

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*ALIS (ARIKAYCE<sup>®</sup> liposomal)*

Insmed Germany GmbH

### **Modul 4 A**

*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)*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik .....	26
4.2.1 Fragestellung .....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT.....	99
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	102
4.3.1.3.1.2 Heilung – RCT.....	108

4.3.1.3.1.3	Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke – RCT .....	128
4.3.1.3.1.4	Änderung des BMI – RCT.....	138
4.3.1.3.1.5	Änderung der EQ-5D-3L VAS – RCT .....	143
4.3.1.3.1.6	Änderung des SGRQ – RCT .....	150
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	166
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	218
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	228
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	229
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	229
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	229
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	229
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	230
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	230
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	233
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... 233	
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	233
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	233
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	233
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	234
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	235
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	236
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	236
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	236
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	236
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	238
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	238
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	239
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	239
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	240
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	250
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	251
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	251
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	251
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	251
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	252
4.6	Referenzliste.....	253
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>261</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>266</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>268</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>269</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>278</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>309</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CONVERT .....</b>	<b>339</b>
Analyse der Gesamtpopulation.....	339
Endpunkt Unerwünschte Ereignisse .....	339
Subgruppenanalysen.....	340
Endpunkt Gesamtmortalität .....	340
Endpunkt Heilung .....	342
Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke .....	347
Änderung des BMI .....	360
Unerwünschte Ereignisse.....	363
Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten ..	363
Auswertungen nach SOC und PT .....	369
UE von besonderem Interesse.....	387
Kaplan Meier-Kurven.....	396

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden .....	40
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – CONVERT .....	72
Tabelle 4-12: Häufigste Begleitmedikationen zu Baseline – CONVERT .....	75
Tabelle 4-13: Häufigste Begleiterkrankungen zu Baseline – CONVERT .....	77
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – Extensionsstudie INS-312 .....	79
Tabelle 4-15: Häufigste Begleitmedikationen zu Baseline – Extensionsstudie INS-312 .....	82
Tabelle 4-16: Häufigste Begleiterkrankungen zu Baseline – Extensionsstudie INS-312.....	84
Tabelle 4-17: Kategorisierung der als Teil der antibiotischen Sockeltherapie erlaubten Medikamente in CONVERT .....	89
Tabelle 4-18: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer in CONVERT .....	95
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität .....	102
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Hauptanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-24: Ergebnisse zur Analyse der UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Heilung .....	109
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Heilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-30: Darstellung der Rückfälle und Neuinfektionen nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in CONVERT .....	120
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Heilung auf Grundlage einer Teilpopulation von Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke.....	128
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-35: Durchschnittliche Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Analyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Änderung des BMI .....	138
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-41: Durchschnittliche Veränderung des BMI im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analyse der Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Änderung der EQ-5D-3L VAS.....	144
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung der EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-45: Durchschnittliche Veränderung der EQ-5D-3L VAS im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-46: Rücklaufzeiten der EQ-5D-3L VAS in CONVERT.....	149
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Änderung des SGRQ.....	151
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-49: Durchschnittliche Veränderung der SGRQ-Scores im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-50: Rücklaufzeiten des SGRQ in CONVERT.....	165
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Analyse der Änderung des SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse.....	166
Tabelle 4-53: In die jeweilige UESI eingeschlossene SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Raten der UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Raten der schweren UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Raten der SUE nach SOC/PT für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Raten der UE nach SOC/PT für UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gesamtraten der UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Raten der schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Raten der schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten auf Grundlage einer Teilpopulation von Patienten mit der vom	

G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-64: Vergleich der UE-Häufigkeit in der Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase .....	213
Tabelle 4-65: Weitergehende Charakteristika des UE Husten für Patienten der ALIS + MDR-Gruppe mit UE Husten .....	214
Tabelle 4-66: Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen – Angaben zu Hospitalisierungen.....	215
Tabelle 4 -67: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	220
Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CONVERT und die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Region.....	221
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	230
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	230
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	231
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	231
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	232
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	234
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	234
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	235
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	235
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	237
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	238
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	251
Tabelle 4-81: Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE.....	262
Tabelle 4-82: Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE.....	263
Tabelle 4-83: Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library .....	264
Tabelle 4-84: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov .....	266
Tabelle 4-85: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register .....	267
Tabelle 4-86: Dokumentation der Suchstrategie in der International Clinical Trials Registry Platform .....	267
Tabelle 4-87: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	268

Tabelle 4-88: Ausgeschlossene Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov .....	269
Tabelle 4-89: Ausgeschlossene Studien aus dem Studienregister EU-CTR .....	271
Tabelle 4-90: Ausgeschlossene Studien aus dem Studienregister ICTRP .....	275
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONVERT (INS-212)....	278
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Extensionsstudie INS-312.....	299
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONVERT (INS-212) .....	310
Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	340
Tabelle 4-95 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	342
Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	347
Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	351
Tabelle 4-99 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	360
Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	363
Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der UE nach SOC/PT für UE mit statistisch signifikantem Ergebnis auf der Gesamtpopulation, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	369
Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der schweren UE nach SOC/PT für UE mit statistisch signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	383
Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Raten der SUE nach SOC/PT für SUE mit signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	385
Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Gesamtraten der UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	387
Tabelle 4-105 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	393

Tabelle 4-106 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 394

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Abbildung 4-2: Studienablauf in CONVERT .....	91
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Tod – ITT-Population (CONVERT)..	105
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Tod (RPSFT-Modell) – CONVERT ITT-Population und INS-312 Safety-Population kombiniert.....	108
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 –ITT-Population (CONVERT) .....	118
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 –Safety-Population (INS-312) .....	119
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 12 –Safety-Population (INS-312) .....	119
Abbildung 4-8: Grafische Darstellung der Änderung der EQ-5D-3L VAS im Studienverlauf – ITT-Population (CONVERT).....	149
Abbildung 4-9: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ Gesamtscores im Studienverlauf (CONVERT).....	161
Abbildung 4-10: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ-Subskalen-Scores Krankheitssymptome ( <i>Symptoms</i> ) im Studienverlauf (CONVERT) .....	162
Abbildung 4-11: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ-Subskalen-Scores Belastung ( <i>Impact</i> ) im Studienverlauf (CONVERT).....	163
Abbildung 4-12: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ-Subskalen-Scores Aktivität ( <i>Activity</i> ) im Studienverlauf (CONVERT) .....	164
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE – Safety-Population (CONVERT) .....	176
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) – Safety-Population (CONVERT).....	176
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten SUE – Safety-Population (CONVERT) .....	177
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE – Safety-Population (CONVERT) .....	177
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Safety-Population (CONVERT).....	187
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Dysphonie – Safety-Population (CONVERT) .....	187
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Husten – Safety-Population (CONVERT) .....	188
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Dyspnoe – Safety-Population (CONVERT) .....	188

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Schmerzen im Oropharynx – Safety-Population (CONVERT) .....	189
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Safety-Population (CONVERT) .....	189
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe – Safety-Population (CONVERT) .....	190
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit – Safety-Population (CONVERT) .....	190
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Safety-Population (CONVERT) .....	191
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Ermüdung – Safety-Population (CONVERT) .....	191
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Safety-Population (CONVERT) .....	192
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems – Safety-Population (CONVERT) .....	192
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Gewicht erniedrigt – Safety-Population (CONVERT) .....	193
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Tinnitus – Safety-Population (CONVERT) .....	193
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum schweren UE (CTCAE Grad 3-4) der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Safety-Population (CONVERT) .....	195
Abbildung 4-32: Inzidenz der häufigsten UE über die Zeit bis Monat 6 – Safety-Population (CONVERT) .....	197
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UESI Bronchospasmus – Safety-Population (CONVERT) .....	203
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UESI Sonstige respiratorische Ereignisse – Safety-Population (CONVERT) .....	204
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UESI Ototoxizität – Safety-Population (CONVERT) .....	204
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT) .....	211
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT) .....	211
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten SUE – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT) .....	212
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT) .....	212

Abbildung 4-40: UE-Häufigkeit in der Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase  
der Studie CONVERT ..... 214

Abbildung 4-41: Patientenfluss in der Studie CONVERT ..... 299

Abbildung 4-42: Patientenfluss in der Extensionsstudie INS-312 ..... 308

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6-Minuten Gehtest (engl.: <i>6 minute walk test</i> )
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ALIS	Liposomales Amikacin zur Inhalation
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: <i>analysis of covariance</i> )
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	Body-Mass-Index
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl.: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOS	Studienende (engl.: <i>End of Study</i> )
EOT	Behandlungsende (engl.: <i>End of Treatment</i> )
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire 3 Level Version</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>U.S. Food and Drug Agency</i>
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to Treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>

KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	Methode der kleinsten Quadrate (engl.: <i>Least-Squares</i> )
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex (engl.: <i>Mycobacterium avium complex</i> )
MDR	antibiotische Kombinationstherapie (engl.: <i>multi-drug regimen</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	Minimale klinisch relevante Änderung (engl.: <i>minimal important difference</i> )
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MNAR	<i>Missing-Not-at-Random</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n.a.	nicht analysierbar
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
OR	Odds Ratio
PMM	<i>Pattern-Mixture-Modell</i>
PP	<i>Per Protocol</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QD	einmal täglich (lat.: <i>quaque die</i> )
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RPSFT	<i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i> )
SE	Standardfehler (engl.: <i>standard error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TE	<i>Treatment-emergent</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl.: <i>adverse event of special interest, AESI</i> )
ULN	Oberer Normalwert (engl.: <i>upper limit of normal</i> )
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

##### Fragestellung

ARIKAYCE® liposomal mit dem Wirkstoff Amikacinsulfat (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].

ALIS wird im Rahmen einer Kombinationstherapie zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet, die bei Lungeninfektionen durch zum MAC gehörende Erreger wirksam sind.

ALIS ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt und nur das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von ALIS als Teil einer antibiotischen Kombinationstherapie 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) im Sinne von § 35a SGB V zu bewerten?

Die Bewertung soll nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin anhand von patientenrelevanten Endpunkten erfolgen.

Der in der zulassungsbegründenden Phase 3-Studie CONVERT verwendete Komparator *multi-drug regimen* (MDR) entspricht der in Modul 3 hergeleiteten zVT, einer „patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie“. Dies ermöglicht, das Ausmaß des Zusatznutzens von ALIS gegenüber der zVT aufzuzeigen.

##### Datenquellen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, offenen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase 3-Studie CONVERT herangezogen. Ergänzend wurden Ergebnisse der zulassungsrelevanten einarmigen Extensionsstudie INS-312 dargestellt, in die ein Teil der Patienten aus CONVERT zu Monat 8 wechseln konnte.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Vollständigkeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die gesamte verfügbare Evidenz berücksichtigen zu können. Eingeschlossene Studien mussten alle Einschlusskriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und Studiendauer erfüllen.

Die untersuchte Patientenpopulation musste der in der Fachinformation definierten Zielpopulation von ALIS entsprechen (Erwachsene mit Lungeninfektion durch MAC-Erreger, nicht an zystischer Fibrose erkrankt, mit begrenzten Behandlungsoptionen). Die Intervention musste der zugelassenen Anwendung von ALIS entsprechen (ALIS 590 mg einmal täglich inhaliert, im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie). Die Vergleichstherapie in den Studien musste der entsprechend den in § 6 Abs. 3 Satz 2 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) genannten Kriterien hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie, entsprechen. Studien wurden nur eingeschlossen, wenn Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit (entsprechend den Vorgaben aus § 2 Absatz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung, AM-NutzenV) vorlagen. Als Studientyp wurden lediglich RCTs berücksichtigt. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, wurden nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Studien wurden ausgeschlossen, wenn mindestens eines der genannten Einschlusskriterien nicht erfüllt war, oder die Publikation keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Ergebnissicherheit und der Validität der verwendeten Methodik lieferte.

Zusätzlich zu der zulassungsbegründenden Studie CONVERT sowie der Extensionsstudie INS-312 wurden keine weiteren Studien, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, identifiziert.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte getrennt nach Studien und auf Endpunktebene. Die Ergebnisse wurden in den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten dokumentiert (vgl. Anhang 4-F).

Bei der zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Studie CONVERT handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Studiendesignbedingte endpunktspezifische Verzerrungsaspekte sind die fehlende Verblindung und das Ausscheiden eines Teils der randomisierten Patienten aus der Studie zu Monat 8. Da die für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunkte Heilung bzw. Sicherheit robust gegenüber den genannten Verzerrungsaspekten sind bzw. unter der Berücksichtigung der genannten Verzerrungsaspekte ausgewertet wurden, wird die Aussagekraft der Nachweise dennoch als hoch eingestuft.

Die Extensionsstudie INS-312 ist eine nicht vergleichende Studie. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse dieser Studie hoch verzerrt und erlauben keine Aussagen zum Behandlungsvergleich. Sie werden deshalb nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus beiden Studien wurden entsprechend der unter Abschnitt 4.2.5 dargestellten Methodik für jeden Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

In der zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Studie CONVERT wurden 336 erwachsene Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion eingeschlossen, die nicht an zystischer Fibrose erkrankt waren und bei denen die initiale Therapie der pulmonalen MAC-Infektion nicht erfolgreich war, d.h. trotz antibakterieller Kombinationstherapie von mindestens 6 aufeinanderfolgenden Monaten wiesen diese Patienten anhaltend MAC-positive Sputumkulturen auf. Als Intervention in der Behandlungsphase setzten alle Patienten ihre antibiotische Sockeltherapie (MDR) fort, die aus mindestens 2 Antibiotika und gemäß Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinie oder einschlägiger regionaler Leitlinien zusammengesetzt sein sollte. In der ALIS + MDR-Gruppe erhielten Patienten zusätzlich ALIS 590 mg einmal täglich zur Inhalation als Add-On Therapie zu ihrer antibiotischen Sockeltherapie. Die Dauer der Behandlungsphase betrug bis zu 16 Monate, anschließend wurden Patienten für bis zu 12 weitere Monate nachbeobachtet. Patienten aus beiden Behandlungsgruppen in CONVERT, die keine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 der Behandlungsphase erreichten, sind zu Monat 8 aus der Studie ausgeschieden und konnten, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten, in die einarmige Extensionsstudie INS-312 wechseln, in der sie ALIS + MDR für bis zu 12 weitere Monate erhielten.

Bei der Extensionsstudie INS-312 handelt es sich zwar um keine randomisierte Vergleichsstudie, dennoch werden die Ergebnisse dieser Extensionsstudie für eine vollständige und transparente Darstellung der verfügbaren Evidenz im Dossier präsentiert.

### ***Gesamtmortalität***

Die Gesamtmortalität in der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe der Studie CONVERT im Beobachtungszeitraum lag bei 4,9 % bzw. 7,1 %. Die Hauptanalyse der Gesamtmortalität in CONVERT zeigte im untersuchten Zeitraum eine um 55 % geringere Mortalitätsrate (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,17; 1,18]) unter ALIS + MDR. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,1045).

### ***Heilung***

Die Ergebnisse des Endpunkts Heilung beruhen auf dem objektiven Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum der Patienten zu verschiedenen, für die Evaluierung eines langfristigen und anhaltenden Therapieeffekts maßgeblichen Zeitpunkten:

Den ersten Meilenstein in der Therapie der pulmonalen MAC-Infektion bei Patienten mit erfolgloser Vortherapie bildet die kulturelle Sputumkonversion, d.h. bei dreimaliger Anzucht

der MAC-Erreger aus dem Sputum der Patienten müssen Kulturen in 3 aufeinanderfolgenden Monaten MAC-negativ geblieben sein. In CONVERT erreichten 65 (29,0 %) Patienten eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 (= Konverter) gegenüber 10 (8,9 %) Patienten in der MDR-Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001). Unter Behandlung mit ALIS + MDR hatten Patienten eine mehr als 4-fach höhere Chance eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 zu erreichen als unter der Kontrolltherapie MDR (Odds Ratio (OR): 4,22 [2,08; 8,57]). Die absolute Risikodifferenz (RD) lag bei 0,20 [0,12; 0,28], das relative Risiko (RR) bei 3,28 [1,76; 6,10]. Auch Patienten mit Makrolid-resistenten Erregern, die eine besonders schwer therapierbare Patientengruppe mit einer schlechten Prognose darstellen, profitierten von einer ALIS-Behandlung. Etwa ein Fünftel der randomisierten Patienten in CONVERT (ALIS + MDR: 51 (22,9 %); MDR: 22 (19,6 %)) hatte zu Baseline nachweislich Makrolid-resistente MAC-Erreger. Bei diesen Patienten konnte eine höhere Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe (13,7 %) gegenüber der MDR-Gruppe (4,5 %) erzielt werden.

Das Erreichen einer kulturellen Sputumkonversion indiziert zwar einen Therapieerfolg, ist jedoch nicht mit der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion gleichzusetzen. Leitlinien empfehlen, die Therapie der pulmonalen MAC-Infektion für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen fortzusetzen, bevor die Patienten als erregerefrei gelten und die gesamte antibiotische Therapie absetzen können. Dieser lange Therapiezeitraum ist erforderlich, um die Erregerefreiheit zu gewährleisten. Von den 65 (29,0 %) Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. 10 (8,9 %) in der MDR-Gruppe behielten 41 (18,3 %) bzw. 3 (2,7 %) Patienten die Erregerefreiheit unter Behandlung 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion bei. Es zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil unter der Behandlung mit ALIS + MDR gegenüber MDR (OR: 8,51 [2,55; 28,41], RR: 6,90 [2,20; 21,60], RD: 0,16 [0,10; 0,22], p-Wert: < 0,0001). Von den 24 Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe, die nicht als erregerefrei gewertet wurden, hatten 8 Patienten einen erneuten positiven Erregernachweis. Bei den meisten anderen Patienten war das Nicht-Erreichen der Erregerefreiheit durch mehrere fehlende Visiten oder fehlende Ergebnisse der Sputumtestung begründet.

Patienten mit Erregerefreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion setzten ihre gesamte antibiotische Behandlung gegen MAC-Erreger ab und wurden für bis zu 12 Monate nachbeobachtet. Drei Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung waren noch 36 (16,1 %) der Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe dauerhaft erregerefrei, wobei keine Patienten in der MDR-Gruppe eine dauerhafte Erregerefreiheit erreichten. Die RD für diese Analyse betrug 0,16 [0,11; 0,21], der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001).

Das Nicht-Erreichen der (dauerhaften) Erregerefreiheit war bei insgesamt 20 % bzw. 40 % der ursprünglich konvertierten Patienten in der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe durch einen erneuten positiven Erregernachweis begründet. Da die Bewertung der Erregerefreiheit in CONVERT strikten Kriterien unterlag, wurden viele Patienten als nicht erregerefrei bzw. nicht dauerhaft erregerefrei gewertet, sofern in der Verlaufskontrolle Daten gefehlt haben. Diese

Vorgehensweise hat eine konservative Schätzung des Behandlungseffekts hinsichtlich des Erreichens der Heilung zur Folge.

Mit dem vollständigen Absetzen der langwierigen antibiotischen Therapie war die Heilung der Erkrankung unter ALIS + MDR für die Patienten mit einem weiteren patientenrelevanten therapeutischen Nutzen verbunden. Eine *post hoc* Untersuchung der UE-Häufigkeit in der Behandlungsphase im Vergleich zur Nachbeobachtungsphase ergab, dass sich nach Absetzen der Behandlung die durchschnittliche Belastung durch UE mehr als halbierte (von 7,81 (SD: 5,91) UE auf 3,70 (SD: 3,37) UE ; p-Wert: < 0,0001).

In der Extensionsstudie INS-312 konnten Patienten aufgrund der zu kurzen Studiendauer nicht über den gesamten zum Nachweis der Heilung notwendigen Therapiezeitraum beobachtet werden. Allerdings wurde in der ALIS-naiven Patientenkohorte (Vortherapie mit MDR in CONVERT) mit 26,7 % eine vergleichbare Rate der kulturellen Sputumkonversion wie in der CONVERT Studie (29,0 %) berichtet. Die Rate der kulturellen Sputumkonversion in der ALIS-erfahrenen Kohorte bis Monat 6 lag bei 9,6 % und zeigt, dass Patienten, die unter ALIS + MDR keine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichen konnten, trotzdem von einer weiteren ALIS-Behandlung profitieren können.

#### **Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke**

Für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke zeigten sich im Vergleich der Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der erzielten Gehstrecke an Monat 6 und Monat 8. Zu späteren Zeitpunkten war aufgrund des Studiendesigns kein Vergleich möglich.

Im Rahmen einer behandlungsgruppenübergreifenden Betrachtung von Patienten mit bzw. ohne kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 in CONVERT wurde eine signifikante Verbesserung in der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bei Konvertern gegenüber Nicht-Konvertern sowohl in der Gesamtpopulation (LS-Mittelwertdifferenz: 22,69 (SE: 9,40) Meter; 95 %-KI: [4,26; 41,12]) als auch in der ALIS + MDR-Gruppe (LS-Mittelwertdifferenz: 28,54 (SE: 10,50) Meter; 95 %-KI: [7,96; 49,12]) festgestellt. In der MDR-Gruppe bestand ein numerischer Vorteil für Konverter (LS-Mittelwertdifferenz: 24,36 (SE: 25,57) Meter; 95 %-KI: [-25,75; 74,48]), der jedoch vermutlich aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl an Konvertern in der MDR-Gruppe keine statistische Signifikanz erreichte. Der beobachtete Effekt liegt in einer Größenordnung, die bei anderen chronischen Atemwegserkrankungen einer klinisch relevanten Verbesserung gleichkommt. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion für Patienten höchstwahrscheinlich mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit verbunden ist.

#### **Änderung des BMI**

Die untersuchten Patienten waren im Durchschnitt normalgewichtig und die Grenze zum Untergewicht (BMI < 18,5) wurde in beiden Gruppen im Mittel bei keinem der untersuchten Zeitpunkte unterschritten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Änderung des BMI zwischen beiden Behandlungsgruppen festgestellt.

### **Änderung der EQ-5D-3L VAS**

Die deskriptive Untersuchung des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten mit dem patientenberichteten Fragebogen EQ-5D-3L VAS ergab keine relevanten Unterschiede in der durchschnittlichen Veränderung gegenüber Baseline im Vergleich beider Behandlungsgruppen. Bei den späteren Erhebungszeitpunkten Monat 12 der Behandlung bzw. Monat 3 nach Absetzen der Behandlung wurde eine Verbesserung gegenüber Baseline in der ALIS + MDR-Gruppe (Mittelwert: 9,9 (SD: 22,10) bzw. 11,2 (SD: 23,05)) beobachtet, allerdings ist zu diesem Zeitpunkt aufgrund der geringen Patientenzahlen in der MDR-Gruppe kein Vergleich möglich.

Aufgrund von Verzerrungsaspekten – insbesondere das offene Studiendesign bei einem patientenberichteten Endpunkt und die unterschiedlich hohen Rücklaufzeiten im Vergleich beider Behandlungsgruppen – ist die Aussagekraft der beobachteten Unterschiede jedoch unklar.

### **Änderung des SGRQ**

Zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten in der Studie CONVERT wurde der patientenberichtete Fragebogen SGRQ eingesetzt.

Im Verlauf der Studie CONVERT zeigten die SGRQ-Scores nach Behandlungsbeginn zunächst eine vorübergehende Verschlechterung gegenüber Baseline in der ALIS + MDR-Gruppe. Die Scores waren ab Monat 8 jedoch wieder vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Ab Monat 12 wurde eine Verbesserung aller Scores in der ALIS + MDR-Gruppe beobachtet. So wurde zum Zeitpunkt 3 Monate nach Absetzen der Behandlung für den Gesamtscore eine Veränderung von -7,09 (SD: 14,61) Punkten gegenüber Baseline beobachtet.

Die beobachteten Veränderungen lassen sich vermutlich durch das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen zu Beginn der ALIS-Therapie erklären. Zu Beginn der Behandlung werden insbesondere respiratorische Nebenwirkungen beobachtet (siehe Zusatzbetrachtung beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse), die üblicherweise bei dem Einsatz eines inhalativen Antibiotikums vorübergehend auftreten. Die Verbesserung des SGRQ-Scores in der ALIS + MDR-Gruppe in der Nachbeobachtungsphase unterstreicht die genannte Vermutung und ist auf den Wegfall der Therapielast nach Erreichen der Heilung und Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung zurückzuführen. Diese Annahme wird auch durch eine neue Untersuchung gestützt, die von einer langfristigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei von der pulmonalen MAC-Infektion geheilten Patienten berichtet [2].

Aufgrund von Verzerrungsaspekten – insbesondere das offene Studiendesign bei einem patientenberichteten Endpunkt und die unterschiedlich hohen Rücklaufzeiten im Vergleich beider Behandlungsgruppen – ist die Aussagekraft der beobachteten Unterschiede jedoch unklar.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Im Analysezeitraum (ab erster Gabe bis 28 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) ist bei nahezu allen Patienten in beiden Behandlungsgruppen mindestens 1 UE aufgetreten (ALIS +

MDR: 98,2 % Patienten; MDR: 91,1 % Patienten), wobei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE unter der Behandlung mit ALIS + MDR signifikant höher (HR [95 %-KI]: 2,69 [2,11; 3,43]; p-Wert: < 0,0001) war als in der MDR-Gruppe. Die höhere UE-Last wurde insbesondere durch eine vorübergehende Inzidenzspitze überwiegend nicht-schwerer UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und den dazugehörigen PT Dysphonie, Husten, Dyspnoe und Schmerzen im Oropharynx im ersten Monat nach Therapiebeginn mit ALIS verursacht (siehe Abbildung 4-32). Bereits ab dem zweiten Therapiemonat traten diese UE unter der ALIS-Therapie kaum noch häufiger auf.

Die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE (SUE) unterschieden sich nicht signifikant in beiden Behandlungsgruppen. Auf der Ebene der SOC und PT wurde nur für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie schwere UE zu Gunsten von MDR festgestellt (30 (13,5 %) bzw. 7 (6,3 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 2,36 [1,03; 5,39]; p-Wert: 0,0422).

Unter der ALIS + MDR-Behandlung kam es signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE als unter MDR (47 (21,1 %) bzw. 2 (1,8 %) Patienten, HR [95 %-KI]: 12,83 [3,11; 52,88]; p-Wert: 0,0004). In den meisten Fällen führten respiratorische UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu einem Therapieabbruch. Ähnliche Therapieabbruchraten aufgrund von UE wurden auch in anderen Studien mit inhalativen Antibiotika, beispielweise bei Patienten mit Bronchiektasen bzw. zystischer Fibrose beobachtet.

Statistisch signifikante Unterschiede in den UE von besonderem Interesse (UESI) ließen sich in den Gesamtraten der UESI Bronchospasmus (65 (29,2 %) bzw. 13 (11,6 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 2,92 [1,61; 5,30], p-Wert: 0,0004), sonstige respiratorische Ereignisse (168 (75,3 %) bzw. 43 (38,4 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 3,91 [2,78; 5,49], p-Wert: < 0,0001) sowie Ototoxizität (41 (18,4 %) bzw. 12 (10,7 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 1,98 [1,04; 3,77], p-Wert: 0,0389) beobachten. Ototoxizität unter ALIS war im Wesentlichen durch ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Tinnitus in der ALIS + MDR-Gruppe bedingt. Von den insgesamt 6 Therapieunterbrechungen aufgrund von Tinnitus haben sich 4 Fälle innerhalb von 30 Tagen aufgelöst und nur 1 Fall führte zum Therapieabbruch. Andere UESI, die typischerweise mit der Anwendung von Aminoglykosiden assoziiert werden, Nephrotoxizität und neuromuskuläre Ereignisse, sowie das UESI allergische Alveolitis, wurden unter der Behandlung mit ALIS nicht signifikant häufiger berichtet.

In der Extensionsstudie INS-312 wurde ein vergleichbares Sicherheitsprofil berichtet wie in der Studie CONVERT. In der ALIS-erfahrenen Patientenkohorte wurden insbesondere die häufigsten respiratorischen UE (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) seltener berichtet als unter ALIS-naiven Patienten (ALIS + MDR-Vorthherapie: 34 (46,6 %) Patienten; MDR-Vorthherapie: 75 (83,3 %) Patienten). Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass die Inzidenz dieser UE nach einer initialen Therapieeingewöhnung rasch absinkt.

### ***Subgruppenanalysen***

Es wurden potenzielle Effektmodifikationen bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht und Region untersucht. Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen ließen sich keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potenziellen Effektmodifikation durch die untersuchten Parameter ableiten, die nicht durch andere Faktoren, insbesondere multiples Testen, bedingt sein könnten.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Bei der Zielpopulation von ALIS handelt es sich um besonders schwer therapierbare und oft jahrelang erfolglos behandelte Patienten, deren chronisch progrediente Erkrankung auf bisherige Therapien nicht angesprochen hat und damit als unheilbar angesehen wurde. Bei diesen Patienten konnte für ALIS ein mit bisherigem Therapiestandard unerreichter therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für den Endpunkt Heilung nachgewiesen werden. In der Studie CONVERT erreichten unter der Add-On-Therapie mit ALIS im Vergleich zu der Behandlung mit dem Therapiestandard MDR mehr als 3-mal so viele Patienten (29 %) eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 und fast 7-mal so viele Patienten (18,3 %) konnten nachweislich den gesamten zum Nachweis der Erregerfreiheit notwendigen Therapiezeitraum ohne positiven Erregernachweis beenden und die gesamte antibiotische Behandlung absetzen. Bei der überwiegenden Mehrheit dieser Patienten (87,8 %) wurde in der Verlaufskontrolle 3 Monate nach Absetzen der Behandlung MAC-negatives Sputum bestätigt, so dass man nachweislich von einem nachhaltigen therapeutischen Effekt ausgehen kann. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass Patienten mit Makrolid-resistenten Erregern, die eine besonders schwer therapierbare Patientengruppe mit einer schlechten Prognose darstellen, von einer ALIS-Behandlung profitieren. Mit dem Absetzen der toxischen antibiotischen Behandlung entfiel auch die damit verbundene Belastung für die häufig bereits seit mehreren Jahren erfolglos therapierten Patienten, was eine Halbierung der durchschnittlichen Anzahl der UE zur Folge hatte. Obwohl aus methodischen Gründen anhand weiterer Endpunkte der Studie CONVERT keine weiteren gesicherten Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind, so deuten die Ergebnisse dennoch höchstwahrscheinlich auf eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke) und eine subjektiv wahrgenommene Verbesserung des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Endpunkte Änderung der EQ-5D-3L VAS bzw. Änderung des SGRQ) nach Erreichen der Heilung unter der Behandlung mit ALIS hin.

ALIS zeigt ein für inhalative Antibiotika typisches Sicherheitsprofil, aus welchem sich kein Zusatznutzen, aber auch kein Schaden für ALIS ableiten lässt. Den zu Beginn der ALIS-Therapie vorübergehend gehäuft auftretenden nicht-schweren respiratorischen UE, wie Dysphonie, Husten und Dyspnoe, kann durch einfache, aber wirksame therapeutische Maßnahmen, darunter Mundspülungen oder eine Vorbehandlung mit Bronchodilatoren, generell begegnet werden [3]. Bereits nach einer kurzen Eingewöhnungsphase treten diese UE kaum noch häufiger auf. Anders als bei parenteral verabreichten Aminoglykosiden ist das Auftreten systemischer Nebenwirkungen, die üblicherweise den limitierenden Faktor für den klinischen Einsatz dieser Substanzen bei pulmonalen MAC-Infektionen darstellen, unter ALIS

selten. Diese Eigenschaften erlauben es, ALIS als Teil einer antibiotischen Kombinationstherapie für die zum Erreichen der Heilung notwendige Therapiedauer einzusetzen. Um eine sichere Anwendung der ALIS-Therapie zu gewährleisten, werden Patienten mit einem optionalen Patientenunterstützungsprogramm begleitet.

Mit der mit bisherigen Therapien in einer kontrollierten Studie unerreichten klinischen Wirksamkeit gegen MAC-Erreger und dem günstigen Risiko-Nutzen-Profil definiert die Add-On-Therapie mit ALIS gemäß den Empfehlungen der kürzlich veröffentlichten internationalen Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA einen neuen Therapiestandard bei Patienten, bei welchen die Initialtherapie gegen die pulmonale MAC-Infektion versagt hat [4]. ALIS bietet Patienten der Zielpopulation eine nachgewiesene Chance auf Heilung dieser schwerwiegenden chronischen Erkrankung und eine Vermeidung eines protrahierten Krankheitsverlaufs. Dies ist von zentraler Bedeutung, weil dadurch einerseits die fortschreitende Zerstörung der Lungen durch die MAC-Erreger aufgehalten, und folglich das Mortalitätsrisiko gesenkt sowie ein progredienter MAC-Erreger bedingter Verlust der Lungenfunktion vermieden wird, und andererseits die antibiotische Kombinationstherapie abgesetzt werden kann, was zum Wegfall der damit verbundenen Belastung führt [5]. Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung zeigt, dass nur die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion durch das Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten gewährleisten kann [2]. Neben den genannten patientenrelevanten Vorteilen der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion dient die Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer auch maßgeblich der Vermeidung einer Antibiotika-Resistenzentwicklung. Auf diese Weise kann insbesondere Makrolid-Resistenzen vorgebeugt werden, die bei längerer Therapiedauer auftreten und mit einer besonders schlechten Prognose für die Patienten verbunden sind.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte unter der Therapie mit ALIS bei einem relevanten Anteil der Patienten mit einer schwerwiegenden und bisher unheilbaren chronischen Erkrankung eine Heilung erzielt werden. Nach § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 der AM-NutzenV liegt bei einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3, insbesondere einer Heilung der Erkrankung, ein erheblicher Zusatznutzen vor. Die mit der Heilung der Patienten verbundene Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer dient auch maßgeblich der Vermeidung von Antibiotika-Resistenzentwicklung und ist im Einklang mit den Zielen des *Antibiotic Stewardship*. Unter Berücksichtigung dieser positiven Auswirkungen auf die Resistenzsituation gemäß § 5 Abs. 5 Satz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens von ALIS bei Patienten in der Zielpopulation folglich als erheblich eingestuft.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

ALIS (ARIKAYCE® 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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].

ALIS ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V [6]. Nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zVT müssen nicht vorgelegt werden. Nach § 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist nur das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen [7]. In Modul 4 müssen nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden, wobei die übrigen Abschnitte von Modul 4 zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse ebenfalls ausgefüllt werden können [7].

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung lautet demnach:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von ALIS als Teil einer antibiotischen Kombinationstherapie 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) im Sinne von § 35a SGB V zu bewerten?

Da der in der Zulassungsbegründenden Phase 3-Studie CONVERT verwendete Studienkomparator der zVT entspricht, werden für die vorliegende Nutzenbewertung von ALIS Nachweise herangezogen, die es ermöglichen, das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT aufzuzeigen.

Die Bewertung soll nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin unter der nachfolgenden näheren Definition der Komponenten Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen erfolgen.

### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation wird durch das zugelassene Anwendungsgebiet definiert. Hieraus lassen sich folgende Kriterien an die Patientenpopulation ableiten:

- Erwachsene
- An Lungeninfektionen erkrankt, verursacht durch zum MAC gehörende NTM
- Nicht an zystischer Fibrose erkrankt
- Mit begrenzten Behandlungsoptionen.

