, ist, dass unklar war, ob Patienten aufgrund von bekannten Daten zur Sputumkonversion schon vor Monat 8 aussteigen konnten. Das war nicht möglich. Das wollte ich klarstellen. Ob Patienten, die zu Monat 8 herausgegangen sind, noch auf Sicherheit nachbeobachtet wurden: das gilt nur für die Patienten, die nicht in die Extensionsstudie gewechselt sind. Wenn sie nicht in die Extensionsstudie gewechselt sind und die Studie zu Monat 8 verließen, dann wurden sie zum Zeitpunkt 28 Tage nach Monat 8 nachbeobachtet, telefonisch auf Sicherheit nachbeobachtet. Sie wurden auch zum Zeitpunkt zwölf Monate nach Baseline telefonisch kontaktiert und zwölf Monate nach der End-of-Treatment-Visite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huraskin. – Herr Dobrea.

Herr Dr. Dobrea (Insmed): Ich möchte zu dem, was Herr Huraskin gesagt hat, etwas hinzufügen, und zwar war es so, dass wir die Behandlung nicht nach Monat 8 fortsetzen konnten für die Patienten, die nicht konvertiert sind; denn diese Patienten wurden vorher schon behandelt und wurden schon vier Jahre zuvor mit verschiedenen Behandlungen behandelt. Daher wollten wir das Ganze in der randomisierten Studie nicht noch weiter fortsetzen. Aber alle Patienten hatten die Möglichkeit, in die Open-label-Studie zu wechseln; denn dort wurde jeder Patient behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann würde ich Herrn Kulig das Wort geben.

Herr Kulig: Danke. – Ich habe schon gesagt, dass ich Nachfragen habe. – Sie haben betont, dass Sie die Wirksamkeit für zu früh halten. Aber ich möchte den Fokus sehr stark auf die Safety legen; denn hier haben wir keine Angaben für schwere UE zu Monat 8, auch nicht zu UE, die zu Therapieabbruch führen. Die wurden leider nicht vorgelegt. Wir fragen auch deshalb nach, weil wir in den Kaplan-Meier-Kurven gerade für die schweren UE einen Nachteil für Amikacin sehen, wie gesagt, wir haben aber keine Effektschätzer. Die Kurven zeigen auch, dass die Modellannahmen für die Proportionalität nicht gegeben sind. Daraus resultieren unsere Unsicherheiten, und wir würden Sie bitten, uns für eine valide Beurteilung der Safety vollständige deskriptive Angaben der Sicherheits-UE-Daten bis Monat 8 und die Effektschätzer vorzulegen, damit wir das besser beurteilen können. – Das zur Safety.

Zur Wirksamkeit: Sie haben in der Studie für den G-BA auch patientenrelevante Morbiditätsendpunkte erhoben, wie zum Beispiel VAS-EQ-5D, Hospitalisierung oder auch die sogenannte Borg-Skala, die Fatigue misst. Leider haben Sie mit dem Dossier, aber auch mit den Stellungnahmen, also für die Borg-Skala, für die anderen Endpunkte, die ich eben aufzählte, keine aussagekräftige Auswertung vorgelegt. Deshalb die Frage: Warum und wieso wurden zu diesen Endpunkten keine Auswertungen in der Studie vorgesehen, die für uns schon relevant sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Herr Bartsch, bitte.

Herr Dr. Bartsch (Insmmed): Ich würde Herr Huraskin bitten, dazu auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Huraskin, bitte.

Herr Dr. Huraskin (Insmmed): Zum Endpunkt EQ-5D, den Sie angesprochen haben: Es war so, dass wir bereits zu Monat 6 unterschiedliche Rücklaufzeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen haben, und die unterscheiden sich um mehr als 15 Prozentpunkte. Es ist auch schon so gewesen, dass in früheren Verfahren solche Ergebnisse vom G-BA dann nicht mehr akzeptiert wurden. Deshalb haben wir uns hierfür keine zusätzlichen Analysen für das Dossier vorgenommen, sondern alle erhobenen Werte im Studienverlauf dargestellt und sofern prädefinierte Analysen vorhanden waren, diese im Dossier dargestellt. Das war für EQ-5D nicht der Fall.