### **Intervention**

Die Intervention entspricht der zugelassenen Anwendung von ALIS. Die empfohlene Dosis beträgt eine Durchstechflasche (590 mg) einmal täglich, angewendet als orale Inhalation. Laut Fachinformation soll ALIS zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum MAC gehörende Erreger wirksam sind.

### **Vergleichstherapie**

Als Vergleichstherapie soll die in Modul 3 benannte zVT herangezogen werden:

„Patientenindividuelle antibiotische Kombinationstherapie“.

Für die Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie sollte aus mehreren antibiotischen Wirkstoffen gewählt werden können. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass der patientenindividuelle Verlauf der Erkrankung, Vortherapien, Therapieverträglichkeiten sowie Resistenzen berücksichtigt werden können.

## Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) bewertet.

## Studientypen

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Orphan Drugs wird auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien bewertet. Da direkt vergleichende Studien die größte Ergebnissicherheit haben, sollen diese vorrangig herangezogen werden. Bei chronischen Erkrankungen wird durch den G-BA in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen gefordert<sup>1</sup>. Da es sich im vorliegenden Fall um eine chronische Erkrankung handelt, sollte die Studiendauer einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen umfassen.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien für die vorliegende Nutzenbewertung werden entsprechend der Fragestellung nach Angaben aus dem vorherigen Abschnitt 4.2.1 zu Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen definiert. Die Einschlusskriterien werden in Tabelle 4-1, die Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 dargestellt und begründet. Da zur Beurteilung der Ergebnissicherheit und der Validität der verwendeten Methodik der Studien ausreichend Informationen vorhanden sein müssen, wurde der Publikationstyp bzw. -sprache als ein Ausschlusskriterium (siehe Tabelle 4-2) aufgenommen, wobei die Empfehlungen der Modulvorlage berücksichtigt wurden.

---

<sup>1</sup> a: siehe z.B. TrG zum Beschluss zu Patiomer (Veltassa®) [8]

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung	Kategorie	Einschlusskriterien	Begründung
E1	Patientenpopulation	Erwachsene An Lungeninfektionen erkrankt, verursacht durch zum MAC gehörende NTM Nicht an zystischer Fibrose erkrankt Mit begrenzten Behandlungsoptionen	Die Patientenpopulation entspricht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation von ALIS
E2	Intervention	ALIS 590 mg einmal täglich oral inhaliert Im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie	Die Intervention entspricht der gemäß Fachinformation zugelassenen Anwendung von ALIS
E3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle antibiotische Kombinationstherapie  Für die Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie sollte aus mehreren antibiotischen Wirkstoffen gewählt werden können. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass der patientenindividuelle Verlauf der Erkrankung, Vortherapien, Therapieverträglichkeiten sowie Resistenzen berücksichtigt werden können.	Als Vergleichstherapie soll die in Modul 3 (Abschnitt 3.1.2) benannte und begründete zVT für ALIS herangezogen werden
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt	Die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (entsprechend den Vorgaben aus § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV)
E5	Studientyp	RCT	Nach § 5 Absatz 5 Satz 2 des 5. Kapitels der G-BA VerfO sind für die Nutzenbewertung vorrangig methodisch valide RCTs zu berücksichtigen
E6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Bei chronischen Erkrankungen wird durch den G-BA eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens als notwendig erachtet <sup>a</sup>
<p>a: siehe z.B. TrG zum Beschluss zu Patiromer (Veltassa®) [8]  MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: antibiotische Kombinationstherapie (engl.: <i>multi-drug regimen</i>); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung	Kategorie	Ausschlusskriterien	Begründung
A1	Patientenpopulation	Entspricht nicht E1	Entsprechend Tabelle 4-1
A2	Intervention	Entspricht nicht E2	
A3	Vergleichstherapie	Entspricht nicht E3	
A4	Endpunkte	Entspricht nicht E4	
A5	Studientyp	Entspricht nicht E5	
A6	Studiendauer	Entspricht nicht E6	
A7	Publikationstyp/-sprache	Keine Volltextpublikation mit primären Studienergebnissen verfügbar Studienregistereintrag ohne Ergebnisberichte Kongressabstrakt Ergebnisse nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar	Die Publikation muss ausreichend Informationen zur Beurteilung der Ergebnissicherheit und der Validität der verwendeten Methodik liefern (z.B. anhand von CONSORT-Kriterien für RCTs)
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Es wurden alle Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [9].

#### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

##### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche umfasste die Suche in MEDLINE-, EMBASE- sowie Cochrane-Datenbanken und erfolgte am 07.10.2020. Es wurden an die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategien unter Berücksichtigung alternativer Bezeichnungen des zu bewertenden Arzneimittels angewandt. Es wurden keine Einschränkungen bzgl. des Publikationszeitraums vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der Suchtreffer für die jeweilige Suche sind im Detail in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Recherche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) sowie dem *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) Suchportal der WHO am 07.10.2020 durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien berücksichtigten abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien, wurden an die Anforderungen der jeweiligen Studienregisterdatenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Es wurden auch alternative Bezeichnungen des zu bewertenden Arzneimittels berücksichtigt. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Die ausgeschlossenen Suchtreffer aus der jeweiligen Recherche sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Ergänzend wurde nach Einträgen im Suchportal *Clinical Data* der European Medicines Agency (EMA) und im Arzneimittelinformationssystem (AMIS) des PharmNet.Bund gesucht.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Es wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA und des IQWiG nach Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amikacin entsprechend der oben beschriebenen Methodik am 08.10.2020 durchgeführt.

ALIS ist bisher keiner Nutzenbewertung unterzogen worden und es existieren auch keine Beschlüsse zu Amikacin im vorliegenden oder einem verwandten Anwendungsgebiet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Im ersten Schritt wurden durch Titel-/Abstract-Screening eindeutig irrelevante Treffer ausgeschlossen. War dies nicht eindeutig möglich, wurde im zweiten Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob die Studie den Einschlusskriterien entspricht und keine Ausschlusskriterien zutrafen, anderenfalls wurde der jeweilige Treffer ebenfalls aus dem Studienpool ausgeschlossen. Wicht die Bewertung beider Prüfer voneinander ab, wurde versucht durch Diskussion Konsens zu finden oder ggf. eine dritte Person hinzugezogen.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik entspricht der durch die Modulvorlage vorgegebenen Methodik. Die Bewertung erfolgte zunächst studienübergreifend, danach endpunktspezifisch hinsichtlich der Kriterien einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisgesteuerten Berichterstattung und sonstiger verzerrender Aspekte auf Grundlage der identifizierten Quellen und unter Berücksichtigung der Hinweise in Anhang 4-F.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die vorliegende Bewertung wurde die Darstellung des Studiendesigns und der Methodik gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Studie CONVERT) bzw. des TREND-Statements (Items 2 bis 13; für nicht-randomisierte Studien, Studie INS-312) umgesetzt (siehe Anhang 4-E).

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien*

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogene Phase 3-RCT CONVERT (alternative Bezeichnung: INS-212) und die ergänzend dargestellte einarmige Extensionsstudie INS-312.

Obwohl es sich bei INS-312 um keine randomisierte Vergleichsstudie handelt, werden die Ergebnisse dieser zulassungsrelevanten Extensionsstudie für eine vollständige und transparente Darstellung der verfügbaren Evidenz dennoch im Dossier präsentiert. Alle Patienten, die gemäß Studienprotokoll zu Monat 8 die Studie CONVERT verließen, waren zur Teilnahme an der Extensionsstudie INS-312 berechtigt, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten. Patienten der Studie INS-312 erhielten als Intervention ALIS 590 mg einmal täglich zusätzlich zur MDR, im Folgenden als ALIS + MDR bezeichnet, für bis zu 12 Monate mit anschließender 1-monatiger Nachbeobachtungsphase. Je nach ursprünglicher Behandlungsgruppe konnten damit ALIS-naive (ursprünglich MDR-Gruppe) und ALIS-erfahrene Patienten (ursprünglich ALIS + MDR-Gruppe) aus CONVERT weiter untersucht werden. Diese Studie liefert Daten, die es erlauben, sowohl die Reproduzierbarkeit des in CONVERT gezeigten therapeutischen Effekts von ALIS, als auch die Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS bei einer Therapiedauer von bis zu 20 Monaten aufzuzeigen.

## **Auswertungspopulationen**

### ***Studie CONVERT***

#### *Intention to treat (ITT)*

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhielten.

#### *Safety*

Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens 1 Dosis ALIS + MDR oder MDR erhielten.

#### *Per Protocol (PP)*

Gemäß Studienprotokoll wurden für bestimmte Endpunkte zusätzliche Auswertungen auch auf Grundlage der Per Protocol (PP)-Population durchgeführt (siehe Anhang 4-E). Die PP-Population umfasst eine Teilpopulation der randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis ALIS + MDR oder MDR bis zum Stichtag 07. Juli 2017 erhielten, Erhebungen der 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline (Tag 1) und Monat 6 hatten, die nach Baseline an mindestens 3

aufeinanderfolgenden Monaten Sputumproben (mindestens 1 induzierte oder mindestens 2 spontane Sputumproben in jedem Monat) abgaben und eine Compliance von mindestens 60 % aufwiesen. Patienten wurden aus der PP-Population ausgeschlossen, wenn sie das Einschlusskriterium Nr. 5 verletzen (d.h. kein MAC-positives Sputum beim Screening) oder die Ausschlusskriterien Nr. 2 (Amikacin-resistente MAC-Erreger, MHK > 64 µg/ml) oder Nr. 3 (nicht in der Lage, den 6MWT durchzuführen) erfüllten oder eine größere Protokollverletzung aufwiesen.

Da Auswertungen auf Grundlage der PP-Population jedoch nur unterstützend sind und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine detaillierte Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet.

### ***Extensionsstudie INS-312***

#### *Safety*

Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens 1 Dosis ALIS erhielten.

### **Patientencharakteristika**

#### ***Studie CONVERT und Extensionsstudie INS-312***

Es werden im Folgenden die Patientencharakteristika dargestellt, die in beiden relevanten Studien erhoben wurden.

Für die Studie CONVERT beschreiben die dargestellten Charakteristika die Studienpopulation in den jeweiligen Behandlungsgruppen und für die Gesamtpopulation zum Zeitpunkt der Basiswert-Erhebung (Baseline). Die Angaben beziehen sich, sofern nicht anders dargestellt, auf die ITT-Population.

Für die Extensionsstudie INS-312 beschreiben die dargestellten Charakteristika die jeweiligen Kohorten (ALIS + MDR-Vortherapie bzw. MDR-Vortherapie) und die Gesamtpopulation zu Baseline. Die Angaben beziehen sich für alle Charakteristika auf die Safety-Population.

#### *Demographische Charakteristika*

- Alter (in Jahren)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, Japan, Asien exkl. Japan, Ozeanien)
- Ethnizität (Hispano oder Latino, Nicht-Hispano oder Latino, nicht dokumentiert, unbekannt)

- Bevölkerungsgruppe (Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Asiatisch - Japaner, Asiatisch - Andere, Schwarz, Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln, Weiß, Gemischt, nicht dokumentiert)

#### *Baseline-Charakteristika*

- MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme (unter Behandlung oder Behandlung seit mindestens 3 Monaten abgesetzt)
- Raucher-Status (gegenwärtig Raucher bzw. Nicht-Raucher)
- Vortherapie mit inhaliertem intravenösem (i.v.) Amikacin (ja/nein)

#### *Begleitmedikationen*

- Häufigste Begleitmedikationen (bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme)

#### *Zusammensetzung der MDR-Therapie*

- Anzahl Antibiotika in MDR
- Wirkstoffklassen in MDR
- Kombinationen der Wirkstoffklassen in MDR

#### *Morbiditätsparameter*

- Dauer der pulmonalen MAC-Infektion (in Jahren)
- Häufigste Begleiterkrankungen (bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme; Safety-Population)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Es werden die in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte, einschließlich der in der jeweiligen Studie verwendeten Operationalisierungen, näher beschrieben. Eine Übersicht aller erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-3 zu finden.

Tabelle 4-3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Kategorie	Endpunkt
Mortalität	Gesamtmortalität
Morbidität	Heilung
	Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke
	Änderung des Body-Mass-Index
	Änderung der EQ-5D-3L VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Änderung des SGRQ
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), UE nach Schweregrad, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (UESI)
6MWT: 6-Minuten-Gehtest (engl.: <i>6 minute walk test</i> ); VAS: Visuelle Analogskala; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Die Verlängerung des Überlebens ist nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV patientenrelevant. Damit stellt der Tod der Patienten ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar.

Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion sind einem signifikanten Mortalitätsrisiko unterworfen. Laut einer Untersuchung der Mortalität bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion lag nach einer Auswertung von 17 Datensets aus 14 internationalen Studien mit Patientenzahlen zwischen 45 und 5543 Patienten die gepoolte 5-Jahres-Gesamtmortalität bei 27 % [10]. In der Subgruppenanalyse nach Regionen zeigte sich für Europa die höchste 5-Jahres-Gesamtmortalität mit 35 % [10]. Höhere Mortalitätsraten wurden insbesondere in Studien mit einem höheren Anteil an Patienten mit fibrokavernösen Läsionen oder Makrolid-Resistenz berichtet [10]. Eine Untersuchung aus Deutschland anhand von GKV-Routinedaten einer Stichprobe von ca. 4,8 Mio. GKV-Versicherten stellte eine fast 4-fach erhöhte Gesamtmortalität bei Vorliegen einer pulmonalen NTM-Infektion fest – im untersuchten Zeitraum von 3,25 Jahren sind etwa 22,4 % der Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion gegenüber 6,0 % der Patienten der Kontrollstichprobe ohne pulmonale NTM-Infektion verstorben [11].

### Studie CONVERT und Extensionsstudie INS-312

In der Studie CONVERT wurde der Lebensstatus aller randomisierten Patienten (ITT-Population) bis zum Studienende (*End of Study*, EOS) erfasst. EOS fiel für alle Patienten, außer Patienten, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 wechselten, mit dem Ende der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase zusammen. Für Patienten, die bis zur letzten Nachbeobachtungsvisite nicht überlebten oder die Studie vorzeitig abbrachen, wurde die Todesursache, soweit bekannt, im eCRF vermerkt. Die Analyse der Gesamtmortalität in der Studie erfolgte als Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod. Patienten, die zum Studienende

noch lebten, wurden entweder zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder EOS, je nachdem was früher auftrat, zensiert.

Eine alternative Auswertung der Zeit bis zum Tod mithilfe des *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modells anhand der kombinierten Daten aus der CONVERT-Studie und der INS-312-Extensionsstudie berücksichtigt auch die Überlebenszeit der in die Extensionsstudie INS-312 gewechselten Patienten unter der Annahme, dass Patienten ihre Behandlung in INS-312 entsprechend der Randomisierung fortgeführt hätten.

## **Morbidität**

### ***Heilung***

Heilung entspricht einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt eines Arzneimittels gemäß § 2 Abs. 3 und § 5 Abs. 7 Nr. 1 AM-NutzenV.

Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion tritt mit Erreichen der Erregerfreiheit, d.h. der vollständigen Eradikation der für die Infektion ursächlichen MAC-Erreger, ein. Aus diesem Grund entspricht das Erreichen der Erregerfreiheit dem primären Therapieziel in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion und bestimmt die Wirkstoffauswahl und Dauer der empfohlenen antibiotischen Therapie [4, 12-14].

Der Goldstandard zum Nachweis der MAC-Erreger im Sputum ist die kulturelle Anzucht der Erreger aus Sputumkulturen, wobei es sich um die gegenwärtig sensitivste Methode zum Nachweis der Erreger handelt [12-14]. Aufgrund der Kontaminationsgefahr der Proben durch Mykobakterien aus der Umwelt ist ein Mehrfachnachweis üblich. Sind 3 aufeinanderfolgende, mit zeitlichem Abstand gewonnenen Sputumproben in der kulturellen Anzucht MAC-negativ, dann ist kulturelle Sputumkonversion erreicht [13]. Bei Patienten, die kein Sputum expektorieren können, ist eine Probe aus bronchoalveolärer Lavage (BAL) für den Nachweis der Sputumkonversion ausreichend [13].

Gemäß aktuellen Therapieempfehlungen und Expertenkonsensus sollten Patienten ihre antibiotische Behandlung nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion für 12 weitere Monate fortsetzen, um die Erregerfreiheit sicherzustellen [4, 12-14]. Sind die Patienten nach kultureller Sputumkonversion 12 Monate unter Behandlung anhaltend kulturell MAC-negativ, dann gelten sie als erregerfrei und sind damit von der pulmonalen MAC-Infektion geheilt, woraufhin die gesamte antibiotische Behandlung abgesetzt wird [4, 12-14].

### ***Studie CONVERT***

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde Heilung über den objektiven Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum der Patienten zu verschiedenen, für die Evaluierung eines langfristigen und anhaltenden Therapieeffekts maßgeblichen Zeitpunkten erhoben.

## 1. Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6

Die zur Heilung von Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion empfohlene Therapiedauer setzt sich zusammen aus einem variablen Therapiezeitraum von der ersten Gabe der antibiotischen Kombinationstherapie bis zum Erreichen der kulturellen Sputumkonversion und einem definierten Therapiezeitraum von 12 Monaten bei anhaltend MAC-negativem Sputum nach Erreichen der Sputumkonversion. Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion setzt damit das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion voraus. Je früher die kulturelle Sputumkonversion eintritt, umso mehr verkürzt sich die Gesamttherapiedauer, und damit die zusätzliche Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen der Therapie. Das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 der Behandlung ist zudem ein prognostischer Faktor für den Erfolg der weiteren Behandlung. Bei Patienten, die nach 6 Monaten Behandlung noch immer kulturell positives Sputum aufweisen, wird eine Sputumkonversion zunehmend unwahrscheinlicher [15, 16].

In der Studie CONVERT wurde folglich Monat 6 als der erste maßgebliche Zeitpunkt zur Evaluation des Therapieeffekts von ALIS gewählt. Es wurde untersucht, welcher Anteil der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichte sowie die Zeit bis zum Erreichen der kulturellen Sputumkonversion. Zur Feststellung der kulturellen Sputumkonversion wurden Sputumproben nach Baseline und zwischen Monat 1 und Monat 6 monatlich erhoben. Zur Reduktion einer möglichen Verzerrung wurden Sputumkulturen der Patienten in Testlaboren außerhalb der jeweiligen Studienzentren angezchtet. Zudem wurden Ergebnisse der Testungen bis einschließlich Monat 6 den Studienzentren und dem Sponsor erst mit Verfügbarkeit des Ergebnisses der Monat 6-Kultur bekannt gegeben. Die Anzucht der Erreger erfolgte auf einem festen Medium (Agar) und zusätzlich in einem flüssigen Medium. Sofern die Ergebnisse auf festem Medium negativ waren, wurden die Flüssigkulturen für 6 Wochen inkubiert, bevor sie als MAC-negativ gemeldet wurden. Patienten erreichten Sputumkonversion bis Monat 6 (= Konverter), wenn sie 3 aufeinanderfolgende negative Sputumkulturen bis Monat 6 hatten, d.h. die erste der 3 negativen Kulturen musste spätestens bis Monat 4 eintreten. Trat die Sputumkonversion innerhalb des genannten Zeitraums nicht ein, galten die Patienten als Nicht-Konverter und verließen die CONVERT-Studie zu Monat 8, da erst zu Monat 8 die Ergebnisse der Sputumkulturen dem jeweiligen Studienzentrum mitgeteilt werden konnten. Diese Patienten hatten die Option in die Extensionsstudie INS-312 zu wechseln und mit ALIS + MDR weiter behandelt zu werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.

Alle randomisierten Patienten sind in die Analyse eingegangen; bei Tod, fehlender Visite oder fehlender Sputumprobe (außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) wurde eine Visite ebenfalls als MAC-positiv gewertet.

## 2. Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion

Patienten, die eine kulturelle Sputumkonversion erreichen und ihre antibiotische Kombinationstherapie entsprechend aktuellen Therapieempfehlungen für 12 weitere Monate bei anhaltend negativen Sputumkulturen fortsetzen, gelten als erregerfrei und sind damit von

der pulmonalen MAC-Infektion geheilt. Mit Eintritt der Heilung wird die gesamte antibiotische Behandlung gegen MAC-Erreger abgesetzt. Dadurch entfällt auch die Belastung durch die protrahierte und nebenwirkungsreiche antibiotische Kombinationstherapie.

Gemäß Studiendesign in CONVERT wurden alle Konverter beginnend ab dem Zeitpunkt der ersten der 3 MAC-negativen Sputumkulturen der kulturellen Sputumkonversion für 12 weitere Monate behandelt. Sputumproben wurden nach Monat 6 routinemäßig bei den Visiten zu Monat 8, 12 und EOT erhoben. Konverter, die ihre Behandlung ohne einen erneuten positiven Erregernachweis beendeten, galten als erregerefrei und somit geheilt. Konverter, die ihre Therapie vorzeitig beendeten bzw. einen erneuten positiven Erregernachweis (Rückfall oder Neuinfektion) unter Therapie hatten, galten als nicht erregerefrei. Ein erneuter positiver Erregernachweis wurde in der Studie durch 3 aufeinanderfolgende MAC-positive Flüssigkulturen bzw. eine MAC-positive Festkultur aus dem Sputum definiert. Auch alle Nicht-Konverter wurden als nicht erregerefrei gewertet. Bei Tod, fehlender Visite oder fehlender Sputumprobe (außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) wurde eine Visite ebenfalls als MAC-positiv gewertet.

### 3. Dauerhafte Erregerefreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung

Um zu veranschaulichen, dass der erzielte therapeutische Effekt auch nach Absetzen der Behandlung anhält, sollte auf Empfehlung des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung der *European Medicines Agency* (EMA) zu ALIS gezeigt werden, dass das Sputum der Patienten mindestens 3 Monate nach Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung MAC-negativ geblieben ist [17]. Damit sollte ein hypothetisches Vorhandensein etwaiger residualer MAC-Erreger, die durch die antibiotische Behandlung nur supprimiert worden und deshalb im Sputum nicht nachweisbar seien, vollständig ausgeschlossen werden. Diese Analyse sollte den maßgeblichen Wirksamkeitsnachweis für die EU-Zulassung von ALIS darstellen und wurde daraufhin als neues primäres Zielkriterium der Studie definiert.

In CONVERT erfolgte nach Absetzen der Behandlung (EOT) gemäß Studienprotokoll eine Erhebung der Sputumkulturen während der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase im Rahmen der Visite zu Tag 28, Monat 3, 6 und 12. Als dauerhaft erregerefrei wurden nur Patienten gewertet, die Konverter waren, ihre Behandlung entsprechend Therapieempfehlungen für 12 Monate nach Beginn der kulturellen Sputumkonversion fortsetzten und bei denen bis zum Zeitpunkt 3 Monate nach EOT keine MAC-Erreger im Sputum kulturell nachweisbar waren. Bei Tod, fehlender Visite oder fehlender Sputumprobe (außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) wurde eine Visite ebenfalls als MAC-positiv betrachtet. Eine alternative Auswertung wurde auch unter Einschluss von Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer durchgeführt, die für die vorliegende Bewertung als Sensitivitätsanalyse herangezogen wird. Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch weitere Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Ergebnissen adressiert (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

### *Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung (Zusatzbetrachtung)*

In CONVERT wurde die dauerhafte Erregerfreiheit auch 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung evaluiert. Hierbei handelte es sich jedoch um eine explorative Analyse, da die Patienten 12 Monate lang keine Intervention erhielten (ALIS + MDR bzw. MDR) und die Ergebnisse der Sputumkultur damit nicht die Wirksamkeit der Intervention widerspiegeln sondern eher durch die bestehenden Risikofaktoren für eine Neuinfektion bestimmt sind. Aufgrund ihrer zugrundeliegenden chronischen Lungenerkrankung (z.B. Bronchiektasie) oder genetischer Prädisposition und der wiederholten Exposition gegenüber MAC-Erregern (z.B. durch Wasser oder Gartenarbeit) haben Patienten ein erhöhtes Risiko für pulmonale MAC-Infektionen. Diese Analyse wird ergänzend dargestellt.

Als dauerhaft erregerfrei 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung wurden Patienten gewertet, die Konverter waren, ihre Behandlung entsprechend Therapieempfehlungen für 12 Monate nach Beginn der kulturellen Sputumkonversion fortsetzten und bei denen bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach EOT keine MAC-Erreger im Sputum kulturell nachweisen ließen. Im Übrigen galten für diese Analyse die gleichen Kriterien, wie auch die Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung.

### *Extensionsstudie INS-312*

Patienten, die in CONVERT nicht auf ihre Behandlung angesprochen haben, d.h. Nicht-Konverter oder Konverter mit erneutem positiven Erregernachweis nach Konversion bis Monat 6, konnten in die Extensionsstudie INS-312 wechseln und dort für bis zu 12 weitere Monate mit ALIS + MDR behandelt werden. Die Extensionsstudie wurde entsprechend der Rationale, Langzeit-Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS bei einer Anwendung von bis zu 20 Monaten zu erheben, konzipiert. Das einarmige Design der Extensionsstudie erlaubt keine Aussage zum Behandlungsvergleich hinsichtlich des Endpunkts Heilung. Da die Behandlungsdauer mit ALIS im Rahmen der INS-312 auf 12 Monate beschränkt war, konnten Patienten zwar auf das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion untersucht werden, jedoch nicht über den gesamten zur Heilung notwendigen und bis zum Absetzen der antibiotischen Therapie empfohlenen Behandlungszeitraum beobachtet werden.

Die erhobenen Daten erlauben jedoch, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von ALIS im Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. Monat 12/EOT im Vergleich von ALIS-naiven (MDR-Vortherapie) und ALIS-erfahrenen Patienten (ALIS + MDR-Vortherapie) zu ziehen. Da ALIS-naive Patienten in INS-312 erstmalig mit ALIS + MDR behandelt werden, sollte diese Kohorte den in CONVERT beobachteten Therapieeffekt mit ALIS + MDR hinsichtlich des Anteils der Patienten mit und der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bestätigen. Die Ergebnisse dieser Auswertungen werden ergänzend dargestellt.

### *Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke*

Die Mobilität und Belastbarkeit der Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen sind durch Fatigue, chronischen Husten und Kurzatmigkeit, die zu den häufigsten und belastendsten

Symptomen der betroffenen Patienten gezählt werden, signifikant eingeschränkt [18]. Viele der betroffenen Patienten berichten, dass mangelnde Ausdauer und knappe Energiereserven die Bewältigung alltäglicher Aufgaben (wie Kochen, Putzen und Gartenpflege) sowie die Teilnahme an beliebten physischen (Laufen, Wandern, körperliche Übungen) und sozialen Aktivitäten (Singen, Schauspielen) unmöglich machten [19]. Eine wahrnehmbare Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bietet den Patienten in der vorliegenden Indikation deshalb eine patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands. Ein etabliertes und robustes Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit diversen chronischen Lungenerkrankungen stellt der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) dar, bei dem die Strecke, die ein Patient gehend innerhalb von 6 Minuten zurücklegt, gemessen wird [20]. Auch bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion wurde der 6MWT bereits zur Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt und stellt einen wichtigen Prädiktor für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten dar [21]. Der 6MWT wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren bei pulmonalen Erkrankungen bereits als ein patientenrelevantes Instrument zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit anerkannt [22, 23].

Nach Angaben einer systematischen Untersuchung der *European Respiratory Society* und *American Thoracic Society* liegt die minimale klinisch relevante Änderung (*minimal important difference*, MID) des 6MWT bei erwachsenen Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen zwischen 25 und 33 Metern [20]. Eine MID der 6-Minuten-Gehstrecke ist jedoch speziell für Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion bisher nicht validiert worden.

#### *Studie CONVERT*

In CONVERT wurde der 6MWT bei der Visite zu Baseline, Monat 4, Monat 6, Monat 8, EOT und 3 Monate nach Absetzen der Behandlung nach einem standardisierten Protokoll auf Grundlage der ATS-Leitlinien durchgeführt [24]. Der 6MWT wurde von einem für die zugewiesene Behandlung der Patienten verblindeten Mitglied des Studienzentrums durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll waren die Änderungen der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. bis EOT als sekundäre Endpunkte, die Änderungen von Baseline bis Monat 8 bzw. bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung als explorative Endpunkte definiert. Nach einer Änderung im EU-spezifischen SAP wurde die Änderung von Baseline zu EOT nicht hinsichtlich eines Behandlungsunterschieds ausgewertet, da die Analyse zum Zeitpunkt EOT aufgrund der sehr variablen Behandlungsdauer der Patienten in der Studie keinen aussagekräftigen Analysezeitpunkt darstellte [25]. Die Änderung von Baseline zu EOT wurde daher deskriptiv dargestellt. Auch die Darstellung des Zeitpunkts Monat 3 nach Absetzen der Behandlung erfolgte aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nach Monat 8 nur deskriptiv. Der Behandlungseffekt hinsichtlich der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 wurde nach multipler Imputation fehlender Werte zwischen beiden Behandlungsgruppen mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) verglichen. Die Robustheit der Ergebnisse wurde in Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der alternativen Imputationsmethode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) bzw. des *Mixed Models Repeated Measures* (MMRM)-Modells geprüft. Um den Einfluss der kulturellen Sputumkonversion auf die körperliche Belastbarkeit der Patienten zu untersuchen, wurde die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern

innerhalb der Behandlungsgruppen und in der Gesamtpopulation als weiterer explorativer Endpunkt in der Studie definiert. Alle genannten Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Extensionsstudie INS-312*

In INS-312 wurde der 6MWT bei der Baseline-, Monat 6- und Monat 12/EOT-Visite gemäß dem bereits genannten standardisierten Protokoll auf Grundlage der ATS-Leitlinie durchgeführt [24]. Die Analyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 12/EOT wurde als sekundärer Endpunkt definiert und erfolgte deskriptiv für die Gesamtpopulation, sowie für die ALIS-naive bzw. ALIS-erfahrene Patientenkohorte.

#### **Änderung des Body-Mass-Index (BMI)**

Eine der Krankheitsfolgen bei Patienten mit unbehandelter pulmonaler MAC-Infektion ist Untergewicht [26]. Nicht-intentionaler Gewichtsverlust ist ein Symptom, welches insbesondere bei fortgeschrittener pulmonaler MAC-Infektion auftreten kann, und das tägliche Leben der Patienten signifikant beeinträchtigt [12, 19, 27]. Geringe Body-Mass-Indizes sind assoziiert mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion [28-31]. Zudem stellt Untergewicht (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>) einen unabhängigen Risikofaktor für den Erwerb einer pulmonalen NTM-Infektion dar [32, 33]. Damit stellt Gewichtsverlust, der über die Änderung des BMI erhoben werden kann, einen patientenrelevanten Parameter in der Zielpopulation dar. Da keine Angaben zur Größe eines klinisch relevanten Gewichtsverlusts identifiziert werden konnten, wird bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD; in Form von Hedges' g) nach der IQWiG-Methodik ermittelt [9].

#### *Studie CONVERT*

In CONVERT wurde die Körpergröße der Patienten zur Baseline-Visite und das Gewicht jeweils zur Visite zu Baseline, Monat 3, Monat 4, Monat 6, Monat 8, Monat 12 und EOT sowie für Patienten, die konvertierten und in der Studie geblieben sind, auch bei der 3- und 12-monatigen Nachbeobachtungsvsited erhoben. Der BMI wurde aus den Körpergrößen- und Gewichtsangaben mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (cm)/100}]^2$$

Gemäß Studienprotokoll war die Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 zwischen beiden Behandlungsgruppen als ein exploratives Zielkriterium definiert. Die *a priori* definierte Analyse mittels ANCOVA wurde auf Grundlage der tatsächlich erhobenen Werte durchgeführt (keine Imputation fehlender Werte). Abweichend davon wird für die vorliegende Nutzenbewertung zur Wahrung des ITT-Prinzips die Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 auf einem imputierten Datensatz analysiert. Die Darstellung der anderen Zeitpunkte erfolgt deskriptiv.

#### *Extensionsstudie INS-312*

Die Änderung des BMI war kein definiertes Zielkriterium der Extensionsstudie INS-312, jedoch wurde der BMI im Rahmen der Erhebung von Vitalparametern der Patienten bei den

Visiten zu Baseline, Monat 3,6, 9, 12, EOT und Monat 1 der Nachbeobachtung (EOS) erfasst. Die erhobenen Werte werden ergänzend dargestellt.

### ***Änderung in der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L***

Der patientenberichtete Fragenbogen EQ-5D-3L ist ein generisches Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [34]. Der EQ-5D-3L erfasst die 5 Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit mit jeweils 3 Level bzw. Antwortmöglichkeiten. Dadurch lassen sich insgesamt 234 verschiedene Gesundheitszustände abbilden. Der Fragebogen enthält zusätzlich eine Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung des aktuellen subjektiven Gesundheitszustands der Befragten mit einem Wert zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) [34].

Für Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion stellt der EQ-5D-3L ein bisher wenig untersuchtes Instrument zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Eine koreanische Fall-Kontroll-Studie untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion unter Einschluss einer Kohorte von 85 Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion und einer in Bezug auf Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe von 340 Teilnehmern aus einer nationalen Umfrage [35]. Bei Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion wurde gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant niedrigerer VAS-Score festgestellt. Die medianen Nutzwerte waren jedoch ähnlich, mit einem höheren Anteil an berichteten Problemen in der Dimension Angst/Niedergeschlagenheit bei Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Lungenfunktion, gemessen durch die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), war assoziiert mit einer signifikanten Verringerung der EQ-5D-Scores. Anders als die Dimensionsskalen wird die VAS des EQ-5D-3L durch den G-BA als ein valides und verlässliches generisches Instrument zur Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten angesehen und für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen [36-38].

### ***Studie CONVERT***

In CONVERT wurde der EQ-5D-3L jeweils vor der Verabreichung der Studienbehandlung bei der Visite zu Baseline, Monat 3, Monat 6, Monat 8, Monat 12 und EOT und für Konverter, die in der Studie geblieben sind auch bei der 3-monatigen Nachbeobachtungsvisite erhoben. Die Änderung von Baseline bis Monat 6 wurde im Studienprotokoll als ein explorativer Endpunkt der Studie festgelegt und mit dem 3. Amendment vom 22. Februar 2016 um die Analyse der Änderung von Baseline bis EOT erweitert. Die Analyse beider Zeitpunkte erfolgte deskriptiv. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aus genannten Gründen nur die Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS herangezogen und die im Studienverlauf beobachteten Werte deskriptiv dargestellt. Aufgrund stark unterschiedlicher Rücklaufzeiten zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) und insgesamt niedriger Rücklaufzeiten (< 70 %) nach Monat 8 sind die verfügbaren Daten nur begrenzt für die Nutzenbewertung verwertbar [9, 39, 40]. Auf weitergehende Analysen wird deshalb verzichtet.