Zum Endpunkt Hospitalisierungen: Ich wollte noch einmal betonen, dass Hospitalisierung kein Endpunkt in der Studie CONVERT war. Das heißt, die Daten, die wir im Dossier präsentiert haben, beziehen sich auf die wenigen Angaben, die vorhanden sind, zur Erhebung von Hospitalisierung mittels gesundheitsökonomischen Fragebogen der Patienten. Es gibt insgesamt sehr wenige Informationen, wie das genau operationalisiert wurde, sodass wir die Validität dieser Ergebnisse, um Aussagen über Hospitalisierung richtig machen zu können, nicht wirklich einschätzen konnten. Wir haben deshalb diese Daten ergänzend dargestellt und keine weitergehenden Analysen durchgeführt. Was die Borg-Skala angeht: Dazu waren in den Studienunterlagen keine Auswertungen geplant, soweit ich weiß. Eventuell kann Herr Dobrea etwas dazu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dobrea Ergänzungen?

Herr Dr. Dobrea (Insmmed): Vielleicht könnten Sie die letzte Frage noch einmal wiederholen, die habe ich nicht richtig verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Es ging uns darum: Die Borg-Skala wurde in der Studie erfasst, aber warum keine Auswertungen erfolgt sind.

Herr Dr. Dobrea (Insmed): Die Borg-Skala in dieser Analyse bezieht sich auf den 6-Minuten-Gehtest. Wenn es keine signifikanten Unterschiede bei dem 6-Minuten-Test gab, waren die Daten in der Borg-Skala angeglichen. Das heißt, hier gab es keine wirkliche Beziehung zu der Auswirkung des Medikaments. Da war natürlich die Lebensqualität und die Sputumkonversion bedeutender, und bei der Borg-Skala gab es keinen wesentlichen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, stellt Sie das zufrieden? – Tendenziell nein.

Herr Kulig: Ich kann das nur so hinnehmen, dass diese Auswertungen nicht gemacht oder in Beziehung gesetzt doch gemacht, aber nicht vorgelegt wurden. Mehr kann ich jetzt auch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Ludwig und dann Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön, Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte zunächst zwei Fragen an die Kliniker. Für welche Patientengruppe sehen Sie den Benefit? In der Studie wurden Patienten mit einem Immunschwächesyndrom ausgeschlossen. In der Stellungnahme der DGP wurde angemerkt, dass es problematisch sein könnte, dass diese Patienten nicht in der Studie sind. Für welche Patienten sehen Sie einen Benefit? Dann haben wir uns gefragt: Hier wird ein Teil der Patienten mit diesem Multidrugregime nur mit zwei Wirkstoffen behandelt, und zwar sind das in der Vergleichsgruppe 15 Prozent, in der Interventionsgruppe 20 Prozent. Es erscheint uns vor dem Hintergrund, dass das Patienten mit nur begrenzten Behandlungsoptionen sind, fraglich, ob ein Regime mit nur zwei Wirkstoffen im deutschen Versorgungskontext dafür spricht, dass es hier tatsächlich Patienten sind, die sozusagen austherapiert sind. – Das waren die ersten beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Die erste Frage ging an die DGP und bezog sich auf deren Stellungnahme. Frau Häcker, können Sie etwas dazu sagen? – Dann hat sich Herr Kardos gemeldet. Selbstverständlich sind auch Herr Professor Lange und Herr Professor Rohde eingeladen. Aber zunächst Frau Häcker. – Frau Häcker? – Ist Frau Häcker noch bei uns oder ist sie raus? – Dann nehme ich Herrn Kardos vor, und wir versuchen es später noch einmal. – Herr Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.): Es ist für mich nicht nachvollziehbar, dass es Veränderungen im Hinblick auf Lebensqualität unter den Patienten gibt, die am Ende einer Studie, wo gerade festgestellt wurde, dass jetzt eine Negativierung des Sputums erzielt wurde, ausgewertet werden. Es ist nicht so, wie beim Asthma, wo man eine Asthmatherapie einleitet und dann diese wirksame Asthmatherapie bei den Patienten innerhalb von maximal vier Monaten oder noch eher einen guten Erfolg erzielt und es den Patienten sofort besser geht. Das ist hier nicht der Fall.

Bezüglich der immunsupprimierten Patienten ist aus meiner Sicht zu sagen, dass eine leichte Immunsuppression, Diabetes Mellitus, vorbestehende idiopathische Bronchiektasen, COPD, was auch immer, besteht. Diese Fälle wurden eingeschlossen. Ob HIV-Patienten, Patienten mit massiver immunsuppressiver Therapie oder Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis usw., die unter Biologika/Methotrexat stehen, hier einbezogen werden sollten, ist eine ganz andere Frage. Ich habe mit Patienten zu tun, die nur die genannten milden immunsuppressiven Probleme haben, die zum Rezidiv neigen, wie das schon erklärt wurde. Diese Patienten sind mein Behandlungsziel, und bei diesen Patienten haben wir in einigen Fällen spektakuläre Ergebnisse gesehen. Leider bleibt die Mehrzahl selbst dieser Patienten immer noch nicht optimal behandelbar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Ich frage jetzt noch einmal Frau Häcker: Hören Sie mich?

Frau Dr. Häcker (DGP): Ich höre Sie jetzt. Ich bin über das Telefon dazugekommen. – Sie müssten die Frage noch einmal wiederholen, weil ich leider zwischenzeitlich aufgrund technischer Schwierigkeiten rausgefallen bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind der „Call-in-Benutzer 3“. – Frau Ludwig, vielleicht noch einmal Ihre erste Frage; die bezog sich auf die Stellungnahme der DGP.

Frau Dr. Ludwig: Es ging um den Ausschluss von Patienten mit Immunschwächesyndrom in der Studie, wie groß dieser Teil der Patientenpopulation ist und wie das von Ihnen bewertet wird, dass ausgerechnet diese Patienten ausgeschlossen sind, die doch einen Teil der Patientenpopulation ausmachen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Häcker.

Frau Dr. Häcker (DGP): Ich habe leider die Vorredner nicht gehört. Falls etwas doppelt ist, sagen Sie mir bitte Bescheid. Wir würden das so einschätzen: HIV-Patienten würden wir nicht als eine Hauptgruppe für pulmonale MAC-Infektionen in Deutschland sehen. Die meisten HIV-Patienten sind meistens gut eingestellt, sie haben häufig eine andere Ausprägung ihrer Erkrankung, die sich nicht so ganz mit der pulmonalen MAC-Infektion bei anderen pulmonalen Grunderkrankungen vergleichen lässt. Wir würden das nicht als Schwierigkeit für die Auswahl der Patienten in der Studie sehen. Uns war aufgefallen, dass zwar ein Großteil der Patienten mit Bronchiektasen erkrankt war, uns allerdings die Grundbehandlung bzw. der Schweregrad der Grunderkrankung zumindest aus den Parametern, die wir gesehen haben, nicht als sehr schwer erschien, sodass wir angemerkt haben, ob man noch eine Untergruppenanalyse für die Patientengruppe, die schwer an Bronchiektasen erkrankt ist, oder mit schwerer Lungenfunktionseinschränkung durchführen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Häcker. – Herr Lange oder Herr Rohde, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel): Um einem Missverständnis vorzubeugen: Die MAC-Infektion war, bevor es antiretrovirale Medikamente gab, die zweithäufigste opportunistische Infektion bei der HIV-Infektion. Dabei handelt es sich nicht um diese MAC-Lungenerkrankung, sondern es ist ein komplett anderes Krankheitsbild, bei dem man die Bakterien im Blut und im Knochenmark findet, also eine disseminierte Erkrankung,

bei der pulmonale Beteiligung eine sehr große Seltenheit ist. Wir wissen noch nicht, warum, aber bei den nicht-tuberkulösen Mykobakterien gibt es etwas Besonderes, das sie von der Tuberkulose unterscheidet: Eine extrapulmonale Erkrankung schließt beinahe eine pulmonale Erkrankung aus, und andersherum: Eine pulmonale Erkrankung ist fast nie mit einer extrapulmonalen Erkrankung verbunden. Von dieser Regel gibt es Ausnahmen; die sind aber selten. Wir gehen davon aus, dass alle Personen, die eine Erkrankung der Lunge durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien haben, in irgendeiner Form einen Immundefekt haben. Wir kennen den nur noch nicht. Das können mukosale Defekte sein, das sind sicherlich polygenetische Defekte, die sich nicht auf einzelne Gene oder auf einzelne Polymorphismen in Genen herunterbrechen lassen, sonst hätte man sie schon gefunden. Aber wahrscheinlich haben alle Personen, die so etwas bekommen, in irgendeiner Form eine Vulnerabilität dafür, die dann mit der Entwicklung von Bronchiektasen einhergeht. Das heißt, der Ausschluss einer bestimmten Gruppe von Menschen mit Immundefekten, zum Beispiel HIV-Infizierte, schließt in keiner Weise aus, dass diejenigen Patienten, die quasi vulnerabel für diese Erkrankung sind, nämlich Menschen, die aufgrund einer bisher nicht sehr gut charakterisierten genetischen Vulnerabilität für die Entwicklung von Bronchiektasen, sehr wohl eingeschlossen wurden.