### *Extensionsstudie INS-312*

Der EQ-5D-3L wurde bei der Visite zu Baseline, Monat 6, Monat 12 bzw. EOT und EOS erhoben. Die Analyse der Änderung des EQ-5D-3L von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 12/EOT wurde als explorativer Endpunkt definiert und erfolgte deskriptiv für die Gesamtpopulation, sowie für die ALIS-naive bzw. ALIS-erfahrene Patientenkohorte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS zu allen Erhebungszeitpunkten ergänzend dargestellt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Änderung des SGRQ***

Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion erleiden öfters eine signifikante Beeinträchtigung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität [41, 42]. Als Faktoren, die mit einem Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert sind, wurden insbesondere eine Verschlechterung der Lungenfunktion, Verringerung des Lungenvolumens, radiologische Veränderungen der Lunge sowie chronische Ko-Infektionen durch *P. aeruginosa* identifiziert [41-44]. Ein zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen speziell entwickeltes Instrument ist der patientenberichtete Fragebogen *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Bei SGRQ handelt es sich um ein mehrdimensionales Messinstrument, welches die Selbsteinschätzung der Patienten in den 3 zu Subskalen zusammengefassten Beeinträchtigungsbereichen Krankheitssymptome, Aktivität und Belastung abbildet, aus welchen ein Summen- bzw. Gesamtscore ermittelt wird [45]. Die Subskala Krankheitssymptome erfasst Items zur Beschreibung der klinischen Symptomatik, darunter Dauer und Häufigkeit der Symptome, wie beispielsweise Atemnot und Keuchen. Die Subskala Aktivität umfasst Items zur Beschreibung der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten, beispielsweise Arbeitsfähigkeit, Treppensteigen und Beweglichkeit. Die Subskala Belastung erfasst die krankheitsbedingten Folgen der Erkrankung, beispielsweise Angst, soziale Stigmatisierung und Störungen sozialer Beziehungen. Der Wertebereich der Subskalen und des Gesamtscores liegt zwischen 0 (entspricht keiner Beeinträchtigung) und 100 (entspricht der maximalen Beeinträchtigung).

Der SGRQ wurde bereits durch das IQWiG und den G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln bei pulmonalen Erkrankungen herangezogen [36, 46]. Dieser Fragebogen wurde auch zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion eingesetzt [2, 41-44]. In mehreren Studien bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion konnte eine Korrelation des SGRQ mit radiologischen und Lungenfunktionsparametern gezeigt werden, eine abschließende Validierung als geeignetes Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Indikation steht jedoch aus [42, 44, 47, 48]. Entsprechend ist die Größe der klinisch relevanten Änderung des SGRQ für die vorliegende Indikation nicht geklärt. Schätzungen anhand von verteilungsbasierten Methoden aus einer Querschnittsstudie zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei 51 Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen (davon 43 Patienten mit MAC-Erregern) von Mehta et al. liegen bei 3,2 – 3,8 (unter Berücksichtigung des Standardfehlers) Punkten bzw. 11,5 – 13,4 Punkten (unter

Berücksichtigung einer halben Standardabweichung) [42]. Bei anderen pulmonalen Erkrankungen wird ein Unterschied von 4 – 5 Punkten häufig als eine klinisch relevante Effektgröße herangezogen [49].

#### *Studie CONVERT*

In CONVERT wurde der SGRQ jeweils vor Verabreichung der Studienbehandlung bei den Visiten zu Baseline, Monat 3, Monat 6, Monat 8, Monat 12 und EOT und für Konverter, die in der Studie geblieben sind, auch bei der 3-monatigen Nachbeobachtungsvisite ausgefüllt. Gemäß Studienprotokoll wurde die Änderung des Gesamtscores des SGRQ von Baseline bis Monat 6 als ein sekundärer, die Änderung der Subskalenscores (Symptome, Aktivität und Belastung) des SGRQ von Baseline bis Monat 6 als ein explorativer Endpunkt definiert. Insgesamt sind die verfügbaren Daten aufgrund stark unterschiedlicher Rücklaufzeiten zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) und insgesamt niedriger Rücklaufzeiten (< 70 %) nach Monat 8 für die vorliegende Nutzenbewertung nur begrenzt verwertbar [9, 39, 40]. Aus den genannten Gründen werden die Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des SGRQ für die vorliegende Bewertung nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Es werden die im Studienverlauf beobachteten Werte (deskriptiv) sowie die prädefinierte Analyse der Veränderung des SGRQ Gesamtscores und der Subskalenscores von Baseline bis Monat 6 dargestellt. Auf weitergehende Analysen wird verzichtet.

#### *Extensionsstudie INS-312*

Der SGRQ wurde bei der Baseline-, Monat 6-, Monat 12- bzw. EOT- und EOS-Visite ausgefüllt. Die Analyse der Änderung des SGRQ von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 12/EOT wurde als explorativer Endpunkt definiert und erfolgte deskriptiv für die Gesamtpopulation, sowie für die ALIS-naive bzw. ALIS-erfahrene Patientenkohorte. Die Ergebnisse aller Erhebungszeitpunkte werden ergänzend dargestellt.

### **Sicherheit**

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV entspricht eine Verringerung von Nebenwirkungen einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, daher ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) grundsätzlich patientenrelevant.

#### *Studie CONVERT*

In CONVERT wurden UE einschließlich schwerwiegender UE (SUE) ab Baseline bis zum Ende der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase (EOS) im Rahmen der geplanten Visiten durch Beobachtung, Untersuchung der Sicherheitsparameter und offene Fragen an die Patienten erhoben. UE, die vor der ersten Gabe des Medikaments auftraten, wurden zur medizinischen Vorgeschichte gezählt. Es wurde eine Einteilung der UEs nach Schweregraden gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0 vorgenommen. Zusätzlich beurteilte der Studienarzt die Kausalität eines UEs auf Grundlage des zeitlichen Verhältnisses zwischen Einnahme der Studienmedikation und dem jeweiligen UE sowie klinischer Erfahrung. UEs wurden bis zur Auflösung des Ereignisses nachverfolgt, SUEs auch über das Studienende

hinaus. Es wurde ein *Data Monitoring Committee* (DMC) aus 2 unabhängigen Ärzten (keine Studienärzte) mit Expertise in der Pulmonologie und einem Biostatistiker implementiert, um die Sicherheit der Patienten in der Studie zu überwachen.

In die Analyse der UEs sollten gemäß Studienprotokoll alle Ereignisse eingehen, die innerhalb der Safety-Population unter der Studienbehandlung aufgetreten sind (engl.: *treatment-emergent*), d.h. im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung (EOT). Die Auswertung der Sicherheitsdaten erfolgte deskriptiv.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen gemäß den Anforderungen der Modulvorlage (vgl. 4.3.1.3.1) *post hoc* umgesetzt. Es wurden die Gesamtraten der

- UE,
- schweren UE (Grad 3-4)
- SUE,
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

dargestellt. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung nach Organsystemen (*System Organ Class*, SOC) und Einzelereignissen (*Preferred Terms*, PT) nach MedDRA für

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
- schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Therapieabbrüche wurden auf SOC/PT-Ebene vollständig und deskriptiv dargestellt.

*A priori* definierte UE von besonderem Interesse (UESI) wurden unabhängig von der Ereignisrate als Gesamtraten und differenziert nach schweren und schwerwiegenden UESI dargestellt. Die UESI umfassen typische Nebenwirkungen, die bei systemischer Amikacin-Exposition auftreten (Ototoxizität, Nephrotoxizität, Neuromuskuläre Ereignisse), Komplikationen und Exazerbationen der pulmonalen Grunderkrankungen (Bronchospasmus, Hämoptoe, Superinfektion einer COPD, Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, sonstige respiratorische Ereignisse) und allergische Reaktionen gegenüber inhalativen Substanzen (Allergische Alveolitis).

Da der Anteil der Patienten, die die Studie zu Monat 8 verlassen haben, in der MDR-Gruppe wesentlich höher ist, ergeben sich signifikant unterschiedliche durchschnittliche Beobachtungszeiten für UEs zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesem Grund wurden

vergleichende Auswertungen der Sicherheit für das vorliegende Dossier als Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Ergänzend werden folgende Zusatzauswertungen dargestellt:

- Vergleich der UE-Häufigkeit in der Behandlungsphase bzw. Nachbeobachtungsphase
- Weitergehende Charakteristika des UE Husten in der ALIS + MDR-Gruppe
- Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen – Angaben zu Hospitalisierungen

#### *Extensionsstudie INS-312*

Die Erhebung der UE, einschließlich SUE, in der Extensionsstudie INS-312 erfolgte ab der Baseline-Visite bei jeder Studienvsiste durch Beobachtung, Untersuchung der Sicherheitsparameter und offene Fragen an die Patienten. UE wurden bis zum Abklingen nachverfolgt. UE, die in CONVERT aufgetreten sind und zu Beginn der INS-312 noch anhielten, wurden als medizinische Vorgeschichte für die Studie INS-312 dokumentiert. UE, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation in INS-312 zu Baseline bereits abgeklungen waren, wurden als UE der Studie CONVERT gewertet.

Die Erhebung und Klassifizierung der UE erfolgte nach den gleichen Kriterien wie in CONVERT.

Die Auswertung der Sicherheitsdaten in INS-312 erfolgte deskriptiv für die Gesamtpopulation, sowie für die ALIS-naive bzw. ALIS-erfahrene Patientenkohorte. Diese Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

#### **Statistische Methodik**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zusätzliche Auswertungen der Studiendaten aus CONVERT gemäß den Anforderungen der Modulvorlage *post hoc* durchgeführt. Im Folgenden wird auf die angewandte Auswertungsmethodik eingegangen. Weitergehende Informationen zu den Spezifikationen der angewandten statistischen Modelle sind bei der Darstellung der jeweiligen Endpunkte im Abschnitt 4.3.1.3 zu finden. Für die ergänzend dargestellte Extensionsstudie INS-312 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung keine Analysen *post hoc* durchgeführt.

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte in CONVERT erfolgten auf Grundlage der ITT-Population, die Analysen der UE auf Grundlage der Safety-Population.

Für einen Vergleich der tatsächlichen Beobachtungszeiten wurden für alle Studienpatienten der jeweiligen Behandlungsgruppe (ITT-Population) die durchschnittlichen Beobachtungszeiten berechnet. Als Beobachtungszeit wurde der Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis EOS definiert.

Für den Endpunkt Heilung wurden relative Effektmaße wie das relative Risiko (RR) und das Chancen-Verhältnis (engl.: *odds ratio*, OR) stratifiziert berechnet. Zusätzlich wurde als

absolutes Effektmaß die Risikodifferenz unstratifiziert berechnet. Der p-Wert, welcher die Signifikanz des Behandlungsunterschieds darstellt, wurde analog zu den relativen Effektmaßen stratifiziert mit dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test berechnet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden, wie prädefiniert, die Baseline-Charakteristika Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme verwendet. Bei Vorliegen von keinem oder nur einem Patienten in mindestens einem Stratum kann der stratifizierte CMH-Test nicht berechnet werden. In diesem Fall wurde nur die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Es erfolgte keine Nullzellenkorrektur.

Für die patientenberichteten Endpunkte „Änderung der EQ-5D-3L VAS“ und „Änderung des SGRQ“ wurden die im Studienverlauf zu jedem Zeitpunkt erhobenen durchschnittlichen Werte sowie die durchschnittliche Veränderung der Scores gegenüber Baseline deskriptiv zusammengefasst. Die prädefinierte Analyse der Veränderung des Gesamtscores und der Subskalen-Scores des SGRQ von Baseline bis Monat 6 mittels MMRM auf Grundlage der erhobenen Werte (keine Imputation) wurde ergänzend dargestellt.

Die Gesamtmortalität, die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 und UE wurden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Für die jeweilige Behandlungsgruppe wurden Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Zusätzlich wurde die mediane Überlebenszeit einschließlich 95 %-KI und die Anzahl der zensierten Patienten dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven wurden unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko und dem p-Wert des Log-Rank-Tests abgebildet. Der Vergleich des Behandlungseffekts erfolgte mithilfe eines Cox-Regressionsmodells mit Efron-Approximation, um Bindungen in den Überlebenszeiten zu berücksichtigen. Das Cox-Regressionsmodell ist adjustiert nach den beiden Stratifizierungsfaktoren, Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme. Basierend auf diesem Modell wird das Hazard Ratio (HR) einschließlich 95 %-KI und p-Wert berechnet. Für den Fall, dass zum Zeitpunkt der Analyse zu wenig Ereignisse eingetreten sind, sodass das Cox-Regressionsmodell nicht angewendet werden konnte, wurden die entsprechenden Effektschätzer nicht berechnet.

Für die Zusatzbetrachtung der Häufigkeit der UEs in der Behandlungsphase im Vergleich zur Nachbeobachtungsphase wurden für alle Patienten der Studie, die durchschnittliche Anzahl in der jeweiligen Phase aufgetretener (inzidenter) UE berechnet und mittels eines gepaarten t-Tests zum Signifikanzniveau von 5 % verglichen. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die sowohl an der Behandlungs- als auch an der Nachbeobachtungsphase teilnahmen und bei welchen UE aufgetreten sind. Die Behandlungsphase wurde als Zeitraum von Baseline bis EOT, die Nachbeobachtungsphase als Zeitraum von EOT bis EOS definiert. Patienten, die die Studie zu Monat 8 verließen und in die Extensionsstudie INS-312 wechselten, hatten keine Nachbeobachtungsphase in CONVERT und wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8,6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die folgende Übersicht zeigt die im vorliegenden Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt. Ob die dargestellten Sensitivitätsanalysen *a priori* geplant oder *post hoc* für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt wurden, wird in der Beschreibung der jeweiligen Analyse vermerkt. Alle Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die Ergebnisse der CONVERT-Studie. Für die Extensionsstudie INS-312 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Folgende Sensitivitätsanalysen waren *a priori* geplant:

- Endpunkt „Gesamtmortalität“
  - Analyse der Zeit bis zum Tod mit dem RPSFT-Modell
- Endpunkt „Heilung“
  - Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit 3 bzw. 12 Monate nach EOT unter Verwendung alternativer Kriterien zum Umgang mit fehlenden Testergebnissen der Sputumkulturen
  - Analyse der (dauerhaften) Erregerfreiheit unter Einschluss von Patienten, die weniger als 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion behandelt worden sind

- Endpunkt „Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke“
  - Analyse der Änderung von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 (MMRM)
  - Analyse der Änderung von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 (ANCOVA nach LOCF-Imputation)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde zusätzlich die folgende Sensitivitätsanalyse *post hoc* durchgeführt. Die Ergebnisse werden unter den jeweiligen Endpunkten dargestellt.

- Eingrenzung der Therapieoptionen in MDR auf die vom G-BA festgelegten Antibiotika
  - Analyse des Endpunkts Heilung für die entsprechende Teilpopulation der Studie
  - Analyse der UE-Gesamtraten für die entsprechende Teilpopulation der Studie

Die prädefinierten Zusatzauswertungen auf Grundlage der PP-Population sind nur unterstützend und werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Deshalb wird auf eine detaillierte Darstellung der Analysen auf Grundlage der PP-Population im vorliegenden Dossier verzichtet.

### **Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „Gesamtmortalität“**

Die Hauptanalyse der Gesamtmortalität in der CONVERT-Studie erfolgte als Analyse der Zeit bis zum Tod bis EOS auf Grundlage der ITT-Population der CONVERT-Studie. Gemäß Studiendesign verließen alle Nicht-Konverter und Konverter mit erneutem positiven Erregernachweis nach Konversion bis Monat 6 die CONVERT-Studie zu Monat 8. Patienten aus beiden Behandlungsgruppen hatten dann die Möglichkeit in die einarmige Extensionsstudie INS-312 zu wechseln, wo sie als Intervention ALIS + MDR erhielten. Da für diese Patienten keine weiteren Überlebensdaten unter Einbeziehung der randomisierten Behandlung erhoben werden konnten, wurden sie in der Hauptanalyse zensiert.

Aus diesem Grund wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Gesamtmortalität gemäß dem EU-spezifischen SAP als Zeit bis zum Tod auf Grundlage der kombinierten Überlebensdaten aus der CONVERT-Studie und der INS-312-Extensionsstudie mithilfe des *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modells durchgeführt. Dabei konnten Patienten der MDR-Gruppe, die zu Monat 8 in die INS-312-Studie wechselten und dort ALIS + MDR erhielten, unter der Annahme, dass diese Patienten ihre Behandlung in INS-312 entsprechend der Randomisierung fortgeführt hätten, ebenfalls berücksichtigt werden. Für diese Patienten erfolgte mit dem RPSFT-Modell eine Adjustierung der Zeit bis zum Tod um den geschätzten Einfluss des Therapieeffekts von ALIS. Diese Methode erlaubt die Untersuchung der Gesamtmortalität ohne die Limitierung durch die Zensierung der Studienabgänger, beruht jedoch auf nicht testbaren Annahmen, so dass mit einer Verzerrung der Analyseergebnisse zu rechnen ist. Die Analyse der Zeit bis zum Tod mit dem RPSFT-Modell wird im vorliegenden Dossier daher als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

## **Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Heilung“**

### ***Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit unter Verwendung alternativer Kriterien zum Umgang mit fehlenden Testergebnissen der Sputumkulturen***

Gemäß EU-spezifischem SAP sollte die Robustheit der Hauptanalyse der dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate bzw. 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung durch geeignete Sensitivitätsanalysen geprüft werden, die sich insbesondere durch den Einfluss von fehlenden oder inkonsistenten Ergebnissen der Sputumkulturen bei der Verlaufskontrolle ergeben. Pro Zeitpunkt wurden 3 Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Kriterien zum Umgang mit fehlenden oder inkonsistenten Ergebnissen durchgeführt. Im Folgenden werden die Kriterien der Hauptanalyse sowie der 3 Sensitivitätsanalysen definiert.

#### *Kriterium der Hauptanalyse*

Als dauerhaft erregerfrei wurden Patienten gewertet, die Konverter waren und bei denen sich bis zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT nicht mehr als 2 aufeinanderfolgende MAC-positive Flüssigkulturen und keine MAC-positive Festkultur aus dem Sputum anzüchten ließen.

Bei fehlenden Sputumkultur-Ergebnissen zwischen Monat 6 und 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT, wurden Patienten nicht als dauerhaft erregerfrei gewertet, außer Patienten, die, wie in der Dokumentation vermerkt, trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren.

#### *Kriterium der Sensitivitätsanalyse 1*

Sofern Ergebnisse der Sputumkulturen (Flüssig- oder Festkulturen) einzelner Visiten zwischen Monat 6 und 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT fehlten, wurden diese als MAC-negativ imputiert, wenn die Visite mit fehlendem Ergebnis zwischen zwei Visiten mit nachgewiesenen MAC-negativen Sputumkulturen lag. Bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren wurden fehlende Ergebnisse ebenfalls als MAC-negativ gewertet. In allen anderen Fällen wurden fehlende Ergebnisse der Sputumkulturen als MAC-positiv auf Festkultur gewertet.

#### *Kriterium der Sensitivitätsanalyse 2*

Sofern für Patienten das Ergebnis der Sputumkultur (Flüssig- oder Festkultur) für nicht mehr als 1 Visite nach Monat 6 fehlte, wurden diese Patienten als dauerhaft erregerfrei gewertet. Im Übrigen gleicht dieses Kriterium dem Kriterium 1.

Damit konnten Patienten, die beispielweise nach Monat 6 an 2 nicht aufeinanderfolgenden Visiten fehlende Ergebnisse der Sputumkulturen hatten und an allen anderen Visiten MAC-negativ waren, nicht mehr, wie unter Kriterium 1, als dauerhaft erregerfrei gewertet werden.

#### *Kriterium der Sensitivitätsanalyse 3*

Unter Kriterium 3 galten Patienten nur dann als dauerhaft erregerfrei, wenn sie Konverter waren und bis zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT weder eine MAC-positive Sputumkultur noch eine fehlende Visite bzw. ein fehlendes Ergebnis der Sputumkultur

(einschließlich fehlender Ergebnisse bei Patienten, die trotz einer Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) hatten. Alle anderen Patienten wurden als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet.

Die Ergebnisse aller durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Sensitivitätsanalyse unter Kriterium 3 entspricht der striktesten und konservativsten Annahme für das Erreichen der dauerhaften Erregerefreiheit und wird daher für die vorliegende Bewertung als Sensitivitätsanalyse herangezogen. Auf die Darstellung der Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der anderen Kriterien wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

### ***Sensitivitätsanalyse unter Einschluss von Patienten, die weniger als 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion behandelt worden sind***

Sofern Konverter in der Studie CONVERT ihre Behandlung noch vor Beendigung der geplanten 12-monatigen Behandlungsphase nach erfolgter Sputumkonversion absetzten, wurden diese Patienten in der Hauptanalyse des Endpunkts Heilung als nicht erregerefrei gewertet. Die hier dargestellte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt auch solche Patienten als erregerefrei und dauerhaft erregerefrei 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung.

### **Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke“**

Die im Studienprotokoll der Studie CONVERT *a priori* definierten Sensitivitätsanalysen des sekundären Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke umfassen die Analyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 mittels MMRM bzw. ANCOVA unter Verwendung der Imputationsmethode LOCF.

Im Rahmen der EU-Zulassung wurde diese Sensitivitätsanalysen um die Auswertung der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 8 ergänzt.

### **Sensitivitätsanalyse unter der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie**

Vor dem Hintergrund der patientenindividuellen Anforderungen an eine geeignete Therapie in der vorliegenden Indikation bestanden in CONVERT keine Einschränkungen der Wirkstoffwahl hinsichtlich der Zusammensetzung der als Studienkomparator eingesetzten MDR. Damit sollte sichergestellt werden, dass der patientenindividuelle Verlauf der Erkrankung, Vortherapien, Therapieerträglichkeiten sowie Resistenzen bei der Zusammenstellung der Kombinationstherapie hinreichend berücksichtigt werden können. Der G-BA beschränkt sich hingegen in seiner festgelegten zVT auf die zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin (bei AIDS-Patienten) [50].

Um zu veranschaulichen, dass sich der in CONVERT beobachtete Therapieeffekt von ALIS auch bei Einschränkung auf die vom G-BA ausgewählten Wirkstoffe reproduzieren lässt, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen *post hoc* durchgeführt. Dabei wurden die Hauptanalysen des Endpunkts Heilung und der UE-Gesamtraten auf der entsprechenden Teilpopulation der Patienten nachberechnet, bei denen nur Wirkstoffe

eingesetzt wurden, die in die Auswahl bei der vom G-BA bestimmten zVT fallen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin [50]. Die Auswahl der entsprechenden Patienten erfolgte gemäß der Einteilung der Medikamente in die Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“, „Rifamycine“ und „Andere“ (siehe Tabelle 4-17). Die analysierte Teilpopulation umfasste alle Patienten, deren MDR zu Baseline aus den Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“ und „Rifamycine“ zusammengesetzt war. Patienten mit Medikamenten der Kategorie „Andere“ wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Eine Limitation dieser Herangehensweise ist der Einschluss einer geringen Anzahl von in Deutschland zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion nicht zugelassenen Wirkstoffe in den genannten Kategorien (Rifamycin: 1 (0,3 %), Erythromycin: 1 (0,3 %), Roxithromycin: 0, und die Kombinationspräparate Myrin Plus: 0, Rifinah: 3 (0,9 %), Rifater: 0)<sup>9</sup> [25]. Rifabutin ist Teil der vom G-BA getroffenen Wirkstoffauswahl, wurde jedoch bei 47 (14,0 %) Patienten in CONVERT außerhalb der in Deutschland geltenden Zulassung eingesetzt, da es in Deutschland nur zur Behandlung der MAC-Infektion bei HIV-positiven und AIDS-Patienten zugelassen ist. HIV-positive Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Da es sich jedoch um einen vergleichsweise geringen Anteil der mit diesen Medikamenten behandelten Studienpatienten handelt (< 16 %), wird nicht von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

<sup>9</sup> Die Angaben beschreiben die absolute Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Medikament als Teil von MDR und den jeweiligen prozentualen Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie (ITT-Population).

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren wurden für das vorliegende Dossier Subgruppenanalysen gemäß den Anforderungen der Modulvorlage durchgeführt. Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass die *post hoc* definierten Subgruppenanalysen einen explorativen Charakter tragen und daraus keine sichere Aussage oder ein Beleg für eine reale Effektmodifikation abgeleitet werden kann [51]. Aufgrund der hohen Anzahl an zusätzlichen Hypothesentests steigt durch Alphafehler-Kumulierung die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse erheblich. Die Subgruppenanalysen für dieses Dossier umfassen in der Gesamtsumme 111 Tests. Werden Ergebnisse zum Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  als signifikant gewertet ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ), ergibt sich dadurch  $1-(1-0,05)^{111} = 99,7\%$  als Wahrscheinlichkeit für einen falsch positiven Interaktionstest. Statistisch gesehen muss daher bei den 111 durchgeführten Tests mit 5 falsch positiven Ergebnissen gerechnet werden. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Auswahl an geeigneten potenziellen Effektmodifikatoren und eine Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse unter medizinisch-biologischen Gesichtspunkten erforderlich [51, 52]. Die Ergebnisse sollten zudem unter Berücksichtigung des Powerverlustes der Subgruppenanalyse, der Konsistenz einer Effektmodifikation über Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation interpretiert werden [51, 52].

Gemäß Studienprotokoll der CONVERT-Studie waren *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant. Im Rahmen der späteren Analyse für die EU-Zulassung wurde festgelegt, dass die Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit auch innerhalb der Regionen Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan und Ozeanien erfolgt.

## Untersuchte Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung wurden folgende Subgruppen analysiert:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien)

Die genannten Subgruppenanalysen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie CONVERT berechnet. Sofern nicht anders vermerkt, wurde die gleiche Methodik der entsprechenden Hauptanalysen der Gesamtpopulation verwendet. Für die ergänzend dargestellte einarmige Extensionsstudie INS-312 wurden keine der genannten Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jedoch zusätzlich zur Gesamtpopulation auch getrennt nach ALIS-naiven und ALIS-erfahrenen Patienten.

Die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren wird im Folgenden begründet.

### *Alter*

Die Erkrankung in der vorliegenden Indikation kommt durch die mit fortschreitendem Alter steigende Prävalenz chronischer Lungenerkrankungen gehäuft bei älteren Personen vor. In einschlägigen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen wird im Hinblick auf Krankheitseinteilung und Therapie nicht zwischen Altersgruppen unterschieden [12-14]. Für die Untersuchung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Alter der Patienten wurde daher als Trennpunkt das Alter von 65 Jahren (< 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) gewählt, welches in etwa sowohl dem durchschnittlichen als auch medianen Alter der in CONVERT eingeschlossenen Patienten entspricht.

### *Geschlecht*

Die Subgruppenauswertung bezüglich des möglichen Effektmodifikators Geschlecht erfolgte gemäß den Anforderungen der Modulvorlage für männliche bzw. weibliche Patienten.

### *Zentrums- und Ländereffekte*

Die CONVERT-Studie wurde weltweit an insgesamt 127 Zentren in 18 Ländern durchgeführt [25]. Eine Untersuchung der Effektmodifikation auf Zentrums- und Länderebene erscheint nicht sinnvoll, da aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum und Land keine valide Aussage aus einer solchen Analyse abgeleitet werden kann. Stattdessen wurden etwaige geographisch bedingte Effektmodifikationen für Regionen untersucht (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien).

### *Krankheitsschwere bzw. –stadium*

Es existiert gegenwärtig keine etablierte oder wissenschaftlich anerkannte Klassifikation bzw. Einteilung nach Krankheitsstadien für die vorliegende Erkrankung [13]. Dementsprechend erfolgte in CONVERT keine Charakterisierung der Patienten bzgl. dieser Merkmale. Eine

Untersuchung der Krankheitsschwere bzw. –stadium bezüglich einer Effektmodifikation ist daher nicht durchführbar.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>14</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

---

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>15, 16, 17</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>15</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>16</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>17</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TR02-112	ja	ja	abgeschlossen	12-wöchige doppelblinde RCT-Phase 12-wöchige offene nicht-kontrollierte Phase 13-monatige Nachbeobachtungsphase  keine Datenschnitte <sup>1</sup>	RCT-Phase: ALIS 590 mg QD + MDR, Placebo QD + MDR nicht-kontrollierte Phase: ALIS 590 mg QD + MDR
CONVERT (INS-212)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 31 Monaten, davon 2,5-monatige Screening-Phase Bis zu 16-monatige offene randomisierte Behandlungsphase (1 Datenschnitt nach Monat 6) 12-monatige Nachbeobachtungsphase (1 Datenschnitt nach Monat 3 der Nachbeobachtungsphase)	ALIS 590 mg QD + MDR, MDR
<p>1: Es wurden keine Datenschnitte zur Auswertung der Wirksamkeit durchgeführt. Erhobene Daten zur Sicherheit wurden in regelmäßigen Treffen des <i>Data Monitoring Committee</i> ausgewertet. ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: antibiotische Kombinationstherapie (engl.: <i>multi-drug regimen</i>); QD: einmal täglich</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 entsprechen dem Stand vom 08.10.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TR02-112	Die Dauer der randomisierten kontrollierten Phase dieser Studie ist mit 12 Wochen zu kurz und erfüllt damit nicht das Einschlusskriterium E6 (siehe Tabelle 4-1).
ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

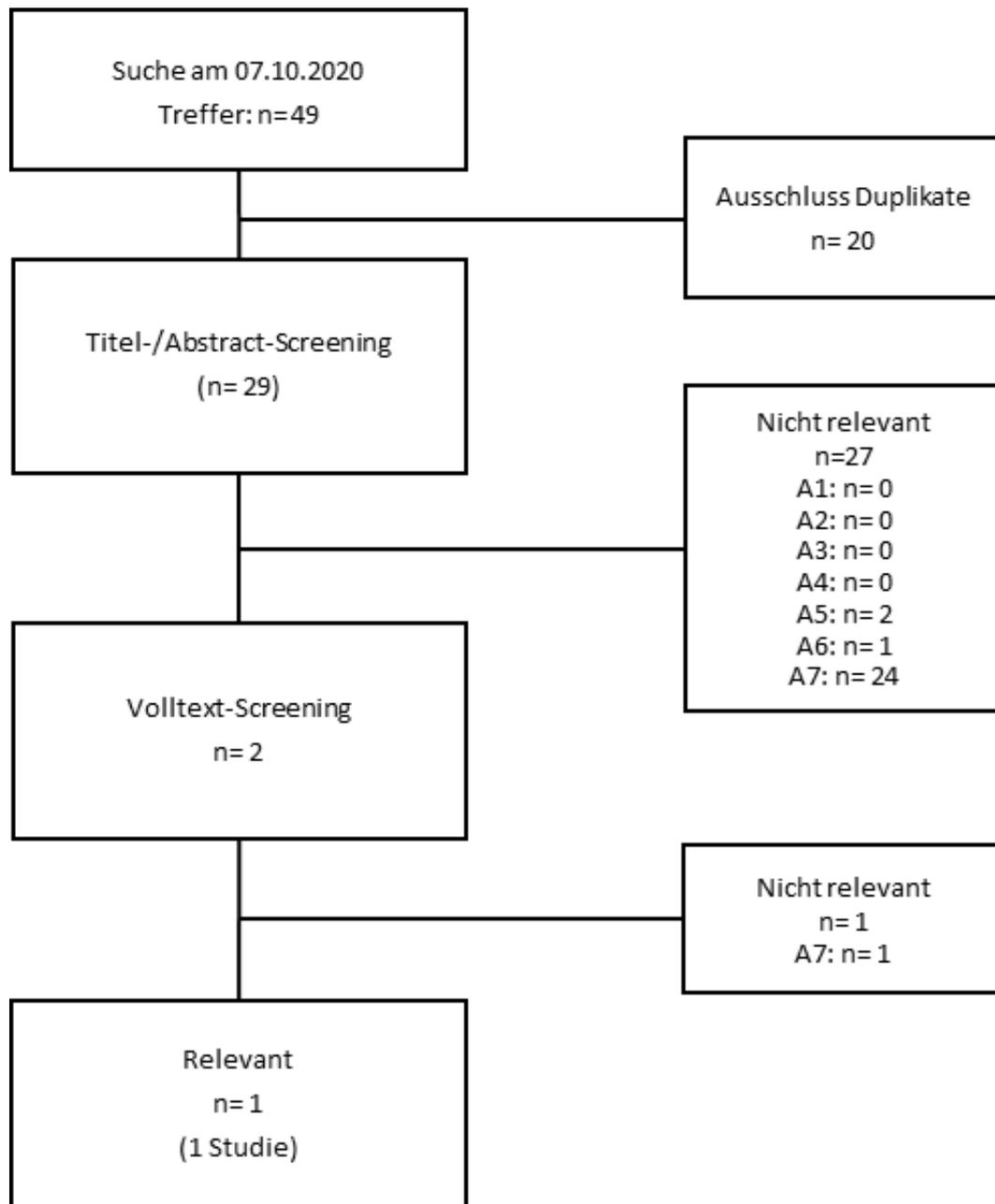


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich insgesamt 49 Treffer, die weiter gesichtet wurden. Nach Ausschluss von Duplikaten (20 Treffer ausgeschlossen), einem Title-/Abstract-Screening (27 Treffer ausgeschlossen) und anschließendem Volltextscreening (1 Treffer ausgeschlossen) wurde insgesamt 1 relevante Publikation (zur Studie CONVERT) identifiziert.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CONVERT (INS-212)	ClinicalTrials.gov: NCT02344004 [53]; EU-CTR: 2014-005010-31 [54] [55]; ICTRP: NCT02344004 [56]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 entsprechen dem Stand vom 07.10.2020.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 08.10.2020 durchgeführt.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
CONVERT (INS-212)	ja	ja	nein	ja [25]	ja [53-56]	ja [57]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert wird, werden ergänzend zur Studie CONVERT auch Ergebnisse der zulassungsrelevanten einarmigen Extensionsstudie INS-312 dargestellt. Die Darstellung der Extensionsstudie INS-312 erfolgt auf Grundlage der Angaben aus dem finalen Studienbericht (Amendment 1, vom 18. November 2019) nach Abschluss der Studie [58].