Das Zweite ist: Bei der Anzahl der Medikamente ist es wahrscheinlich nicht so, dass viel viel hilft, sondern die richtigen Medikamente helfen. Wir sehen immer wieder, dass wir bei Patienten, die Therapieversagen haben, auch nicht unbedingt einen Therapieerfolg bekommen, weil man noch ein oder zwei Medikamente dazu gibt, sondern vielfach ist es die Änderung der Applikation der Medikamente oder auch die Änderung des Milieus, was dazu führen kann, dass man einen Therapieerfolg erzielt. Generell ist es wahrscheinlicher, dass drei Medikamente wirksamer sind als zwei, aber das muss nicht zwingend der Fall sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Noch etwas zur Ergänzung, Herr Professor Rohde, oder haben wir alles?

Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt): Eigentlich nicht wirklich. Vielen Dank, Christoph, dass Du das mit der systemischen pulmonalen MAC-Infektion noch einmal klargestellt hast. Ich glaube, es ist wirklich wichtig, dass man das in dem Kontext versteht. – Ich wollte nur auf einen Punkt eingehen, und zwar die Heterogenität einer möglichen Immunsuppression. Als ich mir die Studie angeschaut habe, habe ich nicht das Gefühl gehabt, dass nicht die richtigen Patienten sozusagen eingeschlossen wurden, sondern das sind die Patienten, wie Peter Kardos sagte, die wir tatsächlich in der Klinik oder in der Praxis sehen; insofern ist das also eine praxisnahe Studie. Wenn man sich mit Immunsuppression beschäftigt – einmal ganz unabhängig von HIV –, kommen wir in einen so heterogenen Bereich hinein, der die Studie eigentlich komplett nicht mehr auswertbar macht, zumindest nicht zur Auswertbarkeit geführt hätte, sodass man sich immer bemühen muss, wenn man Studien macht, die Studienpopulation so homogen wie möglich aufzustellen. Wir sehen, wie die Endzahl ist, wir sehen, wie die Effektgrößen berechnet werden mussten, damit man überhaupt darstellen kann, dass das Wirkprinzip tatsächlich wirksam und hilfreich ist. Insofern kann ich das gut nachvollziehen, dass man sich da nicht noch auf alle möglichen CVID oder andere komplexere immunsupprimierte Zustände fokussiert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rohde. – Jetzt hat sich dazu noch Herr Dr. Dobrea vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Dann würde ich Frau

Ludwig fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, danach hat Frau Wenzel-Seifert die nächste Frage und dann Herr Kulig. – Herr Dobrea, bitte.

Herr Dr. Dobrea (Insmed): Ja, danke. – Ich glaube, die Frage wurde von Herrn Professor Lange und Herrn Professor Rohde schon beantwortet. Es ging um die Entscheidung, warum wir dieses Ausschlusskriterium hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, das hat sich also überholt und ist hinreichend beantwortet. – Kommt noch etwas, oder können wir weitermachen?

Herr Dr. Dobrea (Insmed): Nein, es kommt nichts mehr. Es hat sich überschritten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich Frau Ludwig: Ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, die ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe jetzt doch noch eine Frage an die Kliniker. Sie haben die Wirkung oder die Effekte von ALIS relativ positiv dargestellt und sogar von einem Durchbruch gesprochen. Es mag jetzt damit zusammenhängen, dass ich in diesem Krankheitsbild nicht so drinstecke, aber die Zahlen sehen erst einmal so aus, und deshalb würde ich das gern noch mal in die Diskussion stellen, ob das vielleicht von meiner Seite aus ein Missverständnis ist. Also, nach diesen sechs Monaten haben 29 Prozent angesprochen. Das waren die Responder, die wurden auch weiterbehandelt, alle anderen gingen dann in diese Extensionsstudie über, also 70 Prozent wurden da zwar auch behandelt, aber es war Off-label. Wenn man die Zahlen weiter verfolgt hat – und es gibt auch Daten zur Erregerfreiheit nach den sechs Monaten aus der pivotalen Studie heraus –, dann nimmt der Prozentsatz deutlich ab, der bleibt nicht konstant. Das sind zunächst 29 Prozent, und dann geht es herunter bis auf 13 oder 16 Prozent nach über einem Jahr, sodass sich die Frage stellt: Wie stabil ist diese Erregerkonversion, die zu erreichen ist? Es ist in den Stellungnahmen etwas deutlicher gemacht worden, dass es schwierig ist, hier von Heilung zu sprechen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Ist das tatsächlich schon ein Durchbruch in Relation zu diesem Anwendungsgebiet? Kann man hier tatsächlich von Heilung sprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Kardos war wieder der Schnellste. Bitte schön, Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.): Ich meine, es ist ein Durchbruch für die Patienten, die ansprechen und die saniert werden können. Das ist ein kleiner Prozentsatz, wie ich schon in meiner ersten Besprechung gesagt habe. Aber die Patienten profitieren natürlich enorm, leider Gottes die Mehrheit nicht. Die zweite Frage war, ob das eine Heilung ist: Es ist erwähnt worden, dass die Patienten zum Rezidiv neigen, weil die pathologischen Veränderungen, das Milieu usw. dafür bleibt und dass die Patienten dann bei diesem Rezidiv – – Das kann nach einem Jahr kommen, das kann nach fünf Jahren kommen. Wir haben Patienten mit MAC behandelt, eine Frau, die nach acht Jahren ein Rezidiv gehabt hat, das hat mit ALIS nichts zu tun, aber das Rezidiv kam nach acht Jahren. Wir versuchen immer, das sehr genau zu verifizieren, notfalls mit Bronchoskopie. Ich glaube, das ist genauso wie die

Behandlung bei Tuberkulose: Der Patient ist geheilt, ist negativ, alles in Ordnung, und in einem kleinen Prozentsatz – in der Tuberkulose ist der Prozentsatz unvergleichbar viel kleiner – kommt es zu einem Frührezidiv oder Spätrezidiv. Dann behandelt man wieder. Ich würde sagen, wenn eine dauerhafte Negativierung des Sputums erreicht werden konnte, würde ich bei einem Patienten von einer Heilung sprechen, der oder die zu einem Rezidiv neigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Ergänzung Herr Rohde, Herr Lange oder Frau Häcker? – Herr Lange, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel): Es hat einen langen Prozess gegeben, um überhaupt Heilungskriterien für pulmonale Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien zu definieren. Das ist 2018 erstmalig erfolgt; da gibt es ein Konsensusstatement von einer Fachgesellschaft NTM-NET. Die beschreiben die Heilung als durch entweder Patienten beurteilt oder objektiv beurteilt, Verbesserung der Symptome unter antimikrobieller Therapie, die mindestens bis zum Ende der Therapie anhält. Das ist quasi die Clinical-Cure-Definition, und es gibt noch eine mikrobiologische Cure-Definition, die heißt multiple, also mindestens zwei negative Kulturen und keine positive Kulturen bis zum Ende der Therapie. Hierin unterscheiden sich diese Krankheitsbilder deutlich von der Tuberkulose. Bei der Tuberkulose ist man inzwischen so weit, dass man in neuen WHO-Kriterien auch Follow-up in die Heilungskriterien aufnimmt. Das macht man bei diesen NTM-Infektionen nicht, weil sich das Milieu doch, anders als bei Tuberkulose-Patienten – es ist quasi freundlich dafür, dass auch in Zukunft durch die 15.000 und mehr Atemzüge, die man täglich macht, wieder nicht-tuberkulöse Mykobakterien in die Atemwege kommen. Das ist sozusagen das eine. Anders als bei der Tb, bei der man wirklich von auch anhaltender Heilung sprechen kann, kann man hier quasi nur davon sprechen, dass jemand in dieser Behandlungsepisode geheilt worden ist.

Das Zweite ist – das war der zweite Aspekt Ihrer Frage –, wie die Wirksamkeit zu beurteilen ist. Man hat hier etwas gemacht, was eigentlich in der Medizin relativ unüblich ist und in so einer klinischen Studie vielleicht nicht immer durch jede Ethikkommission durchgehen würde. Man hat das antimikrobielle Dogma durchbrochen – auf Englisch heißt es: „never add a single drug to a failing regime“ bei der Tuberkulose. Man hat das hier quasi unter Studienbedingungen so zugelassen, dass man bei Therapieversagen eine einzelne Substanz dazugegeben hat. Das führt dazu, dass man diese Wirksamkeit der Substanz in Monotherapie untersuchen kann. Das gibt es bei der Tuberkulose auch. Es gab vor einigen Jahren eine Arbeit im New England Journal zum Linezolid, die in Korea gemacht wurde und die ähnliche Effekte hatte, wie man sie jetzt beim mikrosomalen Amikacin sieht. Das sind quasi die einzigen klinischen Möglichkeiten, um überhaupt die Wirksamkeit solcher Einzelsubstanzen zu messen, die ansonsten immer in Kombinationstherapie mit anderen gegeben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lange. – Jetzt noch Ergänzung durch Herrn Rohde, dann noch mal Herr Kulig. – Bitte schön, Herr Professor Rohde.

Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt): Ich will noch einmal für den Kontext sorgen. Man muss diese Patienten, glaube ich, schon wirklich vergleichen, oder das Krankheitsbild. Es gibt einige Analogien zu dem, was wir in der Krebstherapie sehen. Natürlich ist es eine Infektion, das andere ist eine onkologische Erkrankung, aber einfach, damit man unsere Begeisterung ein wenig nachvollziehen kann, dass man hier auf einmal ein Medikament hat, wo man

eigentlich mehr oder weniger hoffnungslose Fälle, die schon zwei, drei Jahre Therapien mit mehreren Medikamenten hatten, die sich unter unseren Augen klinisch ständig verschlechtern, dass man da einem Prozentsatz auf einmal helfen kann, ist für einen Kliniker, der diese Patienten betreut, schon ein Durchbruch. Insofern kann ich Peter Kardos absolut nur beipflichten. Ich kann Sie aber vollkommen verstehen, dass Sie sagen, na ja, das ist nur ein kleiner Prozentsatz, aber genauso ist es eben. Es gibt Patienten, die hier angesprochen haben, und so, wie wir das bei vielen anderen Medikamenten auch haben, muss man überprüfen, wer darauf reagiert und wer davon profitieren kann. Für diese Patienten ist es aus meiner Sicht ein Vorteil. Warum andere nicht ansprechen, ist eine Frage, die man sich stellen muss, aber das muss man weiter wissenschaftlich untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rohde. – Frau Wenzel-Seifert, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Kulig von der Fachberatung Medizin.

Herr Kulig: Noch eine Nachfrage zur Lebensqualität bzw. zum St. George Questionnaire: Sie hatten in der Stellungnahme Responderanalysen mit 15 Prozent Verschlechterung/Verbesserung nachgereicht, was wir begrüßen; danke schön. Trotzdem die Nachfrage: Wir sehen es aber richtig, dass in die Responderanalysen nur diejenigen Patientinnen und Patienten eingingen, die wirklich eine Antwort gegeben haben? Wir fragen uns deshalb, zumal auch die Rücklaufquoten sehr unterschiedlich zwischen den Armen waren, interessanterweise auch im Amikacin-Arm niedriger, deutlich niedriger als im Kontrollarm: Wir fragen uns: Welche Patienten antworten möglicherweise nicht? Denen es schlechter geht? Welche Patienten wurden nicht erfasst? Gibt es da einen Selektionsbias? Deshalb die Frage: Haben Sie versucht, Sensitivitätsanalysen oder missing imputations zu machen, um diesen doch nicht unwesentlichen Ausfall des Rücklaufs zu adressieren? Eine weitere Nachfrage: Haben wir es richtig gesehen, dass in die Berechnung der relativen Risiken die Stratifizierungsvariablen für die Randomisierung nicht eingingen, also die relativen Risiken unstratifiziert berechnet wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Herr Bartsch hat sich gemeldet, bitte schön.

Herr Dr. Bartsch (Insmed): Ich leite das natürlich weiter, und zwar würde ich Herrn Huraskin bitten, dazu etwas zu sagen. Vielleicht kann auch Herr Tyler noch ein paar Kommentare dazu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Huraskin.

Herr Dr. Huraskin (Insmed): Wir haben diese Analysen nachgereicht. Es ging um Patienten, die eine Verbesserung oder eine Verschlechterung um mindestens 15 Prozent der Skalenspannweite hatten. Man sieht in beiden Gruppen, dass tatsächlich nicht alle Patienten eingingen, weil für diese Daten nicht vorlagen. Die Gründe dafür kann ich Ihnen nicht ad hoc nennen. Was ich noch erwähnen wollte: Das relative Risiko ist nicht adjustiert berechnet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte noch jemand ergänzen? – Ja, bitte, Herr Kulig, dann fragen Sie.

Herr Kulig: Es wäre für uns gut, wenn Sie uns die adjustierten relativen Risiken nachreichen könnten, und vielleicht bei der Gelegenheit noch zwei kurze Anfragen, damit Sie uns das nachreichen könnten, wenn das hier nicht geklärt wird: Einmal haben wir leider bisher immer noch keine Angaben zur Behandlungsdauer mit der Sockeltherapie in den beiden Studienarmen. Es wäre nett, wenn Sie uns das nachreichen könnten, wie gesagt, die Behandlungsdauer. In der Tabelle 8 der Nutzenbewertung haben wir gesehen, dass es 61 Personen gab, die die Studie abgebrochen haben, aber nur zu 50 Personen wurden Abbruchgründe genannt. Wenn Sie das auch noch aufklären könnten, wäre das gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das reichen Sie schriftlich nach, oder? Okay. Ich sehe Nicken. – Dann habe ich jetzt Frau Ludwig, GKV-SV, dann Frau Teupen, PatV und dann würden wir Schluss machen müssen. – Bitte schön, Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zur Erregerfreiheit. Es wird betont, dass das hier das ausschlaggebende Kriterium ist, und die Patienten in der Studie wurden auch bei zwei aufeinanderfolgenden positiven Flüssigkulturen noch als Konverter eingestuft und erst bei der dritten positiven dann wieder als Rückfall eingestuft bzw. bei einer positiven Festkultur. Da möchten wir nachfragen, ob das der deutschen Versorgungsrealität entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte von den Klinikern? – Ich sehe keinen, der sich bewegt. Dann muss ich jemanden drannehmen. – Herr Rohde, bitte.

Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt): Herr Professor Lange ist der, der das am besten beantworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lange, Herr Rohde hat an Sie weitergegeben. Ich wollte Herrn Rohde drannehmen, weil er geschlafen hat, aber jetzt sind Sie dran, Herr Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel): Aber Herr Rohde ist jetzt wach.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist er wach, hat aber auf Sie umgelenkt; ganz geschickt.

Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel): Also, unter Studienbedingungen kann man das so machen. Es gibt dazu keinen Konsensus, wie man tatsächlich verfahren soll. Wichtig ist, dass es prädefiniert wird, wie man in der Studie damit umgeht und nicht, dass man sich post-hoc-Kriterien schafft, die einem dann die besten Ergebnisse liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, das war eine klare Antwort. – Dann habe ich Frau Teupen. – Bitte, Herr Rohde.

Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt): Wenn ich jetzt schon wach bin, will ich das auch nutzen. – Vielleicht muss man dazu sagen, dass es zeigt, dass es immer mal wieder vorkommen kann, dass man ein Kulturergebnis bekommt, das man berücksichtigen muss, das man dann aber wieder verifiziert. Das heißt also, daher die mehrfachen Testungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Das war auch meine Frage ähnlicher Art. Aber noch mal kurz an die Experten, weil der Endpunkt Erregernachweis in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt wurde: Herr Kardos sprach davon, dass es patientenrelevant sei. Wie relevant ist der Erregernachweis für die Patienten aus Ihrer Sicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.): Es ist ein statistisches Problem. Für den Patienten, den man sanieren konnte, ist es hochrelevant und ganz toll. Leider ist das ein relativ kleiner Prozentsatz, viel kleiner, als wir ihn gerne haben möchten. Wie gesagt, wenn man die Lebensqualität dieser Patienten nach dem Absetzen der Therapie einige Wochen, einige Monate später, wo sie sich von den Nebenwirkungen der Therapie erholt haben, überprüft, wird man sicher große Ergebnisse, klinisch relevante Ergebnisse finden. Ich halte die Überprüfung am Ende der Therapie für nicht aussagekräftig. Das ist die Problematik. Wenn man das alles in einer Gruppe vermischt und sagt: Na ja, ein kleiner Teil, 29 Prozent oder vielleicht noch weniger, profitieren davon und ein Großteil nicht, das ist dann ein Verdünnungseffekt, und es wird dabei herauskommen, dass letzten Endes dieser Benefit ganz minimal ist, wenn überhaupt. Für die Patienten, die ansprechen, ist das eine sehr großartige Sache – wieder im Vergleich zu partiellem Ansprechen und vollem Ansprechen in der Krebstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu, Herr Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel): Man muss ehrlicherweise in diesem Rahmen sagen, dass wir vieles noch nicht wissen und dass anders als bei der Tuberkulose, wo wir jedes Mal, wenn wir die Bakterien finden, es quasi eine zwingende Behandlungsindikation ist und bei dem Nachweis dieser nicht-tuberkulösen Mykobakterien das wissenschaftliche Wissen nicht so ganz klar ist. Das Pendel schwingt momentan, aber eher zu einer Therapie bei Nachweis als zu – auf Englisch – Watch for Waiting. In der eingangs genannten transatlantischen Leitlinie, die letztes Jahr neu herausgekommen ist, ist das anders formuliert als in der Vorgängerleitlinie, dass man beim Nachweis eher dazu neigen soll, zu behandeln.

Ich möchte gern kurz eine Analogie beibringen: Vor 20 oder 30 Jahren war es bei der HIV-Infektion so, dass man HIV-infizierte Patienten hatte, die eine nachweisbare Viruslast hatten, aber phänotypisch gesund waren. Da hat man gesagt: Wir warten erst mal etwas länger ab, weil die Nebenwirkungen der Therapie und wir wissen gar nicht, ob das Outcome hinterher besser ist. Heute weiß man, dass man bei der HIV-Infektion auch bei phänotypisch gesunden Patienten so früh wie möglich mit der Therapie beginnen soll, weil es doch eine Reihe von Kollateralschäden, auch im Immunsystem, gibt, die bedingen, dass man bei HIV möglichst früh behandelt.