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CONVERT (INS-212)	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion mit Nachweis einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung, nach einer Behandlung mit einem MDR (aus mindestens 2 Antibiotika) für eine Mindestdauer von 6 aufeinander folgenden Monaten, die entweder noch andauerte oder nicht mehr als 12 Monate vor dem Screening gestoppt worden war.	ALIS + MDR-Gruppe (N= 224, wovon 1 Patient keine Behandlung erhielt): ALIS 590 mg einmal täglich (QD) als Add-On Therapie zur antibiotischen Sockeltherapie ( <i>Multi-drug regimen</i> , MDR) MDR-Gruppe (N = 112): MDR	Screening-Phase: 2,5 Monate Behandlungsphase: bis zu 16 Monaten Nachbeobachtungsphase: 12 Monate 1. Datenschnitt mit endpunktspezifischen Auswertungen zu Monat 6: 07,07,2017 (prädefiniert, für FDA-Zulassung) 2. Datenschnitt zu Monat 6 der Nachbeobachtungsphase: 25,10,2018 (Anforderung für EU-Zulassung) finale Auswertung aller Endpunkte und Sicherheitsdaten nach Studienabschluss: 03.04.2019	Insgesamt 127 Studienzentren in 18 Ländern weltweit: Deutschland, Österreich, Frankreich, Niederlande, Italien, Spanien, Schweden, Polen, Israel, Großbritannien, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Japan, Thailand, Taiwan, Korea 05,03,2015 – 03,04,2019	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: - ursprüngliche Analyse (gemäß Studienprotokoll und FDA-SAP): kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 - spätere Analyse (gemäß EU-SAP): dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung; weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamt mortalität, 6-Minuten-Gehstrecke, BMI, Erregerfreiheit, Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion, SGRQ, EQ-5D-3L VAS, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>INS-312</p>	<p>Extensionsstudie, offen, nicht-kontrolliert</p>	<p>Patienten, die zuvor an der CONVERT-Studie teilgenommen und auf die Therapie in CONVERT nicht angesprochen haben, d.h. keine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten, oder nach erreichter kultureller Sputumkonversion einen positiven MAC-Erregernachweis bis Monat 6 hatten, was bis zur geplanten Monat 8-Visite bestätigt sein musste.</p>	<p>ALIS + MDR (N=163): ALIS 590 mg einmal täglich (QD) als Add-On-Therapie zur antibiotischen Sockeltherapie (<i>Multi-drug regimen</i>, MDR)</p>	<p>Keine Screeningphase                  Behandlungsphase: 12 Monate                  Nachbeobachtungsphase: 1 Monat                  1 Datenschnitt mit endpunktspezifischen Auswertungen zu Monat 6 (prädefiniert) und finale Auswertung nach Studienende (17.10.2018)</p>	<p>Insgesamt 77 Studienzentren in 16 Ländern weltweit: USA, Kanada, Japan, Korea, Thailand, Großbritannien, Italien, Frankreich, Polen, Israel, Deutschland, Österreich, Spanien, Niederlande, Australien, Neuseeland.                  05.02.2016 – 17.10.2018</p>	<p>Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS 590 mg QD                  weitere patientenrelevante Endpunkte: kulturelle Sputumkonversion, 6-Minuten-Gehstrecke, SGRQ, EQ-5D-3L VAS</p>
<p>Einige der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in CONVERT und INS-312 wurden als explorative Zielkriterien erhoben, werden jedoch zur Vollständigkeit aufgeführt.</p> <p>Als kulturelle Sputumkonversion galten 3 aufeinander folgende monatliche MAC-negative Sputumkulturen.</p> <p>Ein positiver MAC-Erregernachweis wurde definiert als MAC-positive Ergebnisse aus 1 Sputumkultur auf Agar oder mind. 2 aufeinanderfolgenden flüssigen Sputumkulturen, jeweils nach erreichter kultureller Sputumkonversion</p> <p>Eine Screeningphase in INS-312 fand nicht statt, da teilnahmeberechtigte Patienten aus CONVERT zu Monat 8 direkt in die INS-312 wechseln konnten, nachdem sie eine schriftliche Einwilligungserklärung für Teilnahme an INS-312 abgaben. Für diese Patienten fiel die EOT-Visite in CONVERT mit der Baseline-Visite in INS-312 zusammen.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; QD: täglich; FDA: <i>U.S. Food and Drug Agency</i>; EMA: <i>European Medicines Agency</i>; EU: Europäische Union; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest ; BMI: Body-Mass-Index; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; EQ-5D-3L: EuroQol-5D-3L; VAS: Visuelle Analogskala; EOT: <i>End of Treatment</i></p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ALIS + MDR	MDR	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CONVERT (INS-212)	ALIS 590 mg einmal täglich (QD) als Add-On Therapie zur MDR ALIS wurde mit einem eFlow-Vernebler inhaliert	MDR Die Art und Häufigkeit der Einnahme waren durch die Studie nicht vorgegeben.	Patienten setzten in der Studie ihre antibiotische Sockeltherapie (MDR) bis zur EOT-Visite fort. MDR musste aus mindestens 2 Antibiotika und gemäß Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinie oder einschlägiger regionaler Leitlinien zusammengesetzt sein und sollte während der Behandlungsphase nicht verändert werden, außer bei Sicherheitsbedenken oder Notwendigkeit einer Rescue-Medikation.  In der Nachbeobachtungsphase wurde keine Behandlung gegen MAC-Erreger verabreicht.
INS-312	ALIS 590 mg einmal täglich (QD) als Add-On Therapie zur MDR ALIS wurde mit einem eFlow-Vernebler inhaliert. Die Art und Häufigkeit der Einnahme von MDR waren durch die Studie nicht vorgegeben.	Nicht zutreffend	Alle Patienten erhielten ALIS und setzten in der Studie ihre antibiotische Sockeltherapie (MDR) aus CONVERT fort. MDR musste aus mindestens 2 Antibiotika und gemäß Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinie oder einschlägiger regionaler Leitlinien zusammengesetzt sein. Änderungen der Zusammensetzung von MDR sollten im Ermessen des Prüfarztes liegen. In der Nachbeobachtungsphase wurde ALIS abgesetzt und die MDR-Behandlung fortgeführt.
<p>In CONVERT galten Behandlungen mit intravenösem (i.v.) Amikacin (oder inhaliertes i.v.-Amikacin-Lösung) und andere Aminoglykoside mit Aktivität gegen MAC-Erreger, wie z.B. Streptomycin oder Kanamycin, als Rescue-Medikation. Patienten, die Rescue-Medikation bekamen, haben daraufhin die Studie verlassen.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: antibiotische Sockeltherapie (engl.: <i>multi-drug regimen</i>); QD: einmal täglich; ATS: <i>American Thoracic Society</i>; IDSA: <i>Infectious Diseases Society of America</i>; MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex</p>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – CONVERT

Studie CONVERT – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (ITT-Population)			
Merkmal	ALIS + MDR	MDR	Gesamt
Ausprägung/Parameter	(N= 224)	(N= 112)	(N= 336)
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			

<b>Studie CONVERT – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (ITT-Population)</b>			
<b>Merkmal Ausprägung/Parameter</b>	<b>ALIS + MDR (N= 224)</b>	<b>MDR (N= 112)</b>	<b>Gesamt (N= 336)</b>
n	224	112	336
Mittelwert (SD)	64,6 (9,59)	64,9 (10,16)	64,7 (9,77)
Median	65,0	66,0	66,0
Minimum; Maximum	40; 87	32; 85	32; 87
<b>Geschlecht w/m (%)</b>			
Männlich	59 (26,3 %)	44 (39,3 %)	103 (30,7 %)
Weiblich	165 (73,7 %)	68 (60,7 %)	233 (69,3 %)
<b>Geografische Region</b>			
Nordamerika	104 (46,4 %)	55 (49,1 %)	159 (47,3 %)
Europa	48 (21,4 %)	28 (25,0 %)	76 (22,6 %)
Japan	34 (15,2 %)	14 (12,5 %)	48 (14,3 %)
Asien (exkl. Japan)	14 (6,3 %)	6 (5,4 %)	20 (6,0 %)
Ozeanien	24 (10,7 %)	9 (8,0 %)	33 (9,8 %)
<b>Ethnizität</b>			
Hispano oder Latino	10 (4,5 %)	5 (4,5 %)	15 (4,5 %)
Nicht Hispano oder Latino	211 (94,2 %)	102 (91,1 %)	313 (93,2 %)
Nicht dokumentiert	0	4 (3,6 %)	4 (1,2 %)
Unbekannt	3 (1,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,2 %)
<b>Bevölkerungsgruppe</b>			
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Asiatisch: Japaner	35 (15,6 %)	15 (13,4 %)	50 (14,9 %)
Asiatisch: Andere	23 (10,3 %)	10 (8,9 %)	33 (9,8 %)
Schwarz	3 (1,3 %)	3 (2,7 %)	6 (1,8 %)
Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Weiß	158 (70,5 %)	77 (68,8 %)	235 (69,9 %)
Gemischt	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Nicht dokumentiert	3 (1,3 %)	6 (5,4 %)	9 (2,7 %)
<b>Baseline-Charakteristika</b>			
<b>MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme</b>			
Unter Behandlung	201 (89,7 %)	101 (90,2 %)	302 (89,9 %)
Behandlung seit mindestens 3 Monaten abgesetzt <sup>a</sup>	23 (10,3 %)	11 (9,8 %)	34 (10,1 %)
<b>Raucher-Status</b>			

<b>Studie CONVERT – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (ITT-Population)</b>			
<b>Merkmal</b>	<b>ALIS + MDR</b>	<b>MDR</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ausprägung/Parameter</b>	<b>(N= 224)</b>	<b>(N= 112)</b>	<b>(N= 336)</b>
Gegenwärtig Raucher	26 (11,6 %)	10 (8,9 %)	36 (10,7 %)
Gegenwärtig kein Raucher	198 (88,4 %)	102 (91,1 %)	300 (89,3 %)
<b>Vortherapie mit inhaliertem intravenösen (i.v.) Amikacin</b>			
Nein	200 (89,3 %)	97 (86,6 %)	297 (88,4 %)
Ja	24 (10,7 %)	15 (13,4 %)	39 (11,6 %)
<b>Zusammensetzung der MDR zu Baseline</b>			
<b>Anzahl Antibiotika in MDR</b>			
0	3 (1,3 %)	3 (2,7 %)	6 (1,8 %)
1	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
2	41 (18,3 %)	14 (12,5 %)	55 (16,4 %)
3	146 (65,2 %)	84 (75,0 %)	230 (68,5 %)
4+	33 (14,7 %)	11 (9,8 %)	44 (13,1 %)
<b>Wirkstoffklassen in MDR</b>			
Ethambutol	183 (81,7 %)	85 (75,9 %)	268 (79,8 %)
Makrolide	206 (92,0 %)	101 (90,2 %)	307 (91,4 %)
Rifamycin	190 (84,8 %)	94 (83,9 %)	284 (84,5 %)
Andere	67 (29,9 %)	39 (34,8 %)	106 (31,5 %)
<b>Kombinationen der Wirkstoffklassen in MDR</b>			
Ethambutol/Makrolide/Rifamycin/Andere	29 (12,9 %)	8 (7,1 %)	37 (11,0 %)
Ethambutol/Makrolide/Rifamycin	122 (54,5 %)	61 (54,5 %)	183 (54,5 %)
Ethambutol/Makrolide/Andere	6 (2,7 %)	6 (5,4 %)	12 (3,6 %)
Ethambutol/Makrolide	13 (5,8 %)	3 (2,7 %)	16 (4,8 %)
Ethambutol/Rifamycin/Andere	7 (3,1 %)	6 (5,4 %)	13 (3,9 %)
Ethambutol/Rifamycin	5 (2,2 %)	1 (0,9 %)	6 (1,8 %)
Ethambutol/Andere	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Makrolide/Rifamycin/Andere	13 (5,8 %)	12 (10,7 %)	25 (7,4 %)
Makrolide/Rifamycin	13 (5,8 %)	5 (4,5 %)	18 (5,4 %)
Makrolide/Andere	9 (4,0 %)	6 (5,4 %)	15 (4,5 %)
Rifamycin/Andere	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	2 (0,6 %)
Andere	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)

<b>Studie CONVERT – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (ITT-Population)</b>			
<b>Merkmal</b>	<b>ALIS + MDR</b>	<b>MDR</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ausprägung/Parameter</b>	<b>(N= 224)</b>	<b>(N= 112)</b>	<b>(N= 336)</b>
Morbiditätsparameter			
Dauer der pulmonalen MAC-Infektion (Jahre)			
n	218	108	326
Mittelwert (SD)	6,3 (5,50)	4,6 (3,84)	5,7 (5,07)
Median	4,6	3,2	4,0
Minimum; Maximum	0,8; 32,4	0,8; 20,4	0,8; 32,4
a: Gemäß den Einschlusskriterien in CONVERT konnten auch Patienten teilnehmen, die ihre Behandlung für mindestens 6 Monate fortgeführt, aber zum Zeitpunkt des Screenings bereits abgesetzt hatten, jedoch für nicht länger als 12 Monate.			
ITT: <i>Intent to treat</i> ; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-12: Häufigste Begleitmedikationen zu Baseline – CONVERT

<b>Studie CONVERT – Häufigste Begleitmedikationen zu Baseline<sup>a</sup> (ITT-Population)</b>			
<b>ATC-Code (4.Ebene)</b>	<b>ALIS + MDR</b>	<b>MDR</b>	<b>Gesamt</b>
<b>PT</b>	<b>(N= 224)</b>	<b>(N= 112)</b>	<b>(N= 336)</b>
Patienten mit mindestens 1 berichteter Begleitmedikation	223 (99,6 %)	111 (99,1 %)	334 (99,4 %)
Makrolide	209 (93,3 %)	102 (91,1 %)	311 (92,6 %)
Azithromycin	129 (57,6 %)	60 (53,6 %)	189 (56,3 %)
Clarithromycin	88 (39,3 %)	43 (38,4 %)	131 (39,0 %)
Antibiotika	193 (86,2 %)	96 (85,7 %)	289 (86,0 %)
Rifampicin	166 (74,1 %)	83 (74,1 %)	249 (74,1 %)
Rifabutin	33 (14,7 %)	14 (12,5 %)	47 (14,0 %)
Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	186 (83,0 %)	86 (76,8 %)	272 (81,0 %)
Ethambutol	167 (74,6 %)	75 (67,0 %)	242 (72,0 %)
Ethambutoldihydrochlorid	19 (8,5 %)	12 (10,7 %)	31 (9,2 %)
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	115 (51,3 %)	44 (39,3 %)	159 (47,3 %)
Salbutamol	83 (37,1 %)	27 (24,1 %)	110 (32,7 %)
Protonenpumpenhemmer	68 (30,4 %)	37 (33,0 %)	105 (31,3 %)
Omeprazol	29 (12,9 %)	16 (14,3 %)	45 (13,4 %)
Fluorchinolone	61 (27,2 %)	40 (35,7 %)	101 (30,1 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Levofloxacin	18 (8,0 %)	19 (17,0 %)	37 (11,0 %)
Moxifloxacin	14 (6,3 %)	13 (11,6 %)	27 (8,0 %)
Glucocorticoide	60 (26,8 %)	23 (20,5 %)	83 (24,7 %)
Prednison	31 (13,8 %)	8 (7,1 %)	39 (11,6 %)
Vitamin D und Analoga	55 (24,6 %)	32 (28,6 %)	87 (25,9 %)
Colecalciferol	29 (12,9 %)	15 (13,4 %)	44 (13,1 %)
Vitamin D NOS ( <i>naturally occurring standards</i> )	22 (9,8 %)	13 (11,6 %)	35 (10,4 %)
Anilide	53 (23,7 %)	25 (22,3 %)	78 (23,2 %)
Paracetamol	47 (21,0 %)	22 (19,6 %)	69 (20,5 %)
Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika	51 (22,8 %)	29 (25,9 %)	80 (23,8 %)
Formoterol und Budesonid	24 (10,7 %)	14 (12,5 %)	38 (11,3 %)
Anticholinergika	51 (22,8 %)	26 (23,2 %)	77 (22,9 %)
Tiotropiumbromid	29 (12,9 %)	11 (9,8 %)	40 (11,9 %)
Mukolytika	50 (22,3 %)	21 (18,8 %)	71 (21,1 %)
Natriumchlorid	30 (13,4 %)	11 (9,8 %)	41 (12,2 %)
Benzodiazepin-Derivate	45 (20,1 %)	12 (10,7 %)	57 (17,0 %)
Propionsäure-Derivate	41 (18,3 %)	16 (14,3 %)	57 (17,0 %)
Ibuprofen	25 (11,2 %)	11 (9,8 %)	36 (10,7 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	36 (16,1 %)	20 (17,9 %)	56 (16,7 %)
Acetylsalicylsäure	36 (16,1 %)	18 (16,1 %)	54 (16,1 %)
Mikrobielle Antidiarrhoika	35 (15,6 %)	16 (14,3 %)	51 (15,2 %)
Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika	30 (13,4 %)	14 (12,5 %)	44 (13,1 %)
Mittel zur Behandlung der Lepra	30 (13,4 %)	19 (17,0 %)	49 (14,6 %)
Clofazimin	30 (13,4 %)	19 (17,0 %)	49 (14,6 %)
Multivitamine, rein	26 (11,6 %)	18 (16,1 %)	44 (13,1 %)
Vitamine NOS ( <i>naturally occurring standards</i> )	25 (11,2 %)	18 (16,1 %)	43 (12,8 %)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	29 (12,9 %)	14 (12,5 %)	43 (12,8 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amoxicillin und Clavulansäure	16 (7,1 %)	12 (10,7 %)	28 (8,3 %)
Schilddrüsenhormone	27 (12,1 %)	16 (14,3 %)	43 (12,8 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	25 (11,2 %)	17 (15,2 %)	42 (12,5 %)
Calcium	26 (11,6 %)	11 (9,8 %)	37 (11,0 %)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	24 (10,7 %)	13 (11,6 %)	37 (11,0 %)
Andere Antidepressiva	20 (8,9 %)	15 (13,4 %)	35 (10,4 %)
Natürliche Opium-Alkaloide	27 (12,1 %)	7 (6,3 %)	34 (10,1 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	18 (8,0 %)	16 (14,3 %)	34 (10,1 %)
Influenza-Impfstoffe	24 (10,7 %)	10 (8,9 %)	34 (10,1 %)
Corticosteroide	22 (9,8 %)	12 (10,7 %)	34 (10,1 %)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin <sup>b</sup>	26 (11,6 %)	7 (6,3 %)	33 (9,8 %)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	17 (7,6 %)	13 (11,6 %)	30 (8,9 %)

a: bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen  
b: freie Übersetzung von *unspecified herbal and traditional medicine*  
ITT: *Intent to treat*; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; PT: *Preferred Term* nach MedDRA

Tabelle 4-13: Häufigste Begleiterkrankungen zu Baseline – CONVERT

Studie CONVERT – Häufigste Vorerkrankungen zu Baseline <sup>a</sup> (Safety-Population)			
SOC PT	ALIS + MDR (N= 223)	MDR (N= 112)	Gesamt (N= 335)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	223 (100 %)	112 (100 %)	335 (100 %)
Mycobacterium avium Komplex-Infektion	221 (99,1 %)	112 (100 %)	333 (99,4 %)
Pneumonie	25 (11,2 %)	17 (15,2 %)	42 (12,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	221 (99,1 %)	112 (100 %)	333 (99,4 %)
Bronchiectase	169 (75,8 %)	82 (73,2 %)	251 (74,9 %)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	50 (22,4 %)	37 (33,0 %)	87 (26,0 %)
Husten	28 (12,6 %)	22 (19,6 %)	50 (14,9 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hämoptoe	28 (12,6 %)	15 (13,4 %)	43 (12,8 %)
pulmonale Kavernenbildung	27 (12,1 %)	19 (17,0 %)	46 (13,7 %)
allergische Rhinitis	24 (10,8 %)	9 (8,0 %)	33 (9,9 %)
Asthma	22 (9,9 %)	14 (12,5 %)	36 (10,7 %)
Dyspnoe	18 (8,1 %)	15 (13,4 %)	33 (9,9 %)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	117 (52,5 %)	64 (57,1 %)	181 (54,0 %)
Hysterektomie	33 (14,8 %)	9 (8,0 %)	42 (12,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	112 (50,2 %)	61 (54,5 %)	173 (51,6 %)
gastroösophageale Refluxerkrankung	55 (24,7 %)	33 (29,5 %)	88 (26,3 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	115 (51,6 %)	55 (49,1 %)	170 (50,7 %)
Osteoporose	29 (13,0 %)	19 (17,0 %)	48 (14,3 %)
Rückenschmerzen	26 (11,7 %)	14 (12,5 %)	40 (11,9 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	92 (41,3 %)	52 (46,4 %)	144 (43,0 %)
Taubheit	24 (10,8 %)	9 (8,0 %)	33 (9,9 %)
Tinnitus	24 (10,8 %)	13 (11,6 %)	37 (11,0 %)
Schallempfindungs- schwerhörigkeit	13 (5,8 %)	12 (10,7 %)	25 (7,5 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	76 (34,1 %)	48 (42,9 %)	124 (37,0 %)
Hyperlipidämie	21 (9,4 %)	14 (12,5 %)	35 (10,4 %)
Psychiatrische Erkrankungen	78 (35,0 %)	40 (35,7 %)	118 (35,2 %)
Schlaflosigkeit	33 (14,8 %)	17 (15,2 %)	50 (14,9 %)
Depression	28 (12,6 %)	21 (18,8 %)	49 (14,6 %)
Angst	23 (10,3 %)	9 (8,0 %)	32 (9,6 %)
Erkrankungen des Nervensystems	73 (32,7 %)	43 (38,4 %)	116 (34,6 %)
Kopfschmerz	13 (5,8 %)	14 (12,5 %)	27 (8,1 %)
Soziale Umstände	75 (33,6 %)	37 (33,0 %)	112 (33,4 %)
Postmenopause	43 (19,3 %)	19 (17,0 %)	62 (18,5 %)
Tabakkonsument	26 (11,7 %)	13 (11,6 %)	39 (11,6 %)
Gefässerkrankungen	64 (28,7 %)	41 (36,6 %)	105 (31,3 %)
Hypertonie	50 (22,4 %)	29 (25,9 %)	79 (23,6 %)
Augenerkrankungen	58 (26,0 %)	29 (25,9 %)	87 (26,0 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Katarakt	30 (13,5 %)	15 (13,4 %)	45 (13,4 %)
Herzerkrankungen	55 (24,7 %)	27 (24,1 %)	82 (24,5 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (23,3 %)	30 (26,8 %)	82 (24,5 %)
Untersuchungen	45 (20,2 %)	35 (31,3 %)	80 (23,9 %)
Erkrankungen des Immunsystems	43 (19,3 %)	36 (32,1 %)	79 (23,6 %)
Jahreszeitbedingte Allergie	20 (9,0 %)	19 (17,0 %)	39 (11,6 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	51 (22,9 %)	23 (20,5 %)	74 (22,1 %)
Endokrine Erkrankungen	38 (17,0 %)	18 (16,1 %)	56 (16,7 %)
Hypothyreose	28 (12,6 %)	13 (11,6 %)	41 (12,2 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (13,5 %)	21 (18,8 %)	51 (15,2 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (10,8 %)	17 (15,2 %)	41 (12,2 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (9,9 %)	16 (14,3 %)	38 (11,3 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24 (10,8 %)	14 (12,5 %)	38 (11,3 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (9,9 %)	13 (11,6 %)	35 (10,4 %)
a: bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – Extensionsstudie INS-312

<b>Studie INS-312 – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (Safety-Population)</b>			
<b>Merkmal Ausprägung/Parameter</b>	<b>Vortherapie mit ALIS + MDR (N= 73)</b>	<b>Vortherapie mit MDR (N= 90)</b>	<b>Gesamt (N= 163)</b>
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			

<b>Studie INS-312 – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (Safety-Population)</b>			
<b>Merkmal Ausprägung/Parameter</b>	<b>Vortherapie mit ALIS + MDR (N= 73)</b>	<b>Vortherapie mit MDR (N= 90)</b>	<b>Gesamt (N= 163)</b>
n	73	90	163
Mittelwert (SD)	64,9 (9,12)	64,8 (10,33)	64,8 (9,78)
Median	64,0	67,0	65,0
Minimum; Maximum	41; 86	33; 83	33; 86
<b>Geschlecht w/m (%)</b>			
Männlich	22 (30,1 %)	36 (40,0 %)	58 (35,6 %)
Weiblich	51 (69,9 %)	54 (60,0 %)	105 (64,4 %)
<b>Geografische Region</b>			
Nordamerika	31 (42,5 %)	46 (51,1 %)	77 (47,2 %)
Europa	13 (17,8 %)	21 (23,3 %)	34 (20,9 %)
Japan	17 (23,3 %)	13 (14,4 %)	30 (18,4 %)
Asien (exkl. Japan)	6 (8,2 %)	3 (3,3 %)	9 (5,5 %)
Ozeanien	6 (8,2 %)	7 (7,8 %)	13 (8,0 %)
<b>Ethnizität</b>			
Hispano oder Latino	6 (8,2 %)	4 (4,4 %)	10 (6,1 %)
Nicht Hispano oder Latino	66 (90,4 %)	82 (91,1 %)	148 (90,8 %)
Nicht dokumentiert	0	4 (4,4 %)	4 (2,5 %)
Unbekannt	1 (1,4 %)	0	1 (0,6 %)
<b>Bevölkerungsgruppe</b>			
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0	0
Asiatisch: Japaner	17 (23,3 %)	14 (15,6 %)	31 (19,0 %)
Asiatisch: Andere	11 (15,1 %)	8 (8,9 %)	19 (11,7 %)
Schwarz	2 (2,7 %)	3 (3,3 %)	5 (3,1 %)
Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln	0	0	0
Weiß	41 (56,2 %)	60 (66,7 %)	101 (62,0 %)
Gemischt	1 (1,4 %)	0	1 (0,6 %)
Nicht dokumentiert	1 (1,4 %)	5 (5,6 %)	6 (3,7 %)
<b>Baseline-Charakteristika</b>			
<b>Raucher-Status (einschließlich E-Zigaretten)</b>			
Gegenwärtig Raucher	9 (12,3 %)	8 (8,9 %)	17 (10,4 %)
Gegenwärtig kein Raucher	64 (87,7 %)	82 (91,1 %)	146 (89,6 %)
Vortherapie mit inhaliertem intravenösem (i.v.) Amikacin			

<b>Studie INS-312 – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (Safety-Population)</b>			
<b>Merkmal Ausprägung/Parameter</b>	<b>Vortherapie mit ALIS + MDR (N= 73)</b>	<b>Vortherapie mit MDR (N= 90)</b>	<b>Gesamt (N= 163)</b>
Nein	7 (9,6 %)	12 (13,3 %)	19 (11,7 %)
Ja	66 (90,4 %)	78 (86,7 %)	144 (88,3 %)
<b>Zusammensetzung der MDR zu Baseline</b>			
<b>Anzahl Antibiotika in MDR</b>			
2	14 (19,2 %)	15 (16,7 %)	29 (17,8 %)
3	52 (71,2 %)	67 (74,4 %)	119 (73,0 %)
4+	7 (9,6 %)	8 (8,9 %)	15 (9,2 %)
<b>Wirkstoffklassen in MDR</b>			
Ethambutol	59 (80,8 %)	69 (76,7 %)	128 (78,5 %)
Makrolide	65 (89,0 %)	82 (91,1 %)	147 (90,2 %)
Rifamycin	61 (83,6 %)	75 (83,3 %)	136 (83,4 %)
Andere	24 (32,9 %)	36 (40,0 %)	60 (36,8 %)
<b>Kombinationen der Wirkstoffklassen in MDR</b>			
Ethambutol/Makrolide/Rifa- mycin/Andere	6 (8,2 %)	7 (7,8 %)	13 (8,0 %)
Ethambutol/Makrolide/Rifa- mycin	43 (58,9 %)	46 (51,1 %)	89 (54,6 %)
Ethambutol/Makrolide/Ande- re	1 (1,4 %)	5 (5,6 %)	6 (3,7 %)
Ethambutol/Makrolide	3 (4,1 %)	3 (3,3 %)	6 (3,7 %)
Ethambutol/Rifamycin/Ande- re	5 (6,8 %)	7 (7,8 %)	12 (7,4 %)
Ethambutol/Rifamycin	1 (1,4 %)	1 (1,1 %)	2 (1,2 %)
Makrolide/Rifamycin/Andere	3 (4,1 %)	10 (11,1 %)	13 (8,0 %)
Makrolide/Rifamycin	2 (2,7 %)	4 (4,4 %)	6 (3,7 %)
Makrolide/Andere	7 (9,6 %)	7 (7,8 %)	14 (8,6 %)
Rifamycin/Andere	1 (1,4 %)	0	1 (0,6 %)
Andere	1 (1,4 %)	0	1 (0,6 %)
<b>Morbiditätsparameter</b>			
<b>Dauer der pulmonalen MAC-Infektion (Jahre)</b>			
n	73	88	161
Mittelwert (SD)	7,6 (6,62)	5,2 (3,84)	6,3 (5,40)
Median	5,4	3,7	4,6

<b>Studie INS-312 – Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (Safety-Population)</b>			
<b>Merkmal Ausprägung/Parameter</b>	<b>Vortherapie mit ALIS + MDR (N= 73)</b>	<b>Vortherapie mit MDR (N= 90)</b>	<b>Gesamt (N= 163)</b>
Minimum; Maximum	0,8; 33,2	0,8; 19,6	0,8; 33,2
ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; SD: Standardabweichung; MAC: <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex			

Tabelle 4-15: Häufigste Begleitmedikationen zu Baseline – Extensionsstudie INS-312

<b>Extensionsstudie INS-312 – Häufigste Begleitmedikationen zu Baseline<sup>a</sup> (Safety-Population)</b>			
<b>ATC-Code (4.Ebene) PT</b>	<b>Vortherapie mit ALIS + MDR (N= 73)</b>	<b>Vortherapie mit MDR (N= 90)</b>	<b>Gesamt (N= 163)</b>
Patienten mit mindestens 1 berichteter Begleitmedikation	73 (100 %)	90 (100 %)	163 (100 %)
Makrolide	65 (89,0 %)	82 (91,1 %)	147 (90,2 %)
Azithromycin	39 (53,4 %)	47 (52,2 %)	86 (52,8 %)
Clarithromycin	29 (39,7 %)	35 (38,9 %)	64 (39,3 %)
Antibiotika	62 (84,9 %)	77 (85,6 %)	139 (85,3 %)
Rifampicin	52 (71,2 %)	68 (75,6 %)	120 (73,6 %)
Rifabutin	10 (13,7 %)	11 (12,2 %)	21 (12,9 %)
Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	62 (84,9 %)	71 (78,9 %)	133 (81,6 %)
Ethambutol	58 (79,5 %)	60 (66,7 %)	118 (72,4 %)
Ethambutoldihydrochlorid	6 (8,2 %)	11 (12,2 %)	17 (10,4 %)
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	32 (43,8 %)	48 (53,3 %)	80 (49,1 %)
Salbutamol	23 (31,5 %)	31 (34,4 %)	54 (33,1 %)
Salbutamolsulfat	3 (4,1 %)	11 (12,2 %)	14 (8,6 %)
Fluorchinolone	21 (28,8 %)	38 (42,2 %)	59 (36,2 %)
Levofloxacin	6 (8,2 %)	16 (17,8 %)	22 (13,5 %)
Protonenpumpenhemmer	25 (34,2 %)	31 (34,4 %)	56 (34,4 %)
Omeprazol	6 (8,2 %)	12 (13,3 %)	18 (11,0 %)
Glucocorticoide	16 (21,9 %)	31 (34,4 %)	47 (28,8 %)
Prednison	12 (16,4 %)	17 (18,9 %)	29 (17,8 %)
Vitamin D und Analoga	18 (24,7 %)	29 (32,2 %)	47 (28,8 %)
Colecalciferol	11 (15,1 %)	15 (16,7 %)	26 (16,0 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vitamin D NOS ( <i>naturally occurring standards</i> )	8 (11,0 %)	10 (11,1 %)	18 (11,0 %)
Anilide	20 (27,4 %)	21 (23,3 %)	41 (25,2 %)
Paracetamol	18 (24,7 %)	19 (21,1 %)	37 (22,7 %)
Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika	14 (19,2 %)	25 (27,8 %)	39 (23,9 %)
Formoterol und Budesonid	7 (9,6 %)	10 (11,1 %)	17 (10,4 %)
Mukolytika	14 (19,2 %)	25 (27,8 %)	39 (23,9 %)
Natriumchlorid	8 (11,0 %)	11 (12,2 %)	19 (11,7 %)
Mikrobielle Antidiarrhoika	19 (26,0 %)	19 (21,1 %)	38 (23,3 %)
Anticholinergika	16 (21,9 %)	18 (20,0 %)	34 (20,9 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	13 (17,8 %)	19 (21,1 %)	32 (19,6 %)
Acetylsalicylsäure	12 (16,4 %)	17 (18,9 %)	29 (17,8 %)
Mittel zur Behandlung der Lepra	15 (20,5 %)	14 (15,6 %)	29 (17,8 %)
Clofazimin	15 (20,5 %)	14 (15,6 %)	29 (17,8 %)
Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika	12 (16,4 %)	16 (17,8 %)	28 (17,2 %)
Benzodiazepin-Derivate	15 (20,5 %)	13 (14,4 %)	28 (17,2 %)
Propionsäure-Derivate	12 (16,4 %)	16 (17,8 %)	28 (17,2 %)
Ibuprofen	8 (11,0 %)	9 (10,0 %)	17 (10,4 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	8 (11,0 %)	18 (20,0 %)	26 (16,0 %)
Multivitamine, rein	9 (12,3 %)	17 (18,9 %)	26 (16,0 %)
Vitamine NOS ( <i>naturally occurring standards</i> )	9 (12,3 %)	17 (18,9 %)	26 (16,0 %)
Influenza-Impfstoffe	14 (19,2 %)	11 (12,2 %)	25 (15,3 %)
Influenza-Impfstoff	14 (19,2 %)	11 (12,2 %)	25 (15,3 %)
Natürliche Opium-Alkaloide	12 (16,4 %)	12 (13,3 %)	24 (14,7 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	11 (15,1 %)	11 (12,2 %)	22 (13,5 %)
Schilddrüsenhormone	11 (15,1 %)	11 (12,2 %)	22 (13,5 %)
Calcium	11 (15,1 %)	10 (11,1 %)	21 (12,9 %)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	11 (15,1 %)	10 (11,1 %)	21 (12,9 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Corticosteroide	8 (11,0 %)	12 (13,3 %)	20 (12,3 %)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	11 (15,1 %)	9 (10,0 %)	20 (12,3 %)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	7 (9,6 %)	12 (13,3 %)	19 (11,7 %)
Aminosäuren	12 (16,4 %)	6 (6,7 %)	18 (11,0 %)
Tranexamsäure	12 (16,4 %)	6 (6,7 %)	18 (11,0 %)
Andere Antidepressiva	5 (6,8 %)	13 (14,4 %)	18 (11,0 %)
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten	9 (12,3 %)	8 (8,9 %)	17 (10,4 %)
Vitamin B12 (Cyanocobalamin und Analoga)	10 (13,7 %)	7 (7,8 %)	17 (10,4 %)
a: bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen			
b: freie Übersetzung von <i>unspecified herbal and traditional medicine</i>			
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; PT: <i>Preferred Term</i>			

Tabelle 4-16: Häufigste Begleiterkrankungen zu Baseline – Extensionsstudie INS-312

Extensionsstudie INS-312 – Häufigste Vorerkrankungen zu Baseline <sup>a</sup> (Safety-Population)			
SOC PT	Vortherapie mit ALIS + MDR (N= 73)	Vortherapie mit MDR (N= 90)	Gesamt (N= 163)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73 (100 %)	90 (100 %)	163 (100 %)
Mycobacterium avium Komplex-Infektion	73 (100 %)	90 (100 %)	163 (100 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	73 (100 %)	89 (98,9 %)	162 (99,4 %)
Bronchiektase	51 (69,9 %)	65 (72,2 %)	116 (71,2 %)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	15 (20,5 %)	27 (30,0 %)	42 (25,8 %)
Husten	26 (35,6 %)	16 (17,8 %)	42 (25,8 %)
pulmonale Kavernenbildung	17 (23,3 %)	16 (17,8 %)	33 (20,2 %)
Dyspnoe	9 (12,3 %)	13 (14,4 %)	22 (13,5 %)
Asthma	5 (6,8 %)	10 (11,1 %)	15 (9,2 %)
Hämoptoe	9 (12,3 %)	6 (6,7 %)	15 (9,2 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

pulmonale Raumförderung	5 (6,8 %)	9 (10,0 %)	14 (8,6 %)
Dysphonie	13 (17,8 %)	0	13 (8,0 %)
Emphysem	4 (5,5 %)	9 (10,0 %)	13 (8,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	37 (50,7 %)	45 (50,0 %)	82 (50,3 %)
Osteoporose	9 (12,3 %)	15 (16,7 %)	24 (14,7 %)
Rückenschmerzen	8 (11,0 %)	10 (11,1 %)	18 (11,0 %)
Arthralgie	9 (12,3 %)	4 (4,4 %)	13 (8,0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	34 (46,6 %)	40 (44,4 %)	74 (45,4 %)
Taubheit	9 (12,3 %)	10 (11,1 %)	19 (11,7 %)
Hypakusis	7 (9,6 %)	11 (12,2 %)	18 (11,0 %)
Tinnitus	5 (6,8 %)	12 (13,3 %)	17 (10,4 %)
Schallempfindungsschwerhörigkeit	6 (8,2 %)	9 (10,0 %)	15 (9,2 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (49,3 %)	44 (48,9 %)	80 (49,1 %)
gastroösophageale Refluxerkrankung	16 (21,9 %)	28 (31,1 %)	44 (27,0 %)
Übelkeit	7 (9,6 %)	10 (11,1 %)	17 (10,4 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (35,6 %)	38 (42,2 %)	64 (39,3 %)
Appetit vermindert	6 (8,2 %)	9 (10,0 %)	15 (9,2 %)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (32,9 %)	32 (35,6 %)	56 (34,4 %)
Depression	10 (13,7 %)	18 (20,0 %)	28 (17,2 %)
Schlaflosigkeit	9 (12,3 %)	11 (12,2 %)	20 (12,3 %)
Angst	8 (11,0 %)	6 (6,7 %)	14 (8,6 %)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (27,4 %)	32 (35,6 %)	52 (31,9 %)
Kopfschmerz	5 (6,8 %)	12 (13,3 %)	17 (10,4 %)
Soziale Umstände	24 (32,9 %)	27 (30,0 %)	51 (31,3 %)
Postmenopause	18 (24,7 %)	16 (17,8 %)	34 (20,9 %)
Augenerkrankungen	24 (32,9 %)	21 (23,3 %)	45 (27,6 %)
Katarakt	11 (15,1 %)	10 (11,1 %)	21 (12,9 %)
Gefässerkrankungen	19 (26,0 %)	31 (34,4 %)	50 (30,7 %)
Hypertonie	16 (21,9 %)	26 (28,9 %)	42 (25,8 %)
Erkrankungen des Immunsystems	14 (19,2 %)	29 (32,2 %)	43 (26,4 %)

Jahreszeitbedingte Allergie	9 (12,3 %)	16 (17,8 %)	25 (15,3 %)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	4 (5,5 %)	9 (10,0 %)	13 (8,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (15,1 %)	21 (23,3 %)	32 (19,6 %)
Ermüdung	8 (11,0 %)	12 (13,3 %)	20 (12,3 %)
Endokrine Erkrankungen	11 (15,1 %)	17 (18,9 %)	28 (17,2 %)
Hypothyreose	11 (15,1 %)	11 (12,2 %)	22 (13,5 %)
a: Bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von ALIS beruht auf der Studie CONVERT. Ergänzend wird auch die Extensionsstudie INS-312 dargestellt, in die Patienten aus CONVERT zu Monat 8 wechseln konnten.

## **Interventionen**

### ***Studie CONVERT***

CONVERT ist eine offene, multizentrische randomisierte kontrollierte Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALIS 590 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die nach mindestens 6 aufeinanderfolgenden Monaten unter Therapie MAC-positive Sputumkulturen hatten. Da ALIS gemäß Zulassung als Teil einer antibiotischen Kombinationstherapie eingesetzt werden soll, wurde ALIS als Add-On zu MDR, einer patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie, verabreicht und mit MDR im Kontrollarm verglichen. Das offene

Studiendesign gilt als angemessen, weil die zusätzliche Verwendung eines Placebos in der Kontrollgruppe, wie beispielsweise leere Liposomen oder Kochsalzlösung, keine klare Beurteilung des Sicherheitsprofils von ALIS ermöglichen würde. Wie frühere klinische Studien mit ALIS zeigten, sind die häufigsten unter Behandlung mit ALIS auftretenden UEs respiratorisch und auf eine Reizung der Atemwege zurückzuführen [59]. Die Inhalation von leeren Liposomen in der Kontrollgruppe könnte möglicherweise zum Auftreten solcher respiratorischen Ereignisse führen und die Aussage zur Verträglichkeit von ALIS verzerren. Die Inhalation von Kochsalzlösung hat einen therapeutischen, u.a. schleimlösenden Effekt bei Atemwegserkrankungen [60] und könnte die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALIS ebenfalls einschränken. Außerdem unterscheidet sich Kochsalzlösung optisch von der milchig-trüben Liposomen-Dispersion, so dass eine Verblindung der Patienten nicht sichergestellt werden konnte [59].

#### *Umsetzung der zVT in der Studie CONVERT*

Der Studienkomparator MDR in CONVERT wurde als antibiotische Sockeltherapie auch in der Interventionsgruppe (ALIS + MDR-Gruppe) verabreicht. Gemäß Studienprotokoll musste MDR aus mindestens 2 antimykobakteriell wirksamen Antibiotika entsprechend den Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinie oder einschlägiger regionaler Leitlinien bzw. Therapieempfehlungen zusammengesetzt sein. Sie durfte während der Studie nicht verändert werden, außer bei Sicherheitsbedenken oder wenn eine Rescue-Medikation notwendig wurde [12, 25].

Um den patientenindividuellen Anforderungen der Therapie gerecht zu werden, wurde die Studie so konzipiert, dass die Vergleichstherapie aus verschiedenen Wirkstoffen bestehen konnte. Dadurch wurde sichergestellt, dass der patientenindividuelle Verlauf der Erkrankung, die Vortherapien, die Therapieverträglichkeiten sowie etwaige erworbene Resistenzen berücksichtigt werden konnten. Um diesen Kriterien Rechnung zu tragen und die dafür erforderliche ärztliche Entscheidungsfreiheit zu gewährleisten, wurde die Auswahl der in Frage kommenden Antibiotika möglichst offen gestaltet. Die Behandlung sollte sich jedoch aus den Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinien oder einschlägiger regionaler Leitlinien bzw. Therapieempfehlungen zusammensetzen, was dem derzeit bestverfügbaren Therapiestandard entspricht.

Die in der Studie CONVERT eingesetzte Vergleichstherapie entspricht damit der für ALIS bestimmten zVT, der patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie.

#### *Berücksichtigung weiterer Aspekte*

Im Rahmen des Beratungsgesprächs zu ALIS am 13.12.2019 wurde die Frage nach der zVT für ALIS für den Fall einer Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze nach § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V erörtert. Für diesen Fall bestimmte der G-BA eine „patientenindividuelle Kombinationstherapie unter Auswahl von Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifabutin und Rifampicin; unter Berücksichtigung der Vortherapie, von Komorbiditäten (HIV-Infektion/AIDS), des (lokalen) Resistenzprofils und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)“ als zVT [50].

Im Folgenden wird die Anwendbarkeit der eingeschränkten Therapieauswahl sowie weiterer genannter Aspekte der vom G-BA bestimmten zVT auf den Studienkomparator in CONVERT erläutert.

#### Einschränkung der Wirkstoffauswahl

In der vom G-BA bestimmten zVT wird die Auswahl an Wirkstoffen auf die zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin (bei AIDS-Patienten) eingegrenzt [4-8].

In CONVERT wurden die als Teil der antibiotischen Sockeltherapie (MDR) in Frage kommenden Wirkstoffe nicht explizit eingeschränkt. Vielmehr sollte sich die Wirkstoffwahl an aktuell gültigen Leitlinien und einschlägigen Therapieempfehlungen orientieren. In Hinblick auf die ohnehin sehr begrenzten bzw. fehlenden Therapieoptionen bei Patienten in der Indikation konnten auf diese Weise u.a. Unverträglichkeiten oder Resistenzen berücksichtigt werden. Der Einsatz eines relevanten Anteils an *off-label* eingesetzten Antibiotika spiegelt die reale Versorgung von Patienten in Deutschland wider [11].

In CONVERT wurde die Zusammensetzung der MDR bei eingeschlossenen Patienten zu Baseline dokumentiert und in die vier Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“, „Rifamycine“ bzw. „Andere“ eingeteilt (siehe Tabelle 4-17). Entsprechend waren Azithromycin, Clarithromycin in der Kategorie „Makrolide“, Ethambutol in der Kategorie „Ethambutol“ und Rifabutin und Rifampicin in der Kategorie „Rifamycine“ vertreten (siehe Tabelle 4-17). Alle Wirkstoffe, die sich nicht in diese 3 Kategorien einteilen ließen, wurden in die Kategorie „Andere“ eingeteilt. Bei der überwiegenden Mehrheit der in CONVERT eingeschlossenen Patienten war MDR ausschließlich aus den zugelassenen Wirkstoffen zusammengesetzt (siehe Tabelle 4-11, „Zusammensetzung der MDR zu Baseline“). Lediglich bei einem Teil der Patienten fanden auch andere Medikamente als Teil von MDR Anwendung (Anteil der Klasse „Andere“: ALIS + MDR: 67 (29,9 %), MDR: 39 (34,8 %), Gesamt: 106 (31,5 %) Tabelle 4-11)<sup>18</sup>.

---

<sup>18</sup> Die prozentualen Anteile beziehen sich auf den Anteil an der jeweiligen Behandlungsgruppe bzw. Gesamtpopulation (ITT-Population).

Tabelle 4-17: Kategorisierung der als Teil der antibiotischen Sockeltherapie erlaubten Medikamente in CONVERT

Klassifikation	Medikamente
Ethambutol	Ethambutol (als freie Base), Ethambutol-Dihydrochlorid, Myrin Plus <sup>a</sup>
Makrolide	Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin
Rifamycin	Rifampicin, Rifabutin, Rifamycin, Rifinah <sup>a</sup> , Rifater <sup>a</sup> , Myrin Plus <sup>a</sup>
Andere	Jegliche Arzneimittel als Teil der antibiotischen Sockeltherapie, die nicht in die oben genannten Kategorien fallen
<p>a: Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich um die zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzten Kombinationspräparate Myrin Plus (Ethambutol + Rifampicin), Rifinah (Rifampicin + Isoniazid) und Rifater (Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamid).</p> <p>Quellen: Statistischer Analyseplan (SAP) und finaler Studienbericht zu CONVERT [25]</p>	

Aus medizinischer Sicht ist die Einschränkung der Therapiemöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet auf zugelassene Wirkstoffe nicht vertretbar und entspricht auch nicht der Behandlungsrealität (siehe [11]).

Um dennoch zu veranschaulichen, dass der bei der Gesamtpopulation beobachtete Therapieeffekt von ALIS hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit auch unter der Einschränkung auf die vom G-BA ausgewählten Wirkstoffe als Teil von MDR reproduzieren lässt, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen *post hoc* durchgeführt, deren Ergebnisse die Ergebnisse der Gesamtpopulation stützen.

Damit wird die vom G-BA bestimmte zVT<sup>19</sup> in CONVERT als valide umgesetzt betrachtet.

#### Berücksichtigung der Vortherapie

Die eingeschlossenen Patienten waren zum Studienbeginn bereits auf eine patientenindividuell ausgewählte und nach Leitlinienempfehlungen zusammengestellte antibiotische Kombinationstherapie (MDR) eingestellt, die sie für den weiteren Verlauf der Studie fortführten. Da in der Indikation in der Regel zu Beginn der Therapie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgt und vor dem Hintergrund der mangelnden therapeutischen Alternativen, waren die Patienten zu Studienbeginn bereits auf die für sie verträglichste und wirksamste Therapieoption eingestellt. Damit wurde die Vortherapie der Patienten angemessen berücksichtigt.

#### Berücksichtigung von Komorbiditäten (HIV-Infektion/AIDS)

Das Vorliegen einer HIV-Infektion bzw. AIDS galt als ein Ausschlusskriterium in der Studie CONVERT, so dass dies bei der Therapiewahl nicht gesondert berücksichtigt werden musste.

<sup>19</sup> Gültig im Falle einer Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze

Durch die patientenindividuelle Therapiewahl wurden etwaige andere Komorbiditäten angemessen berücksichtigt.

#### Berücksichtigung der Erregersensibilität und des (lokalen) Resistenzprofils

Üblicherweise erfolgt im Rahmen der Diagnosestellung zunächst eine Speziesbestimmung, deren Ergebnis die Auswahl des empfohlenen Therapieregimes bestimmt. Vor Einleitung der Initialtherapie sollte nach Empfehlungen der BTS-Leitlinie eine Resistenzbestimmung des Erregers gegenüber Clarithromycin und Amikacin erfolgen [13]. Empfindlichkeitstestungen der MAC-Isolate gegenüber anderen Antibiotika haben keine Aussagekraft bezüglich eines Therapieansprechens und werden nicht empfohlen. Für die Empfindlichkeitsprüfung bei NTM-Erregern existieren in Deutschland derzeit keine Standardverfahren [14]. Gemäß Empfehlungen der BTS-Leitlinie sollte die Empfindlichkeitstestung nach Leitlinien des *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) durchgeführt und berichtet werden [13].

Da das Vorliegen von Amikacin-Resistenz (Minimale Hemmkonzentration, MHK > 64 µg/ml) im MAC-Isolat als ein Ausschlusskriterium der Studie CONVERT definiert war, wurden alle Patienten vor Studieneinschluss auf Amikacin-Empfindlichkeit getestet. Auch Clarithromycin-Resistenz wurde zu Baseline erhoben [57]. Die Empfindlichkeitsprüfung in CONVERT wurde routinemäßig entsprechend den Empfehlungen der CLSI-Leitlinien durchgeführt [13]. Durch die patientenindividuelle Therapiewahl konnten etwaige Resistenzen berücksichtigt werden.

Zusammenfassend wird die vom G-BA bestimmte zVT für ALIS in der Studie CONVERT als adäquat umgesetzt betrachtet.

#### ***Extensionsstudie INS-312***

In INS-312 erhielten alle Patienten die Intervention ALIS + MDR. Dies ermöglichte ALIS-vortherapierten Patienten aus CONVERT die ALIS-Therapie fortzusetzen (ALIS-erfahrene Patienten) und MDR-vortherapierten Patienten aus CONVERT eine ALIS-Therapie zu starten (ALIS-naive Patienten).

#### **Studienablauf**

##### ***Studie CONVERT***

Das Screening-Zeitfenster in der Studie CONVERT umfasste 10 Wochen, um genügend Zeit für Ergebnisse der Sputumkultur, der Empfindlichkeitstestung und der Durchführung der Screening-Untersuchungen zu gewährleisten und konnte bei Bedarf auf bis zu 14 Wochen verlängert werden. Beim Screening erfolgte eine Stratifizierung nach Raucher-Status (Raucher bzw. Nicht-Raucher) und vorherige MDR-Therapie (MDR-Therapie bzw. MDR-Therapie mindestens 3 Monate vorher abgesetzt<sup>20</sup>). Nach erfolgtem Screening wurden 336 in die Studie eingeschlossene Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen ALIS + MDR (N=224) bzw. MDR (N=112) randomisiert. Ein Patient im Verumarm hatte keine Baseline-

---

<sup>20</sup> Gemäß Einschlusskriterien der Studie CONVERT konnten Patienten teilnehmen, die bereits mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate mit MDR behandelt wurden und deren Behandlung zum Zeitpunkt des Screenings noch andauerte oder nicht länger als 12 Monate zurücklag.

Visite und wurde nach Ermessen des Studienarztes nicht mit der Studienmedikation behandelt, weil dem Patienten eine in der Studie untersagte Medikation (Makrolide) verabreicht wurde.

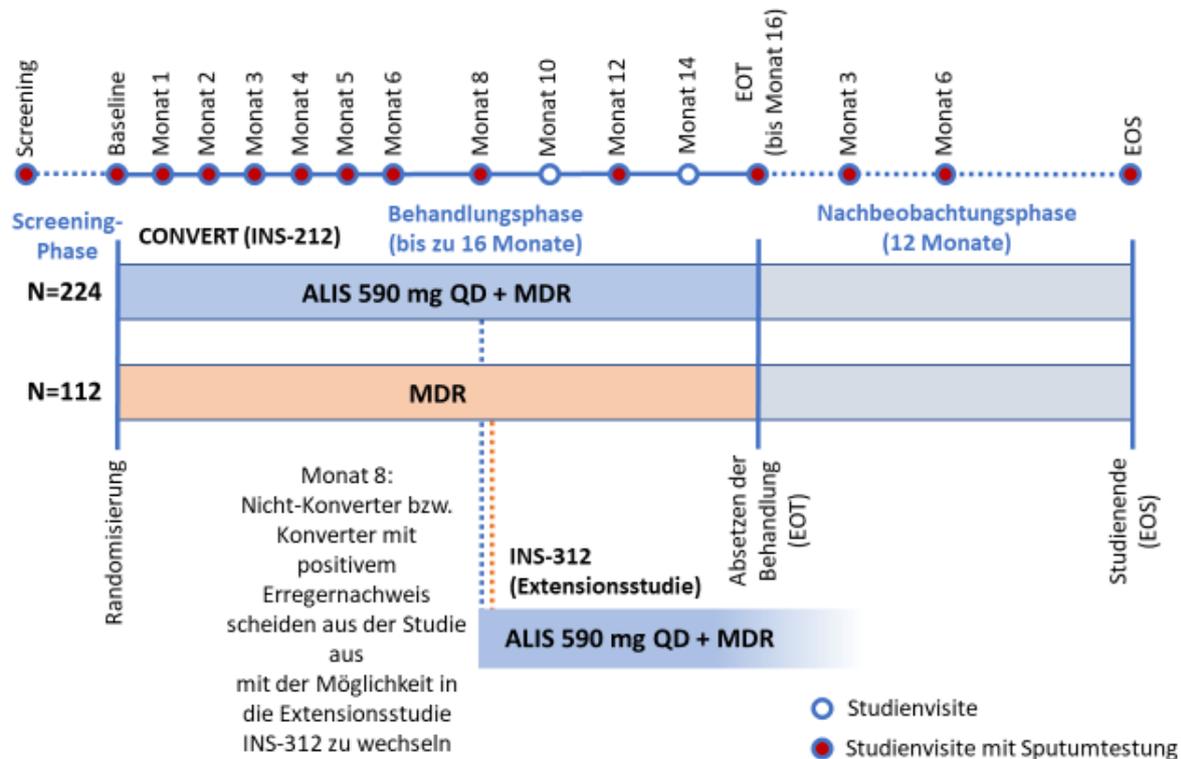


Abbildung 4-2: Studienablauf in CONVERT

EOT: End of Treatment; EOS: End of Study; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: Multi-drug regimen; QD: einmal täglich (Quelle: eigene Darstellung)

Zur Baseline-Visite (Tag 1) setzten alle Patienten in der Studie ihre MDR gegen MAC-Erreger fort, die aus mindestens 2 Antibiotika bestehen und gemäß Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinie oder einschlägiger Leitlinien zusammengesetzt sein sollte. Die Therapie sollte während der Behandlungsphase nicht verändert werden, außer bei Sicherheitsbedenken oder der Notwendigkeit einer Rescue-Medikation. Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe erhielten zusätzlich ALIS 590 mg, das sie einmal täglich durch Inhalation mit einem Vernebler eigenständig einnahmen. An den letzten 2 Tagen vor jeder Studienvisite wurde die ALIS-Therapie unterbrochen, um den Einfluss von ALIS auf das Wachstum der Erreger zu minimieren. Bei Auftreten von respiratorischen Ereignissen, beispielsweise Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx oder Husten während der Einnahme von ALIS, waren Unterbrechungen der ALIS-Behandlung nach Absprache mit dem Studienzentrum und dem Studienmonitor bis zum Abklingen der Symptome möglich. Da Erfahrungen aus früheren ALIS-Studien zeigten, dass die Häufigkeit solcher Ereignisse mit fortlaufender ALIS-Anwendung sinkt, wurde die Wiederaufnahme der ALIS-Behandlung nach dem Abklingen der Symptome empfohlen.

Während der Behandlungsphase hatten alle Patienten in der Studie monatliche Studienvisiten bis einschließlich Monat 6 sowie zu Monat 8, 10, 12, 14 (und potenziell 16)<sup>21</sup>. Vor jeder Visite, außer zu Monat 10 und 14, wurde zur Verlaufskontrolle Sputum für den kulturellen Erregernachweis der MAC-Erreger entnommen (siehe Abbildung 4-2).

Patienten erhielten ihre zugewiesene Behandlung für mindestens 8 Monate. Die Studienzentren und der Sponsor waren gegenüber den Sputumkultur-Ergebnissen bis Monat 6 verblindet und wurden erst bei Vorliegen der Ergebnisse rechtzeitig vor der Monat 8-Visite entblindet. An Monat 8 wurden Patienten in Konverter bzw. Nicht-Konverter eingeteilt. Konverter waren definiert als Patienten, die MAC-negative Sputumkulturen an 3 aufeinanderfolgenden Monaten zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten 6 Monate der Studie hatten. Andernfalls wurden Patienten als Nicht-Konverter gewertet.

Alle Nicht-Konverter sowie Konverter mit erneutem positiven Erregernachweis nach Konversion (d.h. bei Auftreten von MAC-positiven Sputumkulturen auf flüssigen Medien an mehr als 2 aufeinanderfolgenden Monaten bzw. eine MAC-positive Sputumkultur auf festem Medium nach Erreichen der Sputumkonversion) bis Monat 6 verließen die Studie CONVERT zu Monat 8. Sofern diese Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, konnten sie in die offene einarmige Extensionsstudie INS-312 wechseln, in der sie ALIS + MDR erhielten.

Alle zu Monat 8 ermittelten Konverter blieben in der Studie CONVERT und erhielten ihre zugewiesene Behandlung bis zur Vollendung des 12. Behandlungsmonats ab Beginn der Sputumkonversion (d.h. ab dem Zeitpunkt der ersten der 3 aufeinanderfolgenden negativen Sputumkulturen). An diesem Zeitpunkt wurde die gesamte antibiotische Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion, einschließlich der Sockeltherapie, abgesetzt (*End of Treatment*, EOT). EOT ist damit ein variabler Zeitpunkt, der einerseits vom Zeitpunkt der Sputumkonversion, andererseits von der gesamten Behandlungsdauer abhängt. Nach dem Erreichen von EOT folgte eine 12-monatige Nachbeobachtungsphase mit Visiten nach 28 Tagen, 3, 6 und 12 Monaten nach EOT. Die 12-monatige Nachbeobachtungsvisite markierte das Studienende für diese Patienten (*End of Study*, EOS – siehe Abbildung 4-2).

Patienten, die ihre Studienteilnahme in CONVERT bereits innerhalb der ersten 12 Monate nach Baseline (d.h. vor der Monat 12-Visite) vorzeitig beendeten (außer Patienten, die in INS-312 wechselten), hatten eine EOT-Visite und telefonischen Kontakt 28 Tage nach der EOT-Visite, 12 Monate nach Baseline zur Nacherhebung der Sicherheit und 12 Monate nach der EOT-Visite zur Nacherhebung der Sicherheit und des Lebensstatus.

Patienten, die ihre Studienteilnahme in CONVERT nach den ersten 12 Monaten nach Baseline (d.h. zum Zeitpunkt der Monat 12-Visite oder danach) vorzeitig beendeten, hatten eine EOT-

---

<sup>21</sup> Die geplante Behandlungsdauer richtete sich nach dem Zeitpunkt der kulturellen Sputumkonversion + 12 Monate, d.h. Patienten, die die erste der 3 negativen Sputumkulturen bereits an Monat 1 hatten, sollten nur 13 Monate behandelt werden. Bei Sputumkonversion an Monat 4 wären es insgesamt 16 Monate.

Visite und telefonischen Kontakt 28 Tage nach der EOT-Visite sowie 12 Monate nach der EOT-Visite zur Nacherhebung der Sicherheit und des Lebensstatus.

Patienten, die ihre Studienteilnahme in CONVERT während der Nachbeobachtungsphase vorzeitig beendeten, hatten telefonischen Kontakt zum Zeitpunkt der 12-monatigen Nachbeobachtungsvisite zur Nacherhebung der Sicherheit und des Lebensstatus.

### ***Extensionsstudie INS-312***

Das Ziel der Extensionsstudie INS-312 war langfristige Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS zu generieren. Die Studie schloss Patienten ein, die unter ihrer Therapie in CONVERT bis Monat 6 keine kulturelle Sputumkonversion erreicht haben oder einen erneuten positiven Erregernachweis nach erreichter Sputumkonversion bis Monat 6 hatten.

Für Patienten aus der Studie CONVERT, die für den Einschluss in die Studie INS-312 in Frage kamen, fiel die EOT-Visite in CONVERT mit der Baseline-Visite in INS-312 zusammen. Alle Untersuchungsergebnisse der EOT-Visite wurden somit für die Baseline-Werte der Studie INS-312 übernommen.

Die Behandlungsphase betrug bis zu 12 Monate. In dieser Phase erfolgten die Studienvisiten monatlich bis einschließlich Monat 12 bzw. EOT. Es folgte anschließend eine einmonatige Nachbeobachtungsphase, in der ALIS abgesetzt, MDR jedoch weiterhin verabreicht wurde. Die letzte Studienvisite (EOS) erfolgte spätestens an Monat 13.

### **Patientencharakteristika**

#### ***Studie CONVERT***

Die CONVERT-Studie wurde weltweit in 18 Ländern durchgeführt, wobei mit 47,3 % knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patienten an Studienzentren innerhalb der Regionen Nordamerika (USA, Kanada), 22,6 % aus Europa (Deutschland, Österreich, Frankreich, Polen, Italien, Spanien, Großbritannien, Niederlande, Israel), 14,3 % aus Japan, 6,0 % aus anderen asiatischen Ländern (Korea, Thailand) und 9,8 % aus Ozeanien (Australien, Neuseeland) stammte. Die meisten eingeschlossenen Patienten waren im fortgeschrittenen Alter von durchschnittlich 64,7 Jahren mit einem höheren Anteil an weiblichen (69,3 %) als männlichen (30,7 %) Patienten. Die Patienten waren überwiegend weiß (69,9 %) oder asiatisch (24,7 %). Die meisten Patienten waren Nicht-Raucher (89,3 %).

Im Median waren die eingeschlossenen Patienten seit 4 Jahren an einer pulmonalen MAC-Infektion erkrankt. Zu den häufigsten Vorerkrankungen bei Studienbeginn gehörten die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (100 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (99,4 %). Die meisten Patienten hatten Bronchiektasen (74,9 %) und COPD (26,0 %) als pulmonale Vorerkrankungen.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten waren zu Baseline auf MDR eingestellt (89,9 %), welches aus einem Makrolid (91,4 %), Rifamycin (84,5 %), Ethambutol (79,8 %) oder anderen

Antibiotika (31,5 %) bestand. Bei 68,5 % der Patienten bestand MDR aus einer antibiotischen Dreifachkombination. Die Mehrheit der Patienten (54,5 %) erhielt MDR bestehend aus der Dreifachkombination Makrolid, Rifamycin und Ethambutol.

Zu den häufigsten Begleitmedikationen während der Studie gehörten die Antibiotika Azithromycin (56,3 %), Clarithromycin (39,0 %), Ethambutol (72,0 %) Rifampicin (74,1 %), Rifabutin (14,0 %), Clofazimin (14,6 %) Levofloxacin (11,0 %) und Moxifloxacin (8,0 %). Neben den genannten Antibiotika wurden Bronchodilatoren wie Salbutamol (32,7 %) besonders häufig eingesetzt. Der Einsatz von Bronchodilatoren war vor der Verabreichung von ALIS bei Patienten, die während der Behandlung Bronchospasmen entwickelten, gemäß Studienprotokoll empfohlen.

### ***Extensionsstudie INS-312***

Die Patientencharakteristika in INS-312 entsprechen weitgehend den Patientencharakteristika in CONVERT. Nennenswerte Unterschiede waren eine im Median 6 Monate längere Erkrankungsdauer an einer pulmonalen NTM-Infektion, sowie etwas höhere Raten an Husten (25,8 % vs. 14,9 %), pulmonaler Kavernenbildung (20,2 % vs. 13,7 %) und Dyspnoe (13,5 % vs. 9,9 %).

Patienten, die in INS-312 eingeschlossen wurden, kamen aus beiden Behandlungsgruppen in CONVERT. Dadurch war die Dauer der Exposition von ALIS zwischen beiden Kohorten unterschiedlich. ALIS-erfahrene Patienten (Vortherapie mit ALIS + MDR, N=73) haben zu Beginn der Extensionsstudie bereits für bis zu 8 Monate ALIS erhalten und setzten ihre Behandlung in INS-312 fort. ALIS-naive Patienten (Vortherapie mit MDR, N=90) haben in der Extensionsstudie die ALIS-Therapie erstmalig aufgenommen.

### **Behandlungsdauer, geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer**

#### ***Studie CONVERT***

Gemäß Studiendesign variierte die Behandlungsdauer in CONVERT zwischen 8 Monaten (für Patienten, die entweder keine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten oder nach erfolgter Sputumkonversion einen erneuten positiven Erregernachweis bis Monat 6 hatten) und bis zu 16 Monaten (für Patienten mit Sputumkonversion bis Monat 6, die ihre Behandlung in CONVERT für 12 weitere Monate nach Erreichen der ersten (Monat 4) von 3 negativen Sputumkulturen, welche die Sputumkonversion definieren, fortgesetzt haben). Für Patienten, die nach Monat 8 in CONVERT geblieben sind, erfolgte nach der EOT-Visite keine weitere Gabe der Studienmedikation und die Patienten wurden für 12 weitere Monate nachbeobachtet. Patienten, die die Studie zu Monat 8 verließen, wurden ebenfalls nachbeobachtet, sofern sie nicht in die Extensionsstudie INS-312 wechselten. Damit betrug die geplante Beobachtungsdauer für Patienten in CONVERT zwischen 8 und 28 Monaten (vgl. Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer in CONVERT

Studie CONVERT – Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer (Safety-Population)		
	ALIS + MDR (N= 223)	MDR (N= 112)
Geplante Beobachtungsdauer	8 – 28 Monate	
Tatsächliche durchschnittliche Beobachtungsdauer	328,62 Tage (~ 11 Monate)	237,20 Tage (~ 8 Monate)
Die Beobachtungsdauer ist definiert als Zeitraum von Baseline bis zum Ende der Nachbeobachtung bzw. Studienende (EOS)		
ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>		

Aufgrund des unterschiedlichen Anteils an Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6 in beiden Behandlungsgruppen (ALIS+MDR-Gruppe: 29 %; MDR-Gruppe: 8,9 %) verließ ein höherer Anteil der Patienten aus der MDR-Gruppe gegenüber der ALIS + MDR-Gruppe die Studie bereits zu Monat 8. Zudem wechselten mehr Patienten aus der MDR-Gruppe (90 von 112 Patienten (80 %)) im Vergleich zur ALIS + MDR-Gruppe (73 von 224 Patienten (33 %)) in die INS-312-Studie. Patienten aus der MDR-Gruppe in CONVERT haben in INS-312 einen Behandlungswechsel auf ALIS + MDR vollzogen und standen daher im Rahmen der Nachbeobachtung nicht mehr unter der ursprünglich zugewiesenen Behandlung zur Verfügung. Durch die genannten Aspekte unterscheidet sich die tatsächliche durchschnittliche Beobachtungsdauer in beiden Gruppen (ALIS + MDR: 328,62 Tage; MDR: 237,20 Tage; siehe Tabelle 4-18).

Die Operationalisierung des Endpunkts Heilung ist unabhängig von den genannten Unterschieden in der tatsächlichen Beobachtungsdauer, da bei der Analyse des Endpunkts alle Patienten, die zu dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt nicht mehr beobachtet werden konnten, als Non-Responder (d.h. Nicht-Konverter bzw. nicht (dauerhaft) erregerfrei) gewertet wurden. Dieses Vorgehen führt zu einer konservativen Schätzung des Behandlungseffekts hinsichtlich des Endpunkts Heilung. Damit liegt die tatsächliche Rate der Sputumkonversion bzw. (dauerhaften) Erregerfreiheit mindestens bei den in den Analysen berichteten Raten. Bei der Auswertung des Endpunktes Gesamtmortalität wurden Patienten, die zum Studienende noch lebten, entweder zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder zu EOS, je nachdem was später erfolgte, zensiert. Die Auswertung der UE erfolgte mittels Ereigniszeitanalysen, um die durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zu berücksichtigen.

### ***Extensionsstudie INS-312***

Gemäß Studienprotokoll wurden die Patienten in INS-312 für bis zu 12 Monate mit ALIS + MDR behandelt und anschließend für 1 Monat nachbeobachtet. In der Nachbeobachtungsphase wurde MDR weiterhin verabreicht. Die durchschnittliche Behandlungszeit mit ALIS lag bei 9,4 Monaten, wobei es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kohorten der ALIS-naiven bzw. ALIS-erfahrenen Patienten (9,3 Monate bzw. 9,5 Monate) gab.

## Datenschnitte

### *Studie CONVERT*

Gemäß Studienprotokoll der Studie CONVERT sollte eine Zwischenauswertung der Endpunkte, die zu Monat 6 analysiert werden sollten (darunter kulturelle Sputumkonversion, 6MWT) und der bis dato erhobenen Sicherheitsdaten erfolgen, nachdem der letzte Studienpatient die Monat 6-Visite abgeschlossen hatte und die Monat 6-Daten für alle Patienten verfügbar waren. Für diese Zwischenauswertung erfolgte am 07. Juli 2017 ein Datenschnitt. Die Ergebnisse bildeten die Grundlage für das beschleunigte Zulassungsverfahren von ALIS bei der FDA. Diese Zwischenauswertung erfolgte gemäß den Vorgaben des SAP, Version 3.0 vom 24. Oktober 2016. Darin wurde ebenfalls das Vorgehen für die weiteren Auswertungen aller Endpunkte im Studienverlauf sowie der finalen Sicherheitsdaten nach Studienende festgelegt.

Im Verlauf der Studie erfolgte eine weitere Zwischenauswertung der Daten, die die Datengrundlage für den Zulassungsantrag für ALIS in Europa bildete [25]. Für diese Zwischenauswertung wurde am 25. Oktober 2018, wenige Tage nachdem der letzte Patient der Studie die Visite zu Monat 6 der Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatte, ein Datenschnitt durchgeführt. Diese Auswertung war nicht *a priori* geplant. Vielmehr sollte auf Grundlage dieses Datenschnitts der Nachweis eines nachhaltigen Behandlungserfolgs 3 Monate nach Absetzen der gesamten Studienbehandlung, wie von der EMA im Rahmen des EMA *Scientific Advice* für die europäische Zulassung gefordert, erbracht werden [17]. Auf Anraten des CHMP wurde der Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der Studienbehandlung in der jeweiligen Behandlungsgruppe als neuer primärer Endpunkt der Studie definiert und ein EU-spezifischer SAP (Version 1, vom 13. November 2018) erstellt. Es wurden alle Endpunkte, die laut EU-SAP bis zur Visite zu Monat 6 der Nachbeobachtungsphase analysiert werden sollten, einschließlich der Sicherheitsdaten ausgewertet.

Die finale Auswertung der Daten erfolgte nach Studienende (letzter Patient, letzte Visite: 03. April 2019) gemäß den Vorgaben des SAP (Version 3.0 vom 24. Oktober 2016).

In der vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen aus dem finalen Studienbericht dargestellt, die die Ergebnisse aller Endpunkte zu allen genannten Datenschnitten enthalten. Zudem werden Sicherheitsendpunkte für die vorliegende Bewertung mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet, so dass die im Studienverlauf erhobenen Daten zur Sicherheit vollständig berücksichtigt sind.

### *Extensionsstudie INS-312*

Wie auch für die Hauptstudie CONVERT erfolgte für die ergänzend dargestellte Extensionsstudie INS-312 eine *a priori* definierte Zwischenauswertung der Ergebnisse der Endpunkte zu Monat 6 (kulturelle Sputumkonversion, 6MWT) sowie eine Zwischenauswertung der bis dahin erhobenen Sicherheitsdaten zum Zeitpunkt der Monat 6-Visite des letzten Patienten am 7. Juli 2017. Nach Studienende (letzter Patient, letzte Visite: 17. Oktober 2018) erfolgte die finale Auswertung, die alle übrigen Endpunkte berücksichtigt und die finale Beurteilung der Sicherheitsdaten erlaubt.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die CONVERT-Studie wurde weltweit in 18 Ländern durchgeführt, wobei die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten aus den Weltregionen Nordamerika (47,3 %) und Europa (22,6 %) stammte und überwiegend von weißer Hautfarbe (69,9 %) war. Da der Behandlungsstandard bei pulmonalen NTM-Infektionen und die Qualität gesundheitlicher Versorgung in den Ländern der Studienzentren ähnlich ist, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Bevölkerung in Deutschland ausgegangen. Die Zusammensetzung der antibiotischen Sockeltherapie bei Patienten in CONVERT spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider – es wurde eine Vielzahl verschiedener Kombinationen verwendet, am häufigsten eine Dreifachkombination aus einem Makrolid, Ethambutol und Rifampicin bzw. Rifabutin [11]. Zudem gibt es auf Basis der durchgeführten Subgruppenanalysen keine Hinweise auf abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von ALIS zwischen verschiedenen Regionen.

An der Extensionsstudie INS-312 nahmen Patienten aus CONVERT teil, so dass INS-312 hinsichtlich Patientencharakteristika, Studienbehandlung und Erhebungsmethodik mit CONVERT vergleichbar ist.

Insgesamt kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der beiden Studien auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CONVERT	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	nein	niedrig
INS-312	nein	nein	nein	nein	ja	nein	hoch <sup>b</sup>

a: Endpunktspezifische Maßnahmen zur Reduktion einer potenziellen Verzerrung durch fehlende Verblindung wurden getroffen und werden für die Endpunkte in den entsprechenden Abschnitten diskutiert  
b: Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial grundsätzlich als hoch zu bewerten.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Studie CONVERT**

Bei der Studie CONVERT handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign.

Die Randomisierung erfolgte mit dem etablierten computergestützten IWRS-System, so dass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und einer verdeckten Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann.

Bedingt durch das offene Studiendesign ergibt sich ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, das eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Endpunkte notwendig macht. Der Endpunkt Heilung, der auf dem primären Wirksamkeitskriterium der Studie aufbaut und vorrangig zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, ist robust gegenüber einer Verzerrung durch die fehlende Verblindung. Dieser Endpunkt basiert auf dem nach objektiven Kriterien erhobenen kulturellen Nachweis der MAC-Erreger. Zudem wurden zusätzliche Maßnahmen zur Reduktion einer potenziellen Verzerrung durch das offene Studiendesign getroffen, wie die Anzucht der Sputumkulturen außerhalb der Studienzentren und eine Entblindung des Studienpersonals für die Ergebnisse der Sputumkulturen erst zur Monat 8-Visite. Bei der Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit könnte die fehlende Verblindung potenziell das Berichten von nicht-schweren UE und UE, die zu Studienabbrüchen führen, beeinflussen. Eine Verzerrung der Ergebnisse zu schweren UE oder SUE ist jedoch unwahrscheinlich.

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Ein Aspekt des Studiendesigns, das Ausscheiden von Patienten zu Monat 8, schafft ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial durch unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen und geringe absolute Patientenzahlen nach Monat 8. Da in die Analyse des Endpunkts Heilung alle randomisierten Patienten vollständig eingehen, ist der Endpunkt robust gegenüber diesem Verzerrungsaspekt oder Studienabbrüchen. Die Verwendung eines konservativen Responsekriteriums (d.h. fehlende Ergebnisse wurden als MAC-positiv gewertet) erhöht zudem die Aussagekraft dieses Endpunkts. Die Analyse der UE erfolgte mittels Ereigniszeitanalysen, um die Verzerrung durch unterschiedliche Beobachtungszeiten adäquat zu berücksichtigen. Aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit in der Kontrollgruppe kann im Zweifelsfall von einer Verzerrung zuungunsten von ALIS ausgegangen werden. Ergebnisse anderer Endpunkte werden nach Monat 8 nur deskriptiv dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich als potenzielle Verzerrungsaspekte der Studie die fehlende Verblindung und die durch das Studiendesign bedingt geringen Patientenzahlen nach Monat 8 sowie unterschiedlichen Beobachtungszeiten. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse, insbesondere der Endpunkte Heilung und Unerwünschte Ereignisse, besitzen jedoch eine hohe Aussagekraft. Unter Berücksichtigung aller Kriterien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene deshalb als niedrig eingestuft.

### Extensionsstudie INS-312

Bei INS-312 handelt es sich um eine einarmige offene Extensionsstudie der Studie CONVERT. Für einarmige Studien besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität			Gesundheitsbe- zogene Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamtmortalität	Heilung	Änderung der 6-Minuten- Gehstrecke	Änderung des BMI	Änderung der EQ-5D-3L VAS	Änderung des SGRQ	Unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>
CONVERT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
INS-312	nein <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja
<p>Die Ergebnisse der Endpunkte der einarmigen Extensionsstudie INS-312 werden ergänzend dargestellt.</p> <p>a: Gesamtmortalität war kein Zielkriterium der Extensionsstudie INS-312. Die Überlebenszeit der in die INS-312 gewechselten Patienten wurde dennoch in der Sensitivitätsanalyse der Gesamtmortalität in CONVERT berücksichtigt.</p> <p>b: In INS-312 wurden Patienten nicht über den gesamten zum Erreichen der Heilung benötigten Zeitraum untersucht. Deshalb werden für diese Studie nur die für den Erhebungszeitraum relevanten Analysen des Endpunkts (kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. 12 und Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion) dargestellt.</p> <p>c: Änderung des BMI war kein Zielkriterium der Extensionsstudie INS-312. Da jedoch der BMI der Patienten im Rahmen der Untersuchung der Vitalparameter bei den Visiten erhoben wurde, werden diese Daten ergänzend dargestellt.</p> <p>d: UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI, sonstige Analysen</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; EQ-5D-3L: EuroQol-5D-3L; VAS: Visuelle Analogskala; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE; UESI: UE von besonderem Interesse</p>							

#### 4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Der Vitalstatus aller randomisierten Patienten (ITT-Population) wurde bis zum Studienende (EOS) erfasst. Das Studienpersonal sollte jede mögliche Anstrengung unternehmen, um den Vitalstatus von Patienten, die keine EOS-Visite hatten, festzustellen. Für Patienten, die bis zur letzten Nachbeobachtungsvisite 12 Monate nach Therapieende (EOT) nicht überlebten oder die Studie vorzeitig abbrachen, wurde die Todesursache, soweit bekannt, im eCRF vermerkt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Die Hauptanalyse der Gesamtmortalität wurde als Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod auf Grundlage aller randomisierten Patienten (ITT-Population) durchgeführt. Patienten, die zum Studienende noch lebten, wurden entweder zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder EOS, je nachdem was früher auftrat, zensiert. Patienten, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 wechselten, wurden ebenfalls zensiert.</p> <p>In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Gesamtmortalität als Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod anhand der kombinierten Überlebensdaten aus der CONVERT-Studie (ITT-Population) und der INS-312 Extensionsstudie (Safety-Population) mithilfe des <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> (RPSFT)- Modells ausgewertet. Dabei wurde auch die Überlebenszeit der in die Extensionsstudie INS-312 gewechselten Patienten berücksichtigt. Für Patienten aus der MDR-Gruppe, die in INS-312 einen Behandlungswechsel auf ALIS + MDR erfuhren, wurde die Überlebenszeit unter der Annahme, dass Patienten ihre Behandlung in INS-312 entsprechend der Randomisierung fortgeführt hätten, mithilfe des RPSFT-Modells geschätzt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung der Gesamtmortalität beruht auf objektiven Kriterien (Feststellung des Todeszeitpunktes durch einen Arzt) und ist deshalb robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Verblindung. In der Analyse des Endpunkts werden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Patienten, die die Studie vorzeitig verließen und in die Extensionsstudie wechselten, wurden zensiert. Die in die Extensionsstudie gewechselten Patienten werden in der dargestellten Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum Tod auf Grundlage der kombinierten Überlebensdaten aus CONVERT und INS-312 mit dem RPSFT-Modell auch berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere endpunktspezifische verzerrungsrelevante Aspekte. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird folglich als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Hauptanalyse des Endpunkts

Die Gesamtmortalität in CONVERT wurde bis zum Studienende (EOS) erhoben. Die Hauptanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität erfolgte als Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod auf Grundlage der ITT-Population. Die Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität sind in Tabelle 4-23 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Im gesamten Beobachtungszeitraum trat bei insgesamt 11 (4,9 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe und 8 (7,1 %) Patienten in der MDR-Gruppe ein Ereignis (Tod) ein. Von den insgesamt 19 in der Studie CONVERT verstorbenen Patienten wurde lediglich bei einem Patienten vor dem Tod die Erregerfreiheit nachgewiesen. In beiden Behandlungsgruppen wurde das Median der Zeit bis zum Tod nicht erreicht. Das Hazard Ratio [95 %-KI] lag bei 0,45 [0,17; 1,18] und war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,1045).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Hauptanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Zeitpunkt Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
Gesamtmortalität bis Studienende (EOS) – CONVERT Patienten		
<b>EOS</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (4,9 %)	8 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	213 (95,1 %)	104 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [440; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,45 [0,17; 1,18]	
p-Wert	0,1045	
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. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von < 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe. ITT: <i>Intent-to-treat</i> ; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)		

Insgesamt traten in CONVERT unter der Behandlung in der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe 6 (2,7 %) bzw. 8 (7,1 %) Todesfälle aufgrund von UE auf (siehe Tabelle 4-24). Diese waren primär auf UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4 (1,8 %) bzw. 3 (2,7 %) Patienten), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1 (0,4 %) bzw. 2 (1,8 %) Patienten) und Stoffwechselstörungen zurückzuführen (1 (0,4 %) bzw. 1 (0,9 %) Patient). In der MDR-Gruppe ist jeweils 1 Patient an UE der SOC Herzerkrankungen bzw. Erkrankungen des Nervensystems verstorben. Ein tödliches Ereignis in der ALIS + MDR-Gruppe durch Verschlimmerung einer chronischen Lungeninfektion stand nach Ansicht des Prüfarztes möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Nachbeobachtungsphase wurden 5 weitere tödliche UE aus der ALIS + MDR-Gruppe berichtet, davon 3 (1,3 %) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie 2 (0,9 %) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Keiner der Todesfälle stand in Relation mit der Studienmedikation. In der MDR-Gruppe wurden keine Todesfälle in der Nachbeobachtung berichtet, allerdings wurden lediglich 5 Patienten der MDR-Gruppe nachbeobachtet.

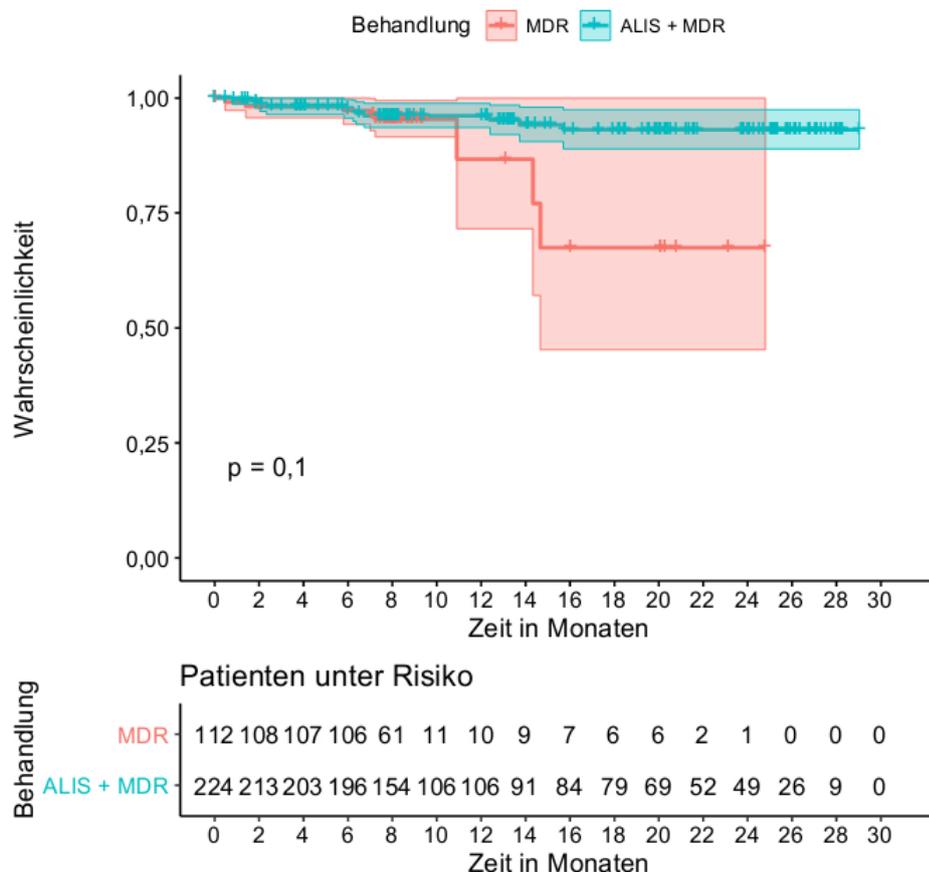


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Tod – ITT-Population (CONVERT)

In der Studie INS-312 traten insgesamt 6 (3,7 %) Todesfälle aufgrund von UE auf, davon 5 (3,1 %) UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und 1 (0,6 %) UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Keiner der Todesfälle stand im Zusammenhang mit ALIS. Bei 2 der 6 Todesfälle wurde vom Prüfarzt ein Zusammenhang mit MDR in Erwägung gezogen: 1 Patient mit einer Infektion der unteren Atemwege und 1 Patient mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. Für einen weiteren Patienten wurde ein nicht behandlungsbedingtes tödliches Ereignis (Respiratorische Insuffizienz) 43 Tage nach der letzten ALIS-Dosis berichtet.

Tabelle 4-24: Ergebnisse zur Analyse der UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety		
	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)	Gesamt (N = 335)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtrate UE, die zum Tod führten <sup>a</sup>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten mit UE mit tödlichem Ausgang	6 (2,7 %)	8 (7,1 %)	14 (4,2 %)
Raten der UE mit tödlichem Ausgang auf SOC- und PT-Ebene			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,8 %)	3 (2,7 %)	7 (2,1 %)
respiratorische Insuffizienz	2 (0,9 %)	2 (1,8 %)	4 (1,2 %)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Lungenembolie	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
interstitielle Lungenerkrankung	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,4 %)	2 (1,8 %)	3 (0,9 %)
Lungeninfektion	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Mycobacterium avium Komplex-Infektion	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Pneumonie	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	2 (0,6 %)
Kachexie	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	2 (0,6 %)
Herzerkrankungen	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
kardiogener Schock	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Hyperkapnisches Koma	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1. N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind. ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: <i>System Organ Class</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ;			
<b>Studie: INS-312</b>	<b>Auswertungspopulation: Safety</b>		
	<b>ALIS + MDR-Vortherapie (N = 73)</b>	<b>MDR-Vortherapie (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
<b>SOC</b>	n (%)	n (%)	n (%)
<b>PT</b>	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtrate UE, die zum Tod führten <sup>a</sup>			
Patienten mit UE mit tödlichem Ausgang	2 (2,7 %)	4 (4,4 %)	6 (3,7 %)
Raten der UE mit tödlichem Ausgang auf SOC- und PT-Ebene			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,4 %)	4 (4,4 %)	5 (3,1 %)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (1,4 %)	1 (1,1 %)	2 (1,2 %)
akute respiratorische Insuffizienz	0	1 (1,1 %)	1 (0,6 %)
Pneumothorax	0	1 (1,1 %)	1 (0,6 %)
Lungenfibrose	0	1 (1,1 %)	1 (0,6 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,4 %)	0	1 (0,6 %)
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,4 %)	0	1 (0,6 %)
N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).			

Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*;

### Sensitivitätsanalyse des Endpunkts

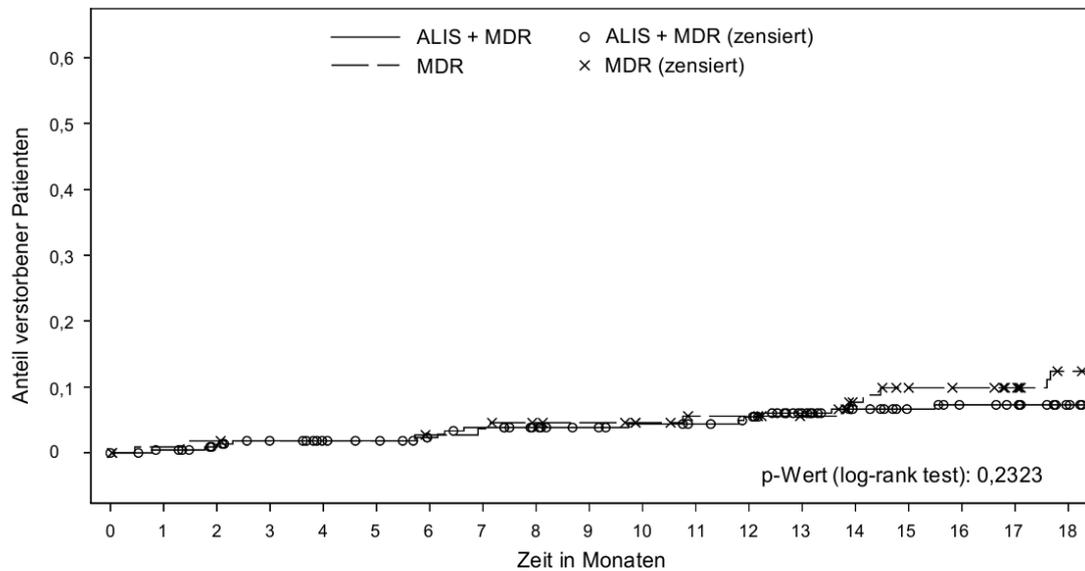
Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität erfolgt als Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod auf Grundlage einer kombinierten Auswertungspopulation bestehend aus der ITT-Population der Studie CONVERT und der Safety-Population der Extensionsstudie INS-312. Anders als in der Hauptanalyse wurden die zu Monat 8 aus CONVERT in die INS-312 gewechselten Patienten nicht zensiert. Dabei wurde für Patienten aus der MDR-Gruppe, die in die Studie INS-312 gewechselt sind und einen Behandlungswechsel auf ALIS + MDR erfuhren, eine adjustierte Überlebenszeit unter der Annahme einer Fortführung der ursprünglich randomisierten Behandlung (MDR) mittels des RPSFT-Modells geschätzt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität sind in Tabelle 4-25 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod auf Grundlage der kombinierten Auswertungspopulation ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

Auf Grundlage der kombinierten Auswertungspopulation aus CONVERT und INS-312 sind 14 (6,3 %) der ursprünglich in die ALIS + MDR-Gruppe bzw. 12 (10,7 %) der in die MDR-Gruppe randomisierten Patienten verstorben. In beiden Gruppen wurde der Median der Zeit bis zum Tod nicht erreicht. Das Hazard Ratio [95 %-KI] lag bei 0,62 [0,29; 1,35] und war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,2319).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: kombinierte Population aus CONVERT (ITT) und INS-312 (Safety)	
Zeitpunkt Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
Gesamtmortalität bis Studienende –INS-212 Patienten und INS-312 Patienten kombiniert		
<b>Studienende</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (6,3 %)	12 (10,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	210 (93,8 %)	100 (89,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,62 [0,29; 1,35]	
p-Wert	0,2319	
Analyse der Gesamtmortalität auf Grundlage der kombinierten Population aus der Studie CONVERT (ITT-Population) und der Extensionsstudie INS-312 (Safety-Population)		
Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe eines Cox-Regressionsmodells nach der Implementierung des <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i> (RPSFT)-Modells berechnet.		
Bei Vorliegen statistische Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von < 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.		

ITT: *Intent-to-treat*; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)



Patienten mit Ereignis

ALIS + MDR	n =	0	1	2	4	4	4	5	8	8	8	9	9	11	12	13	13	14	14	14	
MDR	n =	0	1	2	2	2	2	3	4	5	5	5	6	6	6	8	10	10	10	10	12

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Tod (RPSFT-Modell) – CONVERT ITT-Population und INS-312 Safety-Population kombiniert

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.2 Heilung – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Heilung

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p data-bbox="370 324 746 362"><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p data-bbox="370 371 1404 465">Die Erhebung des Endpunkts Heilung basiert auf dem objektiven Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum der Patienten zu verschiedenen, für die Evaluierung eines langfristigen und anhaltenden Therapieeffekts maßgeblichen Zeitpunkten.</p> <p data-bbox="370 474 1404 622">Sputumproben wurden beim Screening und zu den Visiten zu Baseline, monatlich zu Monat 1 bis einschließlich Monat 6 sowie zu Monat 8, 12 und EOT (potenziell bis Monat 16) der Behandlungsphase, sowie zu den Visiten an Tag 28, zu Monat 3, 6 und 12 der Nachbeobachtungsphase erhoben. Vor jeder genannten Visite wurde zur Verlaufskontrolle Sputum für den kulturellen Erregernachweis der MAC-Erreger gesammelt.</p> <p data-bbox="370 631 1404 967">Um die Wahrscheinlichkeit für eine aussagekräftige Sputumtestung zu erhöhen, wurden zu jeder Visite mindestens 2, vorzugsweise 3 Sputumproben an aufeinander folgenden Tagen vor der geplanten Visite gesammelt. Bei Patienten, die nicht in der Lage waren, spontan Sputum zu produzieren, war eine am Studienzentrum induzierte Sputumprobe akzeptabel. Um auszuschließen, dass die Ergebnisse der Sputumtestung durch residuales Amikacin beeinflusst werden, verzichteten Patienten ab 2 Tage vor jeder geplanten Visite auf die Inhalation von ALIS, auch wenn sie zu Hause kein Sputum spontan erzeugen konnten. Bei der geplanten Visite wurde nach der Sputumentnahme die ALIS-Behandlung wieder aufgenommen. Die Patienten wurden über den Ablauf 3 Tage im Voraus durch Studienzentren hingewiesen. Bei Patienten, die nicht in der Lage waren, spontan Sputum zu produzieren, konnte versucht werden, die Sputumproduktion zu induzieren, sofern die Sicherheit der Patienten gewährleistet war.</p> <p data-bbox="370 976 1404 1191">Sputumproben (ungefähr 3 ml) wurden in sterilen, auslaufsicheren, wachsfreien Einweg-Plastikbehältern gesammelt mit der Patienten-ID doppelt markiert und bis zum Versand an das zentrale Testlabor gekühlt, nicht gefroren. Der Versand sollte innerhalb von 2 Tagen nach Probenentnahme stattfinden, um ein Überwuchern durch Kontamination mit der normalen Flora zu vermeiden. Es sollten keine Fixative oder Konservierungsstoffe verwendet werden. Detaillierte Anweisungen zur Entnahme, Bearbeitung und Versand der Proben wurden den Studienzentren in Laborhandbüchern bereitgestellt.</p> <p data-bbox="370 1200 1404 1294">Die Anzucht der Sputumkulturen erfolgte auf festen Medien (Agar) und zusätzlich in Flüssigkultur. Sofern die Ergebnisse auf Agar MAC-negativ waren, wurden die Flüssigkulturen 6 Wochen lang inkubiert, bevor sie als MAC-negativ gemeldet wurden.</p> <p data-bbox="370 1303 1404 1482">Die Anzucht der Sputumkulturen erfolgte außerhalb der Studienzentren (durch zentrale Testlabore) um eine Verzerrung bei der Bewertung der Kulturergebnisse zu vermeiden. Die Ergebnisse der Sputumkulturen bis einschließlich Monat 6 wurden bis zur Feststellung des Ergebnisses der Monat 6-Kultur gegenüber dem Sponsor und den Studienzentren geheim gehalten. Eine Entblindung des Studienpersonals für die Ergebnisse der Sputumkulturen erfolgte erst nach Feststellung des Ergebnisses der Monat 6-Kultur rechtzeitig zur Monat 8-Visite.</p> <p data-bbox="370 1491 762 1529"><u>Umgang mit fehlenden Ergebnissen</u></p> <p data-bbox="370 1538 1404 1776">Eine Sputumkultur galt zu einer bestimmten Visite als fehlend, wenn keine Sputumprobe für die kulturelle Anzucht vorlag, außer bei Patienten, die nicht in der Lage waren auch nach der Sputuminduktion Sputum zu produzieren. Visiten mit fehlenden Sputumkulturen im Zeitraum bis zum Erreichen der kulturellen Sputumkonversion wurden immer als MAC-positiv gewertet. Nach dem Erreichen der kulturellen Sputumkonversion wurden Visiten mit fehlenden Ergebnissen ebenfalls als MAC-positiv gewertet, mit Ausnahme von Patienten, die nach der Sputuminduktion nicht in der Lage waren Sputum zu produzieren. Bei Tod oder fehlender Visite wurde eine Visite ebenfalls als MAC-positiv gewertet.</p> <p data-bbox="370 1785 625 1823"><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p data-bbox="370 1832 1232 1870">Es werden 4 Analysen, die im Folgenden näher beschrieben werden, betrachtet:</p> <ol data-bbox="370 1879 1404 1998" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="370 1879 1404 1928">1. Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6/Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6</li> <li data-bbox="370 1937 1404 1973">2. Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion</li> <li data-bbox="370 1982 1404 1998">3. Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung</li> </ol>

#### 4. Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung

##### Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 und Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6

Bei dieser Analyse wurde untersucht, welcher Anteil der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichte sowie die Zeit bis zum Erreichen der kulturellen Sputumkonversion. Patienten erreichten kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 (= Konverter), wenn sie 3 aufeinanderfolgende negative Sputumkulturen bis Monat 6 hatten, d.h. die erste der 3 negativen Kulturen musste spätestens bis Monat 4 eintreten. Trat die Sputumkonversion innerhalb des genannten Zeitraums nicht ein, galten die Patienten als Nicht-Konverter. Alle randomisierten Patienten sind in die Analyse eingegangen.

##### Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion

Alle Konverter wurden gemäß Studienprotokoll für 12 weitere Monate nach Einsetzen der kulturellen Sputumkonversion behandelt, beginnend ab dem Zeitpunkt der ersten der 3 MAC-negativen Sputumkulturen, welche die kulturelle Sputumkonversion definierten. Konverter, die ihre Behandlung ohne einen erneuten positiven Erregernachweis nach kultureller Sputumkonversion bis zu diesem Zeitpunkt fortgeführt hatten, galten als erregerfrei und somit geheilt. Sie setzten die gesamte antibiotische Behandlung ab (ALIS und MDR). Als erneuter positiver Erregernachweis galten mindestens 3 an aufeinanderfolgenden Monaten erhobene MAC-positive Flüssigkulturen oder 1 MAC-positive Festkultur. Nicht-Konverter oder Konverter, die ihre Therapie vorzeitig beendeten bzw. einen erneuten positiven Erregernachweis nach kultureller Sputumkonversion hatten, galten als nicht erregerfrei. Alle randomisierten Patienten sind in die Analyse eingegangen.

##### Dauerhafte Erregerfreiheit 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung

Nach Absetzen der Behandlung (EOT) wurden bei erregerfreien Patienten weitere Sputumproben während der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase im Rahmen der Visite zu Tag 28, Monat 3, 6 und 12 erhoben. Als dauerhaft erregerfrei 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung wurden nur Patienten gewertet, die Konverter waren, ihre Behandlung entsprechend Therapieempfehlungen für 12 Monate nach Beginn der kulturellen Sputumkonversion fortgesetzt hatten und bei denen bis zum Zeitpunkt 3 bzw. 12 Monate nach EOT keine MAC-Erreger im Sputum kulturell nachweisbar waren. Als erneuter positiver Erregernachweis galten mindestens 3 an aufeinanderfolgenden Monaten erhobene MAC-positive Flüssigkulturen oder 1 MAC-positive Festkultur bis zum und einschließlich des Analysezeitpunkts. Bei der Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung handelt es sich um eine Zusatzbetrachtung, da die Ergebnisse der Sputumkultur nicht die Wirksamkeit der Intervention widerspiegeln, sondern vielmehr durch bestehende Risikofaktoren für eine Neuinfektion bestimmt sind.

Im Rahmen der Hauptanalyse des Endpunkt Heilung wurden 3 Aspekte der Heilung zusätzlich betrachtet:

1. Das Auftreten von Rückfällen bzw. Neuinfektionen nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion
2. Die Rate der kulturellen Sputumkonversion bei Patienten mit einer Makrolid-resistenten pulmonalen MAC-Infektion
3. Die Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der Behandlung bei Erreichen der Heilung

##### Sensitivitätsanalysen

Die Robustheit der Analysen der dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT wurde durch Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Einflusses der Effekte, die sich durch fehlende Ergebnisse der Sputumkulturen oder kürzere Behandlungszeiten bei der Verlaufskontrolle der Heilung ergeben, geprüft.

1. Sensitivitätsanalyse der dauerhaften Erregerfreiheit unter Verwendung eines alternativen Kriteriums zum Umgang mit fehlenden Testergebnissen der Sputumkulturen

Hierfür wurde ein strikteres und konservativeres Kriterium zum Umgang mit fehlenden oder inkonsistenten Ergebnissen angewandt. Unter diesem Kriterium galten Patienten nur dann als

dauerhaft erregerefrei 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT, wenn sie Konverter waren und bis zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT weder eine MAC-positive Sputumkultur noch eine fehlende Visite bzw. ein fehlendes Ergebnis der Sputumkultur (einschließlich fehlender Ergebnisse bei Patienten, die trotz einer Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) hatten. Alle anderen Patienten wurden als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet.

2. Sensitivitätsanalyse der dauerhaften Erregerefreiheit auf Grundlage von Patienten mit Erregerefreiheit im Sputum bis zum Absetzen der Behandlung (EOT)

Sofern Konverter ihre Behandlung vor dem Zeitpunkt 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion absetzten, erfolgte die EOT-Visite bereits vor Ablauf der 12 Monate ab der ersten der 3 negativen Sputumkulturen, die die kulturelle Sputumkonversion markierten. In der Hauptanalyse des Endpunkts Heilung wurden diese Patienten als nicht erregerefrei gewertet. In der hier dargestellten Sensitivitätsanalyse wurden auch solche Patienten als erregerefrei und, sofern sie das jeweilige Kriterium der dauerhaften Erregerefreiheit erfüllten, dauerhaft erregerefrei 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung gewertet.

3. Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Heilung unter der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Heilung wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse auf einer Teilpopulation der Patienten in CONVERT für das vorliegende Dossier *post hoc* nachberechnet, bei welchen nur Wirkstoffe als Teil der MDR zum Einsatz kamen, die unter die Wirkstoff-Auswahl der vom G-BA bestimmten zVT für ALIS fallen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin. Die Auswahl der in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand der Einteilung der als Teil von MDR eingesetzten Medikamente in die Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“, „Rifamycine“ und „Andere“ (vgl. Tabelle 4-17). Die analysierte Teilpopulation umfasste alle Patienten, deren MDR zu Baseline aus den Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“ und „Rifamycine“ zusammengesetzt war. Patienten mit Medikamenten der Kategorie „Andere“ als Teil von MDR wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

#### INS-312 Erhebungsmethodik und Zeitraum

Nach dem Wechsel in die Extensionsstudie INS-312 wurden Patienten, die in CONVERT auf ihre Behandlung bis Monat 6 nicht angesprochen haben, d.h. Nicht-Konverter oder Konverter mit erneutem positiven Erregernachweis nach erfolgter Sputumkonversion, für bis zu 12 Monate mit ALIS + MDR behandelt. In INS-312 wurden Sputumproben zur Baseline-Visite und monatlich bis einschließlich Monat 12 erhoben. Die Erhebungsmethodik entsprach der Methodik in CONVERT.

#### Umgang mit fehlenden Werten

Visiten mit fehlenden Sputumkulturen im Zeitraum bis zum Erreichen der kulturellen Sputumkonversion wurden als MAC-positiv gewertet. Bei Patienten, die trotz einer Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren, wurde das Ergebnis zum betreffenden Zeitpunkt als MAC-negativ gewertet.

#### Darstellung im Dossier

Da die Behandlungsdauer im Rahmen der INS-312 auf 12 Monate beschränkt war, konnten Patienten nicht über den gesamten zur Heilung normalerweise notwendigen Zeitraum beobachtet werden. Dennoch liefert diese Extensionsstudie valide Daten zur Reproduzierbarkeit des in CONVERT mit ALIS + MDR erzielten Behandlungseffekts. Dafür werden insbesondere 2 Analysen aus der Studie ergänzend dargestellt:

1. Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 und Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6
2. Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 12/EOT und Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 12/EOT

Um als Konverter bis Monat 6 bzw. 12/EOT gewertet zu werden, mussten Patienten 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen bis Monat 6 bzw. Monat 12/EOT erreicht haben, d.h. die erste der 3 negativen Sputumkulturen musste bis Monat

4 bzw. Monat 10 erreicht worden sein. In die Analyse sind alle in die Studie eingeschlossenen Patienten eingegangen (Safety-Population).

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Heilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
INS-312	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Studie CONVERT**

Der Endpunkt Heilung basiert auf einem objektiven Nachweis der Erreger im Sputum der Patienten und ist somit robust gegenüber einer Verzerrung durch ein offenes Studiendesign. Um dem offenen Studiendesign dennoch Rechnung zu tragen, wurden in der Studie zusätzliche Maßnahmen ergriffen. So sollte die Anzucht und Untersuchung der Sputumkulturen in Testlaboren außerhalb der Studienzentren erfolgen und die Ergebnisse der Sputumtestungen bis Monat 6 wurden den Studienzentren erst mit Verfügbarkeit des Monat 6-Ergebnisses mitgeteilt. Bei der Analyse wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie oder fehlenden Visiten wurden die Patienten zur Wahrung des ITT-Prinzips als Non-Responder (Nicht-Konverter bzw. nicht erregerfrei) gewertet. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere endpunktspezifische verzerrungsrelevante Aspekte. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Heilung wird daher als niedrig eingestuft.

### **Extensionsstudie INS-312**

Für die Studie INS-312 ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und damit auch Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Heilung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Hauptanalysen des Endpunkts**

Der Endpunkt Heilung wurde über den objektiven Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum der Patienten zu verschiedenen, für die Evaluierung eines langfristigen und anhaltenden Therapieeffekts maßgeblichen Zeitpunkten erhoben. Die entsprechenden Analysen sind in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 dargestellt.

#### ***Studie CONVERT<sup>22</sup>***

##### *Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6*

Insgesamt erreichten 65 (29,0 %) der mit ALIS + MDR behandelten Patienten und 10 (8,9 %) mit MDR behandelten Patienten eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 (Konverter). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001). Unter Behandlung mit ALIS + MDR hatten Patienten eine mehr als 4-fach höhere Chance auf das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 (Odds Ratio (OR): 4,22 [2,08; 8,57]). Die absolute Risikodifferenz liegt bei 0,20 [0,12; 0,28], das relative Risiko (RR) bei 3,28 [1,76; 6,10].

Der Median der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Das Hazard Ratio (HR) von 3,94 [2,02; 7,67] indiziert, dass Patienten unter ALIS + MDR mit höherer Wahrscheinlichkeit eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichen, als unter MDR (p-Wert: < 0,0001).

##### *Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion*

Von den 65 (29,0 %) Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. 10 (8,9 %) in der MDR-Gruppe, die nach Monat 8 in der Studie verblieben sind und für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion weiterbehandelt wurden, erreichten 41 (18,3 %) bzw. 3 (2,7 %) Patienten die Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion. Insgesamt gab es 24 (10,7 %) bzw. 7 (6,3 %) Konverter, die die Bedingung für das Erreichen der Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach vorheriger kultureller Sputumkonversion nicht erfüllten. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe gegenüber der MDR-Gruppe (OR: 8,51 [2,55; 28,41], RR: 6,90 [2,20; 21,60], RD: 0,16 [0,10; 0,22], p-Wert: < 0,0001).

##### *Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung*

Die 41 (18,3 %) bzw. 3 (2,7 %) Patienten in der ALIS + MDR bzw. MDR-Gruppe, die die Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion erreichten, setzten ihre Behandlung ab und wurden für bis zu 12 Monate nachbeobachtet. Insgesamt waren

---

<sup>22</sup> Sofern nicht anders vermerkt, geben alle Prozentangaben für diesen Endpunkt den jeweiligen Anteil an der ITT-Population wieder.

noch 36 (16,1 %) der Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe und keine Patienten in der MDR-Gruppe dauerhaft (3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung) erregerfrei geblieben.

Da keine Patienten in der MDR-Gruppe die dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung erreichten, konnten die stratifizierte Effektschätzer OR und RR nicht berechnet werden. Die RD für diese Analyse betrug 0,16 [0,11; 0,21], der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001).

#### *Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung (Zusatzbetrachtung)*

Unter den Patienten der ALIS + MDR-Gruppe, waren 30 (13,4 %) Patienten nach den 12 Monaten nach Absetzen der Behandlung noch immer dauerhaft erregerfrei. Da bereits in der Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung keine Patienten in der MDR-Gruppe die dauerhafte Erregerfreiheit erreichten, gab es auch keine dauerhaft erregerfreien Patienten 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der MDR-Gruppe.

Die RD lag bei 0,13 [0,09; 0,18], der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001).

#### ***Extensionsstudie INS-312***

##### *Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. Monat 12*

Von den insgesamt 163 Nicht-Konvertern aus CONVERT, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie wechselten, erreichten 31 (19,0 %) Patienten unter der Behandlung mit ALIS + MDR eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 (ab Eintritt in die INS-312). Von diesen kamen 7 (9,6 %) Patienten ursprünglich aus der ALIS + MDR-Gruppe und 24 (26,7 %) aus der MDR-Gruppe. Insgesamt haben 40 (24,5 %) Patienten nach 12 Monaten ALIS + MDR-Behandlung eine kulturelle Sputumkonversion erreicht. Davon kamen 10 (13,7 %) Patienten ursprünglich aus der ALIS + MDR-Gruppe und 30 (33,3 %) aus der MDR-Gruppe. Der Median der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurde für beide Analysezeitpunkte nicht erreicht.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der therapeutische Effekt hinsichtlich des Erreichens der kulturellen Sputumkonversion reproduzierbar ist. Die Konversionsrate bis Monat 6 unter ALIS + MDR bei ALIS-naiven Patienten ist vergleichbar mit der Konversionsrate bis Monat 6 unter ALIS + MDR in CONVERT (26,7 % vs. 29,0 %). Weiterhin zeigt sich anhand der Konversionsrate der ALIS-erfahrenen Kohorte bis Monat 6 (9,6 %), dass Patienten, die unter ALIS + MDR keine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichen konnten, trotzdem von einer weiteren ALIS-Behandlung profitieren können.

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT		Auswertungspopulation: ITT			
		ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	Behandlungseffekt <sup>e</sup>	
Parameter		n (%) <sup>d</sup>	n (%) <sup>d</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Analyse</b>					
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>a</sup>					
Konverter		65 (29,0 %)	10 (8,9 %)	4,22 [2,08; 8,57] 3,28 [1,76; 6,10]	
Nicht-Konverter		159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,20 [0,12; 0,28]	<0,0001
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>b</sup>					
Erregerfreie Patienten		41 (18,3 %)	3 (2,7 %)		
Nicht erregerfreie Patienten		183 (81,7 %)	109 (97,3 %)	8,51 [2,55; 28,41]	
Konverter		24 (10,7 %)	7 (6,3 %)	6,90 [2,20; 21,60]	
Nicht-Konverter		159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,16 [0,10; 0,22]	<0,0001
Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung für Patienten mit Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>c</sup>					
Dauerhaft erregerfreie Patienten		36 (16,1 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerfreie Patienten		188 (83,9 %)	112 (100 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Konverter		29 (12,9 %)	10 (8,9 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Nicht-Konverter		159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,16 [0,11; 0,21]	<0,0001
Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung für Patienten mit Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>c</sup>					
Dauerhaft erregerfreie Patienten		30 (13,4 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerfreie Patienten		194 (86,6 %)	112 (100 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Konverter		35 (15,6 %)	10 (8,9 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Nicht-Konverter		159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,13 [0,09; 0,18]	<0,0001
<p>a: Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet.</p> <p>b: Als erregerfrei wurden nur Patienten gewertet, die Konverter bis Monat 6 waren (gemäß Bedingung in a) und ihre Behandlung für 12 weitere Monate nach Erreichen der ersten der 3 MAC-negativen Sputumkulturen der kulturellen Sputumkonversion bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen fortgesetzt haben. Patienten, die keine Konverter waren, oder Konverter, die ihre Behandlung vor den erforderlichen 12 Monaten nach Erreichen der Sputumkonversion abgesetzt oder einen positiven Erregernachweis nach Erreichen der kulturellen Konversion hatten, wurden als nicht erregerfrei gewertet.</p> <p>c: Als dauerhaft erregerfrei wurden nur Patienten gewertet, die erregerfrei waren (gemäß der Bedingung in b) und bis zum Zeitpunkt 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung anhaltend MAC-negative Sputumkulturen hatten. Patienten, die keine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten (gemäß der Bedingung in a), oder nicht erregerfrei (gemäß der Bedingung in b) waren wurden ebenfalls als nicht dauerhaft erregerfrei gewertet.</p> <p>d: n=Anzahl Patienten mit Ereignis. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten (N).</p> <p>e: Relatives Risiko und Odds Ratio sind nach den präspezifizierten Faktoren Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifiziert. Zusätzlich wurde die nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz berechnet. Im Falle, dass einer oder mehrere Strata keine Patienten bzw. Ereignisse aufweisen, können stratifizierte RR oder OR nicht berechnet werden. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz indiziert ein RR bzw. OR &gt; 1 einen besseren Behandlungseffekt für die ALIS + MDR-Gruppe, &lt; 1 für die MDR-Gruppe.</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

f: Der p-Wert wurde mit dem nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH)-Test berechnet.

Bei Tod, fehlender Sputumprobe oder fehlender Visite wurde die jeweilige Visite als MAC-positiv gewertet, außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu expectorieren.

ITT: *Intent-to-treat*, ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: *Mycobacterium avium*-Komplex; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel

Studie: INS-312		Auswertungspopulation: Safety		
Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. 12 in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation				
Analyse Parameter	ALIS + MDR			Gesamt (N = 163)
	ALIS-erfahrene (ALIS + MDR- Vortherapie) (N = 73)	ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)		
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>a</sup>				
n (%) Konverter	7 (9,6 %)	24 (26,7 %)		31 (19,0 %)
n (%) Nicht-Konverter	66 (90,4 %)	66 (73,3 %)		132 (81,0 %)
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 12 <sup>b</sup>				
n (%) Konverter	10 (13,7 %)	30 (33,3 %)		40 (24,5 %)
n (%) Nicht-Konverter	63 (86,3 %)	60 (66,7 %)		123 (75,5 %)

a: Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet. Eine fehlende Sputumkultur wurde als MAC-positiv gewertet, es sei denn der betroffene Patient war auch nach Sputuminduktion nicht in der Lage, Sputum zu produzieren.

b: Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 12 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 10 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet. Eine fehlende Sputumkultur wurde als MAC-positiv gewertet, es sei denn der betroffene Patient war auch nach Sputuminduktion nicht in der Lage, Sputum zu produzieren.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; MAC: *Mycobacterium avium*-Komplex

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT		Auswertungspopulation: ITT	
Zeitpunkt Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>a</sup>			
<b>Monat 6</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	65 (29,0 %)	10 (8,9 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	
HR [95 %-KI]	3,94 [2,02; 7,67]		
p-Wert (log-rank-Test)	<0,0001		

a: Als maßgeblicher Zeitpunkt für das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion gilt der Zeitpunkt des ersten der 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen. Patienten, die bis Monat 4 noch keine MAC-negative Sputumkultur hatten, konnten die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 nicht erreichen und wurden zensiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<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. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt; 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe. ITT: <i>Intent-to-treat</i>; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex</p>			
<b>Studie: INS-312</b>		<b>Auswertungspopulation: Safety</b>	
<b>Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR- Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naïve (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. Monat 12			
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis (Konverter): n (%) Zensierte Patienten (Nicht-Konverter): n (%) Median [95 %-KI]	7 (9,6 %) 66 (90,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]	24 (26,7 %) 66 (73,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]	31 (19,0 %) 132 (81,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 12 <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis (Konverter): n (%) Zensierte Patienten (Nicht-Konverter): n (%) Median [95 %-KI]	10 (13,7 %) 63 (86,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]	30 (33,3 %) 60 (66,7 %) n.a. [9,37; n.a.]	40 (24,5 %) 123 (75,5 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<p>Als maßgeblicher Zeitpunkt für das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion gilt der Zeitpunkt des ersten der 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen. a: Patienten, die bis Monat 4 noch keine MAC-negative Sputumkultur hatten, konnten die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 nicht erreichen und wurden zensiert. b: Patienten, die bis Monat 10 noch keine MAC-negative Sputumkultur hatten, konnten die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 12 nicht erreichen und wurden zensiert. ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex</p>			

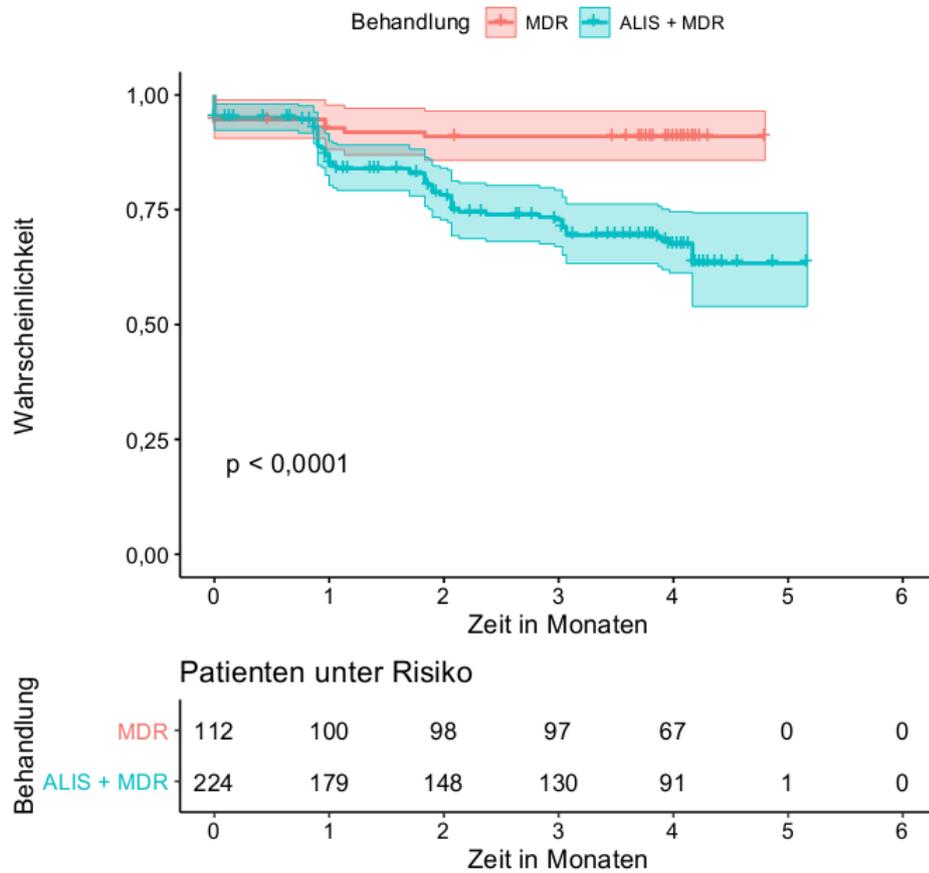


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 –ITT-Population (CONVERT)

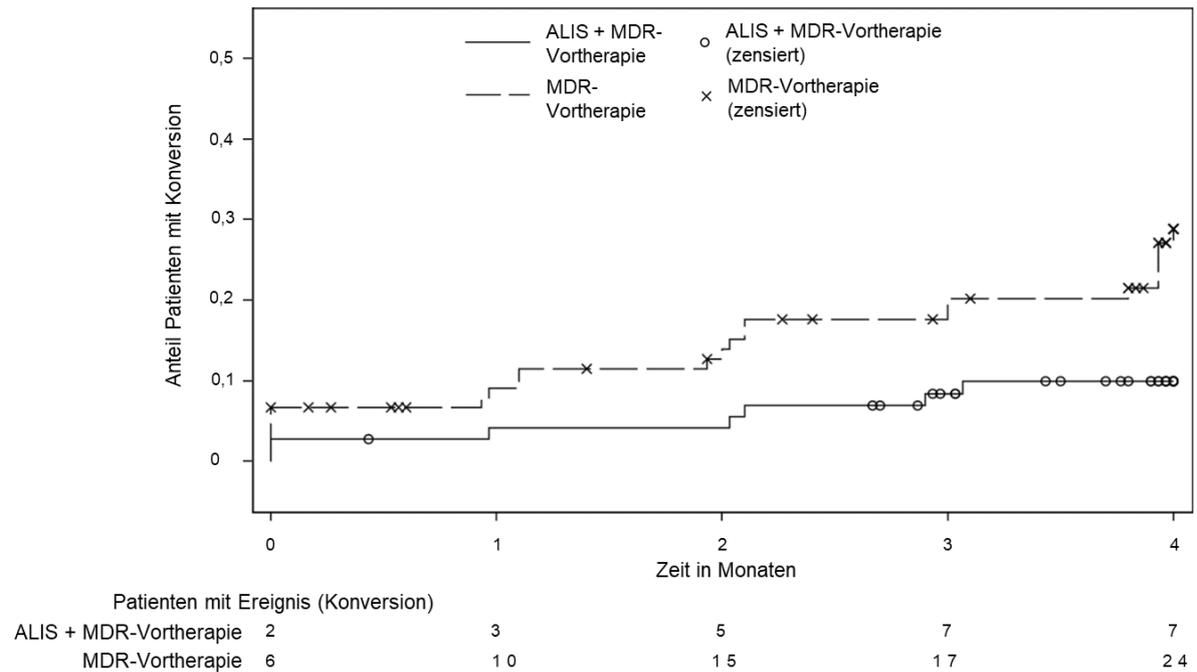


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 –Safety-Population (INS-312)

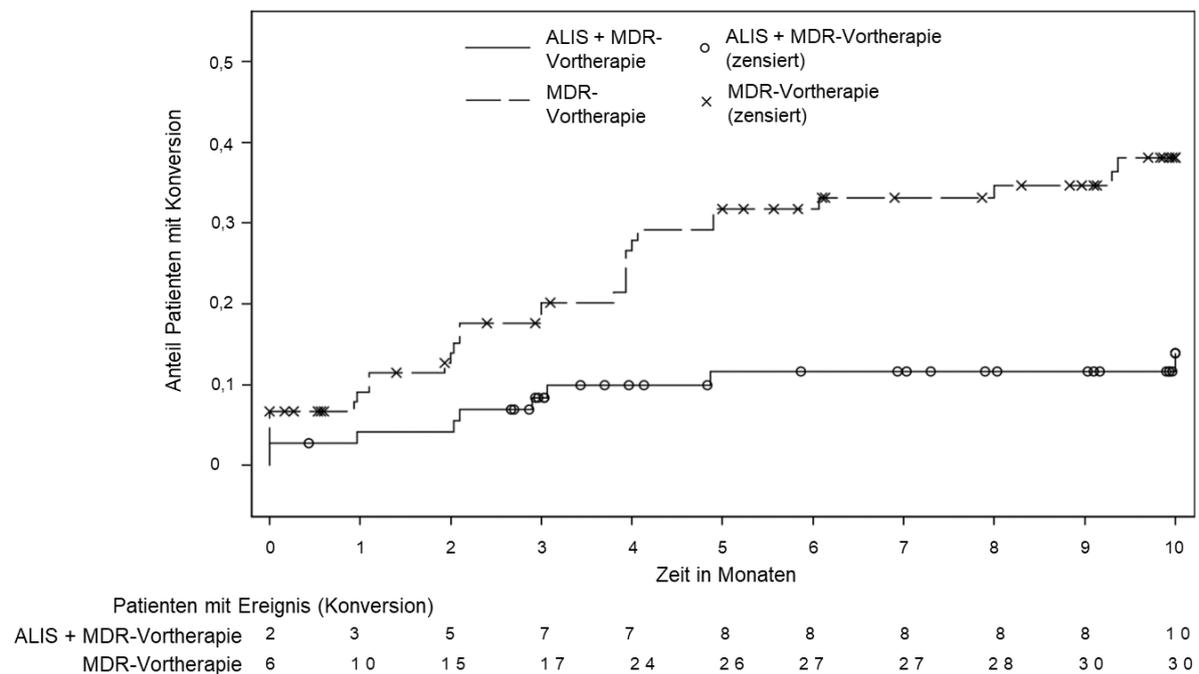


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 12 –Safety-Population (INS-312)

**Zusatzbetrachtung: Rückfälle bzw. Neuinfektionen<sup>23</sup>**

Gemäß der Operationalisierung des Endpunkts Heilung konnten Patienten aus verschiedenen Gründen als nicht erregerefrei bzw. nicht dauerhaft erregerefrei gewertet werden, darunter auch bei mehreren fehlenden Visiten oder fehlenden Ergebnissen der Sputumtestung. Tatsächlich sind nur bei einem Teil der Konverter, die keine Erregerefreiheit bzw. dauerhafte Erregerefreiheit erreichten, wieder MAC-Erreger nachgewiesen worden. Ein erneuter positiver Erregernachweis musste durch mindestens 3 aufeinanderfolgende MAC-positive Flüssigkulturen oder 1 MAC-positive Agarkultur bestätigt werden. Durch Genotypisierung aller MAC-Isolate aus positiven Erregernachweisen nach Sputumkonversion in der Studie CONVERT erfolgte eine Abgrenzung von Rückfällen (gleicher Genotyp) und Neuinfektionen (neuer MAC-Genotyp oder Spezies). In Tabelle 4-30 sind alle in CONVERT aufgetretenen Rückfälle und Neuinfektionen im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Von den 65 Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe hatten insgesamt 13 (20,0 %) einen erneuten positiven Erregernachweis nach Konversion, davon 8 (12,3 %) während der Behandlungsphase und 5 (7,7 %) in der Nachbeobachtungsphase. Rückfälle traten bei 7 (10,8 %) Patienten auf, die übrigen waren Neuinfektionen mit einem anderen Genotyp und somit unabhängig von der ursprünglichen Infektion. In der MDR-Gruppe hatten 4 (40,0 %) der 10 Konverter einen erneuten positiven Erregernachweis nach Konversion, die alle noch unter der Behandlung auftraten, darunter 3 (30,0 %) Rückfälle und 1 (10,0 %) Neuinfektion.

Tabelle 4-30: Darstellung der Rückfälle und Neuinfektionen nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in CONVERT

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Zeitpunkt Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
Rückfälle nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in CONVERT <sup>a</sup>		
Konverter <sup>a</sup>	65 (29,0 %)	10 (8,9 %)
<b>jegliche Rückfälle/Neuinfektionen<sup>b</sup></b>	13 (20,0 %)	4 (40,0 %)
Zu geplanten Visiten der Behandlungsphase	8 (12,3 %)	4 (40,0 %)
Vor oder an Monat 8	5 (7,7 %)	4 (40,0 %)
Nach Monat 8	3 (4,6 %)	3 (30,0 %)
Zu geplanten Visiten der Nachbeobachtungsphase	5 (7,7 %)	1 (10,0 %)
an 28 Tage-Visite	1 (1,5 %)	0
an Monat 6 -Visite	1 (1,5 %)	0
an Monat 12 Visite	3 (4,6 %)	0
<b>Rückfälle<sup>b</sup></b>	7 (10,8 %)	3 (30,0 %)
Zu geplanten Visiten der Behandlungsphase	5 (7,7 %)	3 (30,0 %)

<sup>23</sup> In der Zusatzbetrachtung der Rückfälle und Neuinfektionen beziehen sich alle Prozentangaben auf die Anzahl der Konverter in der jeweiligen Behandlungsgruppe

Vor oder an Monat 8	5 (7,7 %)	3 (30,0 %)
Nach Monat 8	0	0
Zu geplanten Visiten der Nachbeobachtungsphase	2 (3,1 %)	0
an 28 Tage-Visite	1 (1,5 %)	0
an Monat 12 Visite	1 (1,5 %)	0
<b>Neuinfektionen<sup>b</sup></b>	6 (9,2 %)	1 (10,0 %)
Zu geplanten Visiten der Behandlungsphase	3 (4,6 %)	1 (10,0 %)
nach Monat 8	3 (4,6 %)	1 (10,0 %)
Zu geplanten Visiten der Nachbeobachtungsphase	3 (4,6 %)	0
an Monat 6 -Visite	1 (1,5 %)	0
an Monat 12 Visite	2 (3,1 %)	0
a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die ITT-Population. b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Konverter in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Patienten, die einen Rückfall zwischen den Visiten hatten, wurden bei der nachfolgenden Visite gezählt. ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; ITT: <i>Intent-to-treat</i>		

### ***Zusatzbetrachtung: Rate der kulturellen Sputumkonversion bei Patienten mit einer Makrolid-resistenten pulmonalen MAC-Infektion***

Makrolide werden aufgrund ihrer Wirksamkeit gegen MAC-Erreger zur wichtigsten Antibiotika-Gruppe in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion gezählt [13]. Das Auftreten von Makrolid-Resistenz (Minimale Hemmkonzentration, MHK  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ ) bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion ist bekanntermaßen mit Therapieversagen und einer signifikant schlechteren Prognose als bei Patienten mit Makrolid-sensitiven MAC-Erregern assoziiert [61, 62]. Laut der Meta-Analyse von Park et al. 2019 liegt die 1-Jahres-Gesamtmortalität bei Makrolid-resistenten Patienten bei 10 % [62]. In 2 der darin untersuchten Studien wurde auch die 5-Jahres-Gesamtmortalität bei Patienten mit Makrolid-resistenter pulmonaler MAC-Infektion mit 29 % bzw. 47 % berichtet [63, 64]. Eine Empfindlichkeitstestung der MAC-Isolate gegenüber Makroliden wird daher vor Aufnahme einer Therapie empfohlen [13]. Ein hohes Risiko für Makrolid-Resistenzentwicklung bei MAC-Erregern besteht insbesondere bei Anwendung von Makrolid-Monotherapien oder Makrolid-Fluorochinolon-Zweifachkombinationen, allerdings treten bei längerer Behandlungsdauer auch unter einer nach Leitlinienempfehlungen zusammengestellten Makrolid-haltigen Therapie Makrolid-Resistenzen auf [13, 65]. In der Untersuchung von Jhun et al. 2018 entwickelten 22 % der Patienten mit persistierend MAC-positiven Kulturen unter einer Makrolid-haltigen Kombinationstherapie bei einer medianen Behandlungsdauer von 33 Monaten eine Makrolid-Resistenz [65].

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 [57]. Auch in der Extensionsstudie INS-312 waren bei 17 (18,9 %) von 90 Patienten der ALIS-naiven Patientenkohorte Makrolid-resistente Erreger zu Baseline nachweisbar [66]. Eine *post hoc* Untersuchung der kulturellen Sputumkonversion bei

Makrolid-Resistenz in den ALIS-Studien zeigte, dass die Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 unter Makrolid-resistenten Patienten in CONVERT bei 13,7 % in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. 4,5 % in der MDR-Gruppe lag [66]. In der ALIS-naiven Patientenkohorte der INS-312 konnte bei 17,3 % der Makrolid-resistenten Patienten unter ALIS + MDR eine vergleichbare Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 wie unter der ALIS-Therapie in CONVERT erzielt werden.

Der Anteil der Patienten mit Makrolid-resistenten Erregern in CONVERT verdeutlicht, dass die Zielpopulation von ALIS, bedingt durch ihre meist lange Krankheitsgeschichte und den langjährigen Antibiotikagebrauch, in Hinblick auf Makrolid-Resistenzentwicklung bereits stark vorbelastet ist. Für diese Patienten ermöglicht die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion ein Absetzen der gesamten antibiotischen Therapie und trägt damit maßgeblich zur Vermeidung einer Makrolid-Resistenzentwicklung bei. Konsistent mit der besonders schlechten Prognose der Patienten mit Makrolid-resistenten MAC-Erregern wurden auch in ALIS-Studien geringere Raten der kulturellen Sputumkonversion bei Patienten mit Makrolid-resistenten Erregern gegenüber Patienten mit Makrolid-sensitiven Erregern erreicht. 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.

***Zusatzbetrachtung: Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung bei Erreichen der Heilung***

Nicht nur die schwerwiegende progrediente Erkrankung, sondern auch die verabreichte Therapie, stellen eine erhebliche Belastung für Patienten in der Zielpopulation dar. Zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion wird eine Kombinationstherapie aus mehreren Antibiotika eingesetzt, welche äußerst langwierig ist, ein hohes Risiko für das Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen birgt und regelmäßige Kontrollen erfordert [13, 67, 68]. Auch in der Studie CONVERT ist bei fast allen Patienten in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf mindestens 1 UE, bei etwa einem Fünftel der Patienten mindestens 1 SUE aufgetreten (vgl. Tabelle 4-55). Aus diesem Grund ist die Einleitung der Initialtherapie der pulmonalen MAC-Infektion nur bei Patienten mit hoher Krankheitslast und ausgeprägter Krankheitssymptomatik angezeigt [4]. Die geringe Wirksamkeit bisher verfügbarer Therapien und der chronisch-progrediente Krankheitsverlauf in der Zielpopulation erfordern eine protrahierte antibiotische Therapie für bestimmte Patienten, die eine große Belastung durch Nebenwirkungen und eine hohe Gefahr für das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen darstellt. Für diese Patienten stellt nicht nur die vollständige Eradikation der MAC-Erreger ein erklärtes Therapieziel dar, sondern auch die Begrenzung der Therapiedauer auf das notwendige Mindestmaß. Erst mit Erreichen der Heilung wird ein vollständiges Absetzen der antibiotischen Kombinationstherapie und der Wegfall der damit verbundenen Belastung für die Patienten ermöglicht.

Das Ausmaß der Nebenwirkungslast durch die antibiotische Therapie wurde auch in CONVERT im Rahmen einer *post hoc* durchgeführten Analyse untersucht. Dabei wurden die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse in der Behandlungs- und der Nachbeobachtungsphase

verglichen (vgl. Tabelle 4-64). Unter der Behandlung wurden pro Patient durchschnittlich 7,81 (SD: 5,91) UE berichtet, nach Absetzen der Behandlung reduzierte sich die Pro-Kopf-Anzahl an UE statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001) um 4,11 [95 %-KI: 2,81; 5,40] UE auf 3,70 (SD: 3,37) UE. Im Durchschnitt wurde damit die Belastung auf die Patienten durch UE nach Beendigung der Therapie mehr als halbiert.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig eine Begrenzung der Therapiedauer für die Patienten der Zielpopulation ist. Der patientenrelevante Nutzen der Therapie mit ALIS liegt damit nicht nur in der sich ergebenden Chance auf Heilung der schwerwiegenden Erkrankung durch Erreichen der Erregerfreiheit, sondern auch in der damit verbundenen Möglichkeit, die langwierige und toxische antibiotische Kombinationstherapie vollständig abzusetzen [5].

### **Sensitivitätsanalysen des Endpunkts**

Für den Endpunkt Heilung wurden 3 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 dargestellt sind.

#### ***Dauerhafte Erregerfreiheit unter Verwendung eines alternativen Kriteriums zum Umgang mit fehlenden Testergebnissen der Sputumkulturen***

Im Studienbericht von CONVERT wurden 3 Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Testergebnissen der Sputumkulturen unter Anwendung unterschiedlicher Kriterien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4), von denen die Analyse mit dem konservativsten Kriterium im vorliegenden Dossier dargestellt wird. Das Kriterium besagt, dass Patienten nur dann als dauerhaft erregerfrei gewertet wurden, wenn sie weder eine MAC-positive Sputumkultur noch eine fehlende Visite bzw. ein fehlendes Ergebnis der Sputumkultur (einschließlich fehlender Ergebnisse bei Patienten, die trotz einer Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) hatten. Unter diesem Kriterium waren 30 (13,4 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. kein Patient in der MDR-Gruppe dauerhaft erregerfrei 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung und 24 (10,7 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. kein Patient in der MDR-Gruppe 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung. Zu beiden Analysezeitpunkten (3 Monate bzw. 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe gegenüber der MDR-Gruppe (RD: 0,13 [0,09; 0,18], p-Wert: < 0,0001 bzw. 0,11 [0,07; 0,15], p-Wert: 0,0002).

#### ***Dauerhafte Erregerfreiheit auf Grundlage von Patienten mit Erregerfreiheit im Sputum bis zum Absetzen der gesamten Behandlung (EOT)***

In dieser Sensitivitätsanalyse gingen nicht nur Konverter als dauerhaft erregerfrei ein, die die geplante 12-monatige Nachbehandlung nach Erreichen der Sputumkonversion ohne einen erneuten positiven Erregernachweis vollständig durchliefen, sondern auch Konverter, die ihre gesamte Behandlung ohne einen erneuten Erregernachweis bereits vorher absetzten (EOT). Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigten, dass 41 (18,3 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe und kein Patient in der MDR-Gruppe dauerhaft erregerfrei 3 Monate nach Absetzen der

gesamten Behandlung waren. Zwölf Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung waren noch 35 (15,6 %) bzw. kein Patient dauerhaft erregerefrei. Zu beiden Zeitpunkten war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001) zu Gunsten der ALIS + MDR-Gruppe. Die RD zur dauerhaften Erregerefreiheit lag bei 0,18 [0,13; 0,23] 3 Monate bzw. 0,16 [0,11; 0,20] 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung.

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT			
	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	Behandlungseffekt <sup>b</sup>	
Parameter	n (%) <sup>a</sup>	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Analyse</b>				
Dauerhafte Erregerefreiheit unter Verwendung eines alternativen Kriteriums zum Umgang mit fehlenden Testergebnissen der Sputumkulturen <sup>d</sup>				
Dauerhafte Erregerefreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung für Patienten mit Erregerefreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion				
Dauerhaft erregerefreie Patienten	30 (13,4 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerefreie Patienten	194 (86,6 %)	112 (100 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Konverter	35 (15,6 %)	10 (8,9 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Nicht-Konverter	159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,13 [0,09; 0,18]	<0,0001
Dauerhafte Erregerefreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung für Patienten mit Erregerefreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion				
Dauerhaft erregerefreie Patienten	24 (10,7 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerefreie Patienten	200 (89,3 %)	112 (100 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Konverter	41 (18,3 %)	10 (8,9 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Nicht-Konverter	159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,11 [0,07; 0,15]	0,0002
Dauerhafte Erregerefreiheit auf Grundlage von Patienten mit Erregerefreiheit im Sputum bis zum Absetzen der gesamten Behandlung (EOT) <sup>e</sup>				
Dauerhafte Erregerefreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung auf Grundlage von Patienten mit Erregerefreiheit im Sputum bis zum Absetzen der gesamten Behandlung (EOT)				
Dauerhaft erregerefreie Patienten	41 (18,3 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerefreie Patienten	183 (81,7 %)	112 (100 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Konverter	24 (10,7 %)	10 (8,9 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Nicht-Konverter	159 (71,0 %)	102 (91,1 %)	0,18 [0,13; 0,23]	<0,0001
Dauerhafte Erregerefreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung auf Grundlage von Patienten mit Erregerefreiheit im			n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.] 0,16 [0,11; 0,20]	<0,0001

Sputum bis zum Absetzen der gesamten Behandlung (EOT)				
Dauerhaft erregerefreie Patienten	35 (15,6 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerefreie Patienten	189 (84,4 %)	112 (100 %)		
Konverter	30 (13,4 %)	10 (8,9 %)		
Nicht-Konverter	159 (71,0 %)	102 (91,1 %)		

a: n=Anzahl Patienten mit Ereignis. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten (N).

b: Relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) sind nach den präspezifizierten Faktoren Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifiziert. Zusätzlich wurde die nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz (RD) berechnet. Im Falle, dass ein oder mehrere Strata keine Patienten bzw. Ereignisse aufweisen, können stratifizierte RR oder OR nicht berechnet werden. In diesen Fällen wird nur die nicht-stratifizierte RD dargestellt. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz indiziert ein RR bzw. OR > 1 einen besseren Behandlungseffekt für die ALIS + MDR-Gruppe, < 1 für die MDR-Gruppe.

c: Der p-Wert wurde mit dem nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test berechnet.

d: Unter diesem Kriterium galten Patienten nur dann als dauerhaft erregerefrei, wenn sie Konverter waren und bis zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung weder eine MAC-positive Sputumkultur noch eine fehlende Visite bzw. ein fehlendes Ergebnis der Sputumkultur (einschließlich fehlender Ergebnisse bei Patienten, die trotz einer Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) hatten. Alle anderen Patienten wurden als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet.

e: Als dauerhaft erregerefrei wurden Patienten gewertet, die eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten und bis zum Zeitpunkt 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung anhaltend MAC-negative Sputumkulturen hatten. Diese Bedingung ist weniger konservativ als die der Hauptanalyse, da auch Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer als die empfohlenen 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion als dauerhaft erregerefrei gewertet werden, sofern sie nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 keinen erneuten positiven Erregernachweis bis zum Zeitpunkt 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung hatten. Patienten, die keine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten oder einen erneuten positiven Erregernachweis nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 3 bzw. Monat 12 nach Absetzen der Behandlung hatten, wurden unter dieser Bedingung als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet. Bei Tod, fehlender Sputumprobe oder fehlender Visite wurde die jeweilige Visite als MAC-positiv gewertet, außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu expectorieren.

ITT: *Intent-to-treat*, ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: *Mycobacterium avium*-Komplex; EOT: *End of Treatment*

### ***Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Heilung unter der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie<sup>24</sup>***

Um die Reproduzierbarkeit des Therapieeffekts von ALIS auch unter der Einschränkung auf die vom G-BA ausgewählten Wirkstoffe als Teil von MDR zu veranschaulichen, wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Teilpopulation herangezogen, bei denen nur Wirkstoffe eingesetzt wurden, die in die Auswahl der vom G-BA bestimmten zVT fallen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Von den insgesamt 157 (ALIS + MDR-Gruppe) bzw. 73 Patienten (MDR-Gruppe), die der Bedingung entsprachen, erreichten 54 (34,4 %) bzw. 8 (11,0 %) Patienten eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6. Der Unterschied im Behandlungseffekt war statistisch signifikant (p-Wert: 0,0002) zu Gunsten der ALIS + MDR-Gruppe (OR: 4,15 [1,86; 9,25], RR: 3,08 [1,55; 6,12], RD: 0,23 [0,13; 0,34]).

<sup>24</sup> Für diese Sensitivitätsanalyse beziehen sich alle Prozentangaben auf die untersuchte Teilpopulation in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Unter den Konvertern in beiden Behandlungsgruppen, die ihre Behandlung für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion fortsetzten, erreichten 34 (21,7 %) bzw. 2 (2,7 %) Patienten Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (p-Wert: 0,0003) für Patienten unter der Behandlung mit ALIS + MDR gegenüber MDR (OR: 9,69 [2,22; 42,21], RR: 7,33 [1,89; 28,40], RD: 0,19 [0,11; 0,26]).

Die Analyse der dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung zeigte, dass 29 (18,5 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe und kein Patient in der MDR-Gruppe dieses Ziel erreichten. Damit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (p-Wert: 0,0001) für die Behandlung mit ALIS + MDR gegenüber der MDR-Behandlung (RD: 0,18 [0,12; 0,25]).

Zwölf Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung blieben noch 24 (15,3 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. kein Patient in der MDR-Gruppe dauerhaft erregerfrei. Der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert: 0,0005) zu Gunsten von ALIS + MDR (RD: 0,15 [0,10; 0,21]).

Insgesamt zeigten alle Auswertungen dieser Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Heilung einen statistisch signifikanten Vorteil im Erreichen der Heilung für die ALIS + MDR-Gruppe gegenüber der MDR-Gruppe (Tabelle 4-32), der in einer ähnlichen Größenordnung der Hauptanalyse für die Gesamtpopulation lag (vgl. Tabelle 4-28).

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Heilung auf Grundlage einer Teilpopulation von Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Teilpopulation der randomisierten Patienten <sup>a</sup>			
	ALIS + MDR (N = 157)	MDR (N = 73)	Behandlungseffekt <sup>f</sup>	
Parameter	n (%) <sup>e</sup>	n (%) <sup>e</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
<b>Analyse</b>				
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>b</sup>				
Konverter	54 (34,4 %)	8 (11,0 %)	4,15 [1,86; 9,25] 3,08 [1,55; 6,12]	0,0002
Nicht-Konverter	103 (65,6 %)	65 (89,0 %)	0,23 [0,13; 0,34]	
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>c</sup>				
Erregerfreie Patienten	34 (21,7 %)	2 (2,7 %)	9,69 [2,22; 42,21] 7,33 [1,89; 28,40] 0,19 [0,11; 0,26]	0,0003
Nicht erregerfreie Patienten	123 (78,3 %)	71 (97,3 %)		
Konverter	20 (12,7 %)	6 (8,2 %)		
Nicht-Konverter	103 (65,6 %)	65 (89,0 %)		
Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung auf Grundlage von Patienten mit Erregerfreiheit 12			n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.] 0,18 [0,12; 0,25]	0,0001

Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>d</sup>				
Dauerhaft erregerefreie Patienten	29 (18,5 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerefreie Patienten	128 (81,5 %)	73 (100 %)		
Konverter	25 (15,9 %)	8 (11,0 %)		
Nicht-Konverter	103 (65,6 %)	65 (89,0 %)		
Dauerhafte Erregerefreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung auf Grundlage von Patienten mit Erregerefreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>d</sup>				
Dauerhaft erregerefreie Patienten	24 (15,3 %)	0		
Nicht dauerhaft erregerefreie Patienten	133 (84,7 %)	73 (100 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Konverter	30 (19,1 %)	8 (11,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Nicht-Konverter	103 (65,6 %)	65 (89,0 %)	0,15 [0,10; 0,21]	0,0005

a: Patienten, bei denen nur Wirkstoffe eingesetzt wurden, die in die Auswahl der vom G-BA bestimmten zVT fallen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin. Die Auswahl erfolgte gemäß der Einteilung der Medikamente in die Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“, „Rifamycine“ und „Andere“ (siehe Tabelle 4-17)

b: Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet.

c: Als erregerefrei wurden nur Patienten gewertet, die Konverter bis Monat 6 waren (gemäß Bedingung in a) und ihre Behandlung für 12 weitere Monate nach Erreichen der ersten der 3 MAC-negativen Sputumkulturen der kulturellen Sputumkonversion bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen fortgesetzt haben. Patienten, die keine Konverter waren, oder Konverter, die ihre Behandlung vor den erforderlichen 12 Monaten nach Erreichen der Sputumkonversion abgesetzt oder einen erneuten positiven Erregernachweis nach Erreichen der kulturellen Konversion hatten, wurden als nicht erregerefrei gewertet.

d: Als dauerhaft erregerefrei wurden nur Patienten gewertet, die erregerefrei waren (gemäß der Bedingung in b) und bis zum Zeitpunkt 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung anhaltend MAC-negative Sputumkulturen hatten. Patienten, die keine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten (gemäß der Bedingung in a), oder nicht erregerefrei (gemäß der Bedingung in b) waren wurden ebenfalls als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet.

e: n=Anzahl Patienten mit Ereignis. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten (N).

f: Relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) sind nach den präspezifizierten Faktoren Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifiziert. Zusätzlich wurde die nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz (RD) berechnet. Im Falle, dass ein oder mehrere Strata keine Patienten bzw. Ereignisse aufweisen, können stratifizierte RR oder OR nicht berechnet werden. In diesen Fällen wird nur die nicht-stratifizierte RD dargestellt. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz indiziert ein RR bzw. OR > 1 einen besseren Behandlungseffekt für die ALIS + MDR-Gruppe, < 1 für die MDR-Gruppe.

g: Der p-Wert wurde mit dem nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH)-Test berechnet.

Bei Tod, fehlender Sputumprobe oder fehlender Visite wurde die jeweilige Visite als MAC-positiv gewertet, außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu expektorieren.

ITT: *Intent-to-treat*, ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: *Mycobacterium avium*-Komplex

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.3 Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Der 6MWT wurde bei der Baseline-, Monat 4-, Monat 6- und Monat 8-, EOT- und der 3-monatigen Nachbeobachtungsvisite anhand eines standardisierten Protokolls gemäß ATS-Leitlinie durchgeführt [24]. Die Erhebung erfolgte durch das gegenüber der zugewiesenen Intervention des untersuchten Patienten verblindete Studienpersonal des jeweiligen Studienzentrums.</p> <p>Nach einer Untersuchung der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Pulsoximetrie, der Dyspnoe und allgemeiner Fatigue anhand der Borg-Skala, wurden Patienten dazu angewiesen, einen vorgeschriebenen Parcours in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Nach der Ausübung wurden die vor dem Test erhobenen Parameter erneut untersucht. Die maximale erreichte Distanz sowie die Herzfrequenz und Pulsoximetrie wurden mit den Ergebnissen vor dem Test verglichen. Die maximale erreichte Distanz wurde im eCRF vermerkt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Die dargestellte Hauptanalyse untersucht den Behandlungseffekt hinsichtlich der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) auf Grundlage der ITT-Population. Die verwendete ANCOVA enthielt Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als feste Effekte und die 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate. Fehlende Werte wurden unter der Annahme von <i>Missing-Not-At-Random</i> mit einem <i>Pattern-Mixture</i>-Modell multipel imputiert. Dabei wurde angenommen, dass fehlende Werte in der ALIS + MDR-Gruppe der Zielgrößenverteilung in der MDR-Gruppe folgen. Für einen in die ALIS + MDR-Gruppe randomisierten Patienten wurden Werte nicht imputiert, da dieser nach Maßgabe des Prüfarztes keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite hatte.</p> <p>Die Ergebnisse der Hauptanalyse werden in 2 Sensitivitätsanalysen unter Verwendung von ANCOVA mit einer alternativen Imputationsmethode LOCF bzw. eines MMRM hinsichtlich ihrer Robustheit geprüft. Das verwendete MMRM-Modell berücksichtigt Behandlung, Monat, Interaktion von Behandlung und Monat und Kombination aus beiden Randomisierungsstrata als feste Effekte, die 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate sowie die Baseline-Monat-Interaktion.</p> <p>Eine ergänzend dargestellte Analyse untersucht den Einfluss der kulturellen Sputumkonversion auf die körperliche Belastbarkeit der Patienten durch den Vergleich der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern innerhalb der Behandlungsgruppen und in der Gesamtpopulation (über beide Behandlungsgruppen hinweg). Das verwendete ANCOVA-Modell berücksichtigte Konverter-Status und Kombination der Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) als feste Effekte und 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate.</p>
INS-312	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>In der Studie INS-312 wurde 6MWT zu Baseline-, Monat 6- und Monat 12 bzw. EOT-Visite mit der gleichen Methodik wie in CONVERT durchgeführt. Da es sich um eine einarmige</p>

<p>Studie handelt, waren die Endpunkterheber, anders als in CONVERT, nicht gegenüber der Behandlung der Patienten verblindet.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Es werden die Ergebnisse der Änderung von Baseline zu Monat 6 bzw. 12 für die Gesamtpopulation sowie aufgeteilt nach ALIS-naiven und ALIS-erfahrenen Patienten deskriptiv dargestellt. Die Darstellung umfasst tatsächlich erhobene Werte, fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p>
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EOT: <i>End of Treatment</i>; ATS: <i>American Thoracic Society</i>; eCRF: elektronischer Case Report Form; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: <i>Intent to treat</i>; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; MMRM: <i>Mixed model repeated measures</i></p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
INS-312	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Studie CONVERT

Der Endpunkt basiert auf der Erhebung einer objektiven Messgröße (Gehstrecke innerhalb einer festgelegten Zeit) und ist somit wenig anfällig für eine Verzerrung durch ein offenes Studiendesign. Zur Minimierung des Verzerrungspotenzials waren die Mitarbeiter der Studienzentren, die den 6MWT durchführten, für die zugewiesene Behandlung der Patienten verblindet. Eine motivationsabhängige Verzerrung auf Seiten der Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts wurden fehlende Werte bis einschließlich Monat 8 imputiert und die Ergebnisse mit einer alternativen Imputationsmethode im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse geprüft. Bedingt durch die geringen Patientenzahlen nach Monat 8 wird der letzte Beobachtungszeitpunkt zu Monat 3 der Nachbeobachtung nur deskriptiv dargestellt. EOT ist ein variabler Zeitpunkt und wird ebenfalls deskriptiv dargestellt.

Insgesamt kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke wird für die Studie CONVERT als niedrig eingestuft.

### **Extensionsstudie INS-312**

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke ebenfalls als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 6-Minuten-Gehstrecke für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die durchschnittliche Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke im Studienverlauf in der Studie CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 auf Basis der erhobenen Werte ist in Tabelle 4-35 deskriptiv dargestellt.

In der Studie CONVERT lag die durchschnittliche erreichte 6-Minuten-Gehstrecke in der ALIS + MDR- Gruppe bzw. der MDR-Gruppe zu Baseline bei 425,7 (SD: 127,64) bzw. 420,4 (SD: 126,68) Metern. Es zeigte sich eine hohe interindividuelle Variabilität in der erzielten 6-Minuten-Gehstrecke. Die Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten an Monat 4, 6, 8 und dem variablen Zeitpunkt EOT folgte in beiden Behandlungsgruppen keinem eindeutigen Trend. Für die Erhebung an Monat 3 nach Absetzen der Behandlung standen nur noch 47 Patienten in der ALIS-+MDR-Gruppe und 1 Patient in der MDR-Gruppe für eine Erhebung zur Verfügung. Für die ALIS + MDR-Gruppe zeigte sich für diesen Erhebungszeitpunkt die größte positive Veränderung gegenüber Baseline von 20,9 (SD: 83,40) Metern, wobei für die MDR-Gruppe zu diesem Zeitpunkt keine valide Aussage gemacht werden kann.

Für 163 Patienten, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie wechselten und dort mit ALIS + MDR behandelt wurden, lag die durchschnittliche erreichte 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline bei 447,1 (SD: 125,28) Metern für die Gesamtpopulation (n=142), bei 437,3 (SD: 129,25) Metern für ALIS-erfahrene (n=64) und 455,2 (SD: 122,18) Metern für ALIS-naive (n=78) Patienten. Die Veränderung von Baseline bis Monat 6 betrug für die Gesamtpopulation (n=129) -16,1 (SD: 60,41) Meter, für die ALIS-erfahrenen (n=58) Patienten -10,4 (SD: 69,77) Meter und für die ALIS-naiven (n=71) Patienten -20,8 (SD: 51,57) Meter. Zu Monat 12 betrug die Veränderung gegenüber Baseline -27,5 (SD: 77,04) Meter für die Gesamtpopulation (n=103), -10,1 (SD: 79,23) Meter für ALIS-erfahrene (n=47) und -42,2 (SD: 72,66) Meter für ALIS-naive (n=56) Patienten.

Auch in der Extensionsstudie INS-312 zeigte sich eine hohe interindividuelle Variabilität in der erzielten 6-Minuten-Gehstrecke. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist die Interpretation dieser Ergebnisse nur begrenzt möglich.

Tabelle 4-35: Durchschnittliche Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Durchschnittlich erreichte 6-Minuten-Gehstrecke und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
Zeitpunkt Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Baseline</b>		
n	220	111
Mittelwert (SD)	425,7 (127,64)	420,4 (126,68)
<b>Monat 4</b>		
n	177	103
Mittelwert (SD)	428,8 (128,15)	424,9 (127,10)
Veränderung von Baseline bis Monat 4		
n	175	102
Mittelwert (SD)	-9,1 (67,17)	-7,3 (85,74)
<b>Monat 6</b>		
n	170	104
Mittelwert (SD)	439,4 (126,35)	428,1 (130,91)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	167	103
Mittelwert (SD)	-3,2 (66,43)	2,9 (72,91)
<b>Monat 8</b>		
n	154	99
Mittelwert (SD)	448,2 (130,77)	439,5 (130,58)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	153	98
Mittelwert (SD)	1,6 (69,43)	4,0 (96,65)
<b>EOT<sup>a</sup></b>		
n	180	100
Mittelwert (SD)	437,0 (129,85)	437,2 (132,08)
Veränderung von Baseline bis EOT		
n	179	99
Mittelwert (SD)	-5,7 (78,56)	3,4 (95,78)
<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>		
n	47	1
Mittelwert (SD)	486,0 (104,13)	345,0
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung		
n	46	1
Mittelwert (SD)	20,9 (83,40)	45,0
<p>a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten.  n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.  Der Mittelwert (SD) der erreichten Distanz wird in Metern angegeben.  6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; SD: Standardabweichung; EOT: <i>End of Treatment</i></p>		

Studie: INS-312		Auswertungspopulation: Safety		
Durchschnittlich erreichte 6-Minuten-Gehstrecke und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation				
Zeitpunkt Analyse Parameter	ALIS + MDR			
	ALIS-erfahrene (ALIS + MDR- Vortherapie) (N = 73)	ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)	Gesamt (N = 163)	
Baseline				
n	64	78	142	
Mittelwert (SD)	437,3 (129,25)	455,2 (122,18)	447,1 (125,28)	
Monat 6				
n	58	71	129	
Mittelwert (SD)	425,4 (135,65)	428,3 (131,75)	427,0 (133,00)	
Veränderung von Baseline bis Monat 6				
n	58	71	129	
Mittelwert (SD)	-10,4 (69,77)	-20,8 (51,57)	-16,1 (60,41)	
Monat 12				
n	47	56	103	
Mittelwert (SD)	427,7 (133,09)	433,9 (149,61)	431,1 (141,66)	
Veränderung von Baseline bis Monat 12				
n	47	56	103	
Mittelwert (SD)	-10,1 (79,23)	-42,2 (72,66)	-27,5 (77,04)	
n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Der Mittelwert (SD) der erreichten Distanz wird in Metern angegeben. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; SD: Standardabweichung				

### Hauptanalyse des Endpunkts

Die Ergebnisse der Hauptanalyse der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 mittels ANCOVA mit multipel imputierten Daten sind in Tabelle 4-36 dargestellt.

Nach multipler Imputation fehlender Daten lag der LS-Mittelwert der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bei -1,84 (SE: 12,64) Metern für die ALIS + MDR-Gruppe (n = 223) bzw. 0,88 (SE: 13,65) Metern für die MDR-Gruppe (n = 112). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (LS-Mittelwertdifferenz: -2,72 (SE: 9,75) Meter) war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,78). Der LS-Mittelwert der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 8 lag bei 6,09 (SE: 13,51) Metern für die ALIS + MDR-Gruppe und bei 8,22 (SE: 14,52) Metern für die MDR-Gruppe. Der Behandlungsunterschied war auch zu Monat 8 (LS-Mittelwertdifferenz: -2,13 (SE: 10,82) Meter) statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,84).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT <sup>a</sup>	
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8		
Zeitpunkt Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Baseline</b>		
n <sup>a</sup>	223	112
Mittelwert (SD)	424,19 (1,12)	420,87 (0,48)
<b>Monat 6</b>		
n	223	112
Mittelwert (SD)	420,57 (4,73)	420,33 (2,57)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	223	112
Mittelwert (SD)	-3,63 (3,25)	-0,54 (4,20)
ANCOVA <sup>b</sup>		
LS-Mittelwert (SE)	-1,84 (12,64)	0,88 (13,65)
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-2,72 (9,75)
[95 %-KI]		[-21,84; 16,40]
p-Wert		0,78
<b>Monat 8</b>		
n	223	112
Mittelwert (SD)	426,25 (5,55)	425,33 (3,06)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	223	112
Mittelwert (SD)	2,06 (4,51)	4,46 (2,02)
ANCOVA <sup>b</sup>		
LS-Mittelwert (SE)	6,09 (13,51)	8,22 (14,52)
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-2,13 (10,82)
[95 %-KI]		[-23,34; 19,08]
p-Wert		0,84

a: Die Auswertungspopulation entspricht der ITT-Population.  
Für Baseline entspricht n der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mindestens 1 Wert für einen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkt. Für Monat 6 bzw. Monat 8 entspricht n der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert zu Monat 6 bzw. Monat 8.  
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 einen in die ALIS + MDR-Gruppe randomisierten Patienten wurden Werte nicht imputiert, da dieser nach Maßgabe des Prüfarztes keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite hatte.

b: ANCOVA enthielt Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als feste Effekte und 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate.  
Die erreichte Distanz wird in Metern angegeben.  
ITT: *Intent-to-treat*; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung; LS: *Least-Squares* (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

### Sensitivitätsanalysen des Endpunkts

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke sind in Tabelle 4-37 dargestellt. Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke mittels MMRM zeigte für Monat 6 und Monat 8 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert: 0,5671 bzw. 0,8638).

Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -4,9 (SE: 8,62) Meter für Monat 6 und -1,8 (SE: 10,28) Meter für Monat 8.

Für die Sensitivitätsanalyse mittels ANCOVA nach LOCF-Imputation betrug die LS-Mittelwertdifferenz -4,58 (SE: 9,25) Meter zu Monat 6 und -6,91 (SE: 10,01) Meter zu Monat 8. Der Behandlungseffekt war zu beiden Analysezeitpunkten statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,6207 bzw. 0,4905).

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT		Auswertungspopulation: ITT	
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 –MMRM <sup>a</sup>			
Zeitpunkt Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	
<b>Monat 6</b>			
LS-Mittelwert (SE)	-4,9 (11,65)	0,1 (12,54)	
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-4,9 (8,62)	
[95 %-KI]		[-21,9; 12,0]	
p-Wert		0,5671	
<b>Monat 8</b>			
LS-Mittelwert (SE)	-2,7 (15,90)	-0,9 (16,57)	
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-1,8 (10,28)	
[95 %-KI]		[-22,0; 18,5]	
p-Wert		0,8638	
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8 – ANCOVA nach LOCF-Imputation <sup>b</sup>			
Zeitpunkt Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	
<b>Baseline</b>			
n	220	111	
Mittelwert (SD)	425,65 (127,64)	420,43 (126,68)	
<b>Monat 6</b>			
n	197	107	
Mittelwert (SD)	423,47 (136,92)	423,46 (132,31)	
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	194	106	
Mittelwert (SD)	-7,87 (71,70)	-2,35 (85,67)	
ANCOVA			
LS-Mittelwert (SE)	-9,93 (12,71)	-5,35 (13,82)	
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-4,58 (9,25)	
[95 %-KI]		[-22,71; 13,54]	
p-Wert		0,6207	
<b>Monat 8</b>			
n	198	107	
Mittelwert (SD)	425,33 (141,50)	427,77 (134,56)	
Veränderung von Baseline bis Monat 8			
n	195	106	
Mittelwert (SD)	-5,49 (76,96)	2,08 (94,44)	
ANCOVA			
LS-Mittelwert (SE)	-3,28 (13,77)	3,63 (14,97)	

LS-Mittelwertdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	-6,91 (10,01) [-26,53; 12,71] 0,4905
<p>a: MMRM mit der Behandlung, dem Monat, der Interaktion von Behandlung × Monat und den beiden Randomisierungsstrata (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) als fixe Effekte, der 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate sowie der Baseline × Monat-Interaktion. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Die zugehörige deskriptive Statistik ist in Tabelle 4-35 zu finden.</p> <p>b: ANCOVA mit Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als fixe Effekte und die 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate. Fehlende Werte zum jeweiligen Analysezeitpunkt wurden mit LOCF imputiert. Dabei wurde der letzte der fehlende Wert durch den letzten verfügbaren Post-Baseline-Wert imputiert.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; MMRM: <i>Mixed model for repeated measures</i>; ANCOVA: Kovarianzanalyse; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; PMM: Pattern-Mixture-Modell; SD: Standardabweichung; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p>	

### Zusatzanalysen des Endpunkts

In den Haupt- und der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikant unterschiedlichen Therapieeffekte hinsichtlich einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit beobachtet werden. Aufgrund der relativ großen interindividuellen Variabilität in der 6-Minuten-Gehstrecke in der Studienpopulation ist es schwierig, statistisch signifikante Unterschiede in der 6-Minuten-Gehstrecke aufzuzeigen. Auch eine systematische Untersuchung der ERS/ATS zum 6MWT bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen legt nahe, dass Einzelstudien oft eine ausreichende statistische Power fehlt, um Unterschiede in der 6-Minuten-Gehstrecke aufzuzeigen. [20]. Aus diesem Grund wurde in CONVERT eine weitere, explorativen Analyse des Endpunkts präspezifiziert, in welcher untersucht werden sollte, ob bei Patienten, die auf ihre antibiotische Therapie ansprechen und eine kulturelle Sputumkonversion erreichen, auch eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit gegenüber Patienten, die keine Sputumkonversion erreichen konnten, nachweisbar ist. Hierfür wurde die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der Gesamtpopulation der Studie CONVERT als auch innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen verglichen.

Diese Analyse des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke wird ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4-38 dargestellt.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation lag der LS-Mittelwert bei 15,14 (SE: 13,46) Metern für Konverter und -7,55 (SE: 11,27) Metern für Nicht-Konverter. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der Gesamtpopulation war statistisch signifikant (p-Wert: 0,0165) und lag bei 22,69 (SE: 9,40) Metern (95 %-KI: [4,26; 41,12]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g lag bei 0,33 (95 %-KI: [0,06; 0,60]).

In der ALIS + MDR-Gruppe lag der LS-Mittelwert bei 18,06 (SE: 15,26) Metern für Konverter und -10,48 (SE: 13,37) Metern für Nicht-Konverter. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe war statistisch signifikant (p-Wert: 0,0073) und lag bei 28,54 (SE: 10,50) Metern (95 %-KI: [7,96; 49,12]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g lag bei 0,43 (95 %-KI: [0,12; 0,75]).

In der MDR-Gruppe lag der LS-Mittelwert bei 18,99 (SE: 31,32) Metern für Konverter und -5,37 (SE: 20,71) Metern für Nicht-Konverter. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der MDR-Gruppe zeigte mit 24,36 (SE: 25,57) Metern einen numerischen Vorteil für Konverter gegenüber Nicht-Konvertern, war jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,3431).

Insgesamt zeigt sich sowohl für die ALIS + MDR-Gruppe als auch für die Gesamtpopulation ein signifikanter und relevanter Vorteil in der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke für Patienten, die eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten, gegenüber Patienten, die nach 6 Monaten unter Behandlung noch immer MAC-positiv geblieben sind. In der MDR-Gruppe wurde keine statistische Signifikanz erreicht, es bestand jedoch ein numerischer Vorteil für Konverter. Die fehlende statistische Signifikanz in der MDR-Gruppe ist wahrscheinlich auf die geringe Zahl der Konverter in der MDR-Gruppe zurückzuführen. Die Ergebnisse dieser Analyse veranschaulichen, dass das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion die körperliche Belastbarkeit der Patienten höchstwahrscheinlich relevant verbessert. Durch die wesentlich höhere Konversionsrate unter ALIS+MDR gegenüber MDR kann damit höchstwahrscheinlich ein höherer Anteil der Patienten unter der Therapie mit ALIS von einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit profitieren.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Analyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe		
Zeitpunkt Analyse Parameter	Konverter (N = 65)	Nicht-Konverter (N = 159)
<b>Baseline</b>		
n	64	156
Mittelwert (SD)	456,28 (112,74)	413,09 (131,56)
<b>Monat 6</b>		
n	64	106
Mittelwert (SD)	474,98 (107,10)	417,92 (132,58)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	63	104
Mittelwert (SD)	13,60 (60,53)	-13,40 (68,03)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	18,06 (15,26)	-10,48 (13,37)
LS-Mittelwertdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		28,54 (10,50)
[95 %-KI]		[7,96; 49,12]
p-Wert		0,0073
Hedges' g [95 %-KI]		0,43 [0,12; 0,75]
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der MDR-Gruppe		
Zeitpunkt Analyse Parameter	Konverter (N = 10)	Nicht-Konverter (N = 102)
<b>Baseline</b>		
n	10	101

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n Mittelwert (SD)	441 (187,70)	418,40 (120,15)
<b>Monat 6</b>		
n Mittelwert (SD)	9 428,78 (144,19)	95 428 (130,42)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n Mittelwert (SD)	9 27,67 (42,72)	94 0,54 (74,89)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	18,99 (31,32)	-5,37 (20,71)
LS-Mittelwertdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		24,36 (25,57) [-25,75; 74,48]
p-Wert		0,3431
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der Gesamtpopulation		
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>Konverter (N = 75)</b>	<b>Nicht-Konverter (N = 261)</b>
<b>Baseline</b>		
n Mittelwert (SD)	74 454,22 (123,85)	257 415,18 (126,99)
<b>Monat 6</b>		
n Mittelwert (SD)	73 469,29 (112,16)	201 422,68 (131,33)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n Mittelwert (SD)	72 15,36 (58,54)	198 -6,78 (71,53)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	15,14 (13,46)	-7,55 (11,27)
LS-Mittelwertdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		22,69 (9,40) [4,26; 41,12]
p-Wert		0,0165
Hedges' g [95 %-KI]		0,33 [0,06; 0,60]
Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet.		
Für Baseline entspricht n der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mindestens 1 Wert für einen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkt, für Monat 6 der Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten für Monat 6. Für die Veränderung von Baseline bis Monat 6 entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zu Monat 6 erhoben wurden. Für diese Analyse wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.		
ANCOVA mit Konverter-Status, den beiden Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) als feste Effekte und der 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate		
ITT: <i>Intent-to-treat</i> ; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least-Squares</i> (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; MAC: <i>Mycobacterium avium</i> -Komplex		

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.4 Änderung des BMI – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Änderung des BMI

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Die Körpergröße der Patienten wurde bei der Baseline-Visite und das Gewicht jeweils bei den Baseline-, Monat 3-, Monat 4-, Monat 6-, Monat 8-, Monat 12-, EOT-Visiten gemessen. Für Patienten, die Konverter waren und ihre Behandlung gemäß Studienprotokoll für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion fortgesetzt hatten, wurde das Gewicht auch bei der Monat 3- und Monat 12- Nachbeobachtungsvisite erhoben. Der BMI wurde aus den Körpergrößen- und Gewichtsangaben mit folgender Formel berechnet:</p> $\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (cm)} / 100]^2$ <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Die Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde mittels ANCOVA analysiert. Die verwendete ANCOVA enthielt die Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als feste Effekte und den BMI zu Baseline als Kovariate. Fehlende Werte für Monat 6 wurden mit LOCF imputiert. Die Darstellung der anderen Zeitpunkte erfolgt deskriptiv (keine Imputation).</p>
INS-312	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>In der Extensionsstudie wurde der BMI im Rahmen der Erhebung der Vitalparameter der Patienten vor der Verabreichung der ALIS-Dosis bei Visiten zu Baseline, Monat 3,6, 9, 12, EOT und Monat 1 der Nachbeobachtung (EOS) erfasst.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Die Darstellung aller Erhebungszeitpunkte erfolgt deskriptiv (keine Imputation).</p>
<p>EOT: End of Treatment; EOS: End of Study; BMI: Body-Mass-Index; ANCOVA: Kovarianzanalyse; MDR: Multi-drug regimen; LOCF: Last observation carried forward</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
INS-312	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des BMI erfolgt anhand von den objektiven Kriterien Körpergröße und Gewicht der Patienten und ist robust gegenüber einem offenen Studiendesign. Für die dargestellte Analyse des Endpunkts der Änderung von Baseline bis Monat 6 in CONVERT wurden fehlende Werte imputiert. Die Auswertung der Erhebungen zu weiteren Zeitpunkten erfolgt deskriptiv. Das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung des BMI in CONVERT wird folglich als niedrig eingestuft.

In der Extensionsstudie INS-312 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der BMI-Erhebung aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene durch das einarmige Studiendesign hoch verzerrt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BMI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die durchschnittliche Änderung des BMI im Studienverlauf in der Studie CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 auf Basis der erhobenen Werte sind in Tabelle 4-41 deskriptiv dargestellt.

In CONVERT betrug der durchschnittliche BMI zu Baseline 21,3 (SD: 3,91) für die ALIS + MDR-Gruppe und 20,9 (SD: 3,76) für die MDR-Gruppe. Die Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten an Monat 3, 4, 6, 8, 12, dem variablen Zeitpunkt EOT und Monat 3 bzw. Monat 12 nach Absetzen der Behandlung zeigte für beide Behandlungsgruppen keinen eindeutigen Trend.

In der Extensionsstudie INS-312 lag der durchschnittliche BMI zu Baseline für die Gesamtpopulation bei 20,8 (SD: 3,77), die ALIS-erfahrenen Patienten bei 20,5 (SD: 3,98) und ALIS-naiven Patienten bei 21,0 (SD: 3,60). Ähnlich wie in CONVERT zeigten sich im Studienverlauf für beide Patientenkohorten und insgesamt keine eindeutigen Veränderungen des BMI gegenüber Baseline.

Tabelle 4-41: Durchschnittliche Veränderung des BMI im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: CONVERT</b>	<b>Auswertungspopulation: ITT</b>	
Durchschnittlicher BMI und die Veränderung des BMI gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR (N = 224)</b>	<b>MDR (N = 112)</b>
<b>Baseline</b>		
n	223	111
Mittelwert (SD)	21,3 (3,91)	20,9 (3,76)
<b>Monat 3</b>		
n	194	106
Mittelwert (SD)	21,0 (3,94)	21,0 (3,76)
Veränderung von Baseline bis Monat 3		
n	194	106
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,76)	0,0 (0,65)
<b>Monat 4</b>		
n	188	105
Mittelwert (SD)	21,2 (3,86)	20,8 (3,65)
Veränderung von Baseline bis Monat 4		
n	188	105
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,89)	-0,1 (0,75)
<b>Monat 6</b>		
n	172	107
Mittelwert (SD)	21,2 (3,85)	20,8 (3,78)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	172	107
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,95)	-0,2 (0,90)
<b>Monat 8</b>		
n	162	100
Mittelwert (SD)	21,1 (3,75)	20,9 (3,67)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	162	100
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,00)	-0,3 (1,06)
<b>Monat 12</b>		
n	54	5
Mittelwert (SD)	22,1 (3,02)	23,0 (7,45)
Veränderung von Baseline bis Monat 12		
n	54	5
Mittelwert (SD)	-0,1 (0,96)	-0,9 (2,12)
<b>EOT<sup>a</sup></b>		
n	201	104
Mittelwert (SD)	21,0 (3,80)	20,8 (3,88)
Veränderung von Baseline bis EOT		
n	201	104
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,01)	-0,2 (1,04)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwert (SD)			
<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>			
n	50		1
Mittelwert (SD)	22,5 (3,11)		18,4
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung			
n	50		1
Mittelwert (SD)	0,2 (1,04)		-4,6
<b>Monat 12 nach Absetzen der Behandlung</b>			
n	51		0
Mittelwert (SD)	22,7 (3,30)		
Veränderung von Baseline bis Monat 12 nach Absetzen der Behandlung			
n	51		0
Mittelwert (SD)	0,5 (1,21)		
a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten. n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Der Mittelwert (SD) des BMI wird in [kg/m <sup>2</sup> ] angegeben. ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; SD: Standardabweichung; EOT: <i>End of Treatment</i>			
<b>Studie: INS-312</b>		<b>Auswertungspopulation: Safety</b>	
Durchschnittlicher BMI und die Veränderung des BMI gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation			
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR-Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
<b>Baseline</b>			
n	73	89	162
Mittelwert (SD)	20,5 (3,98)	21,0 (3,60)	20,8 (3,77)
<b>Monat 1</b>			
n	71	85	156
Mittelwert (SD)	20,5 (4,00)	21,0 (4,26)	20,8 (4,14)
Veränderung von Baseline bis Monat 1			
n	71	85	156
Mittelwert (SD)	0,0 (0,36)	0,1 (2,50)	0,0 (1,86)
<b>Monat 3</b>			
n	70	82	152
Mittelwert (SD)	20,5 (4,06)	20,8 (4,16)	20,7 (4,10)
Veränderung von Baseline bis Monat 3			
n	70	82	152
Mittelwert (SD)	0,0 (0,56)	-0,1 (2,67)	-0,1 (1,99)
<b>Monat