Es ist unklar, ob das bei diesen Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien auch so ist. Aber es ist etwas anderes, ob man jemanden hat, der nachweisbar Bakterien hat, und man überlegt sich, ob ich den behandeln soll oder nicht, oder man hat jemand, der hat nachweisbar Bakterien, und den behandelt man, und die Bakterien sind jetzt nicht mehr nachweisbar. Man hat einen Therapieerfolg, einen mikrobiologischen Therapieerfolg, der in der Regel mit einem

phänotypischen Therapieerfolg einhergeht. Das ist nicht immer so, und es gibt dazu auch keine sehr gute Studienlage, wie gut das Wohlbefinden tatsächlich mit dem Zeitpunkt der Negativierung des Nachweises von Bakterien einhergeht. Aber im Großen und Ganzen kann man sagen: Patienten, die frei von Bakterien sind, haben auch weniger Gewichtsverlust, weniger Abgeschlagenheit, denen geht es besser, als denjenigen, die anhaltende Bakterienproduktion machen oder den Nachweis von lebenden Bakterien haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Ergänzung Herr Rohde oder sonst jemand? Oder können wir das so stehenlassen? Ich meine, die Frage wäre beantwortet. – Bitte schön, Frau Häcker.

Frau Dr. Häcker (DGP): Vielleicht noch als Ergänzung: Man hatte neben der Mikrobiologie das radiologische Ansprechen als weiteren Parameter, den man hinzuziehen würde, genauso wie das klinische Ansprechen, sodass immer sowohl für die Therapieindikation und auch Fortsetzung neben der Mikrobiologie in der Praxis weitere Parameter zur Verfügung stehen und das mikrobiologische Ansprechen dann auch als Surrogatparameter verwendet werden kann. – Das wollte ich noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Häcker, für diese Ergänzung. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich – ich habe keine Fragen mehr – Herrn Bartsch die Gelegenheit geben, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, auf die er aus seiner Sicht nach dieser guten Stunde und 15 Minuten hinweisen möchte, in denen wir uns über den Wirkstoff unterhalten haben. – Bitte schön, Herr Bartsch.

Herr Dr. Bartsch (Insmed): Vielen herzlichen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank, auch im Namen meiner Kollegen, für diese wie ich fand spannende und diskussionsreiche Anhörung. Kurz zusammengefasst: Wir haben es in der Zielpopulation bei der MAC-Lungeninfektion mit einer schweren, chronisch progredienten Infektionskrankheit zu tun. Patienten im Anwendungsgebiet, über das wir gesprochen haben, sind oft durch eine jahrelange antibiotische und sehr nebenwirkungsreiche Therapie belastet. Bei diesen Patienten bestand bisher praktisch keine Hoffnung mehr auf eine Heilung dieser Infektion. Die jahrelange Fortführung dieser antibiotischen Therapie birgt – darauf sind wir jetzt nicht eingegangen – das Risiko einer Resistenzentwicklung. Für eine Infektionskrankheit sind das Erreichen der Erregerfreiheit und die Heilung der Infektion aus unserer Sicht das maßgebliche Ziel. Mit ALIS haben diese Patienten erstmalig eine nachgewiesene Chance zur Heilung und die erfolgreiche Beendigung ihrer gesamten antibiotischen Therapie. Der Stellenwert dieser zielgerichteten Therapie hat bereits, wie ich eingangs sagte, Eingang in internationale Treatment-Guidelines gefunden. Wir sehen einen erheblichen Zusatznutzen durch die Anwendung von ALIS als gegeben an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Bartsch, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der gut 75-minütigen Anhörung Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich gewichten und bewerten, was hier vorgetragen wurde. Wir bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer noch im Laufe dieser Woche die Daten, die Herr Kulig angesprochen hat, weil wir nächste Woche

schon in AG und Unterausschuss beraten. Das sollte nicht mehr ewig lange dauern. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle schließen. Danke, dass Sie bei uns waren. – Die Mitglieder des Unterausschusses bitte ich, sich jetzt unmittelbar in die nächste Anhörung einzuloggen. Wir haben schon 18 Minuten Verspätung. Also, in zwei Minuten geht es weiter. Ganz herzlichen Dank. Damit schließen wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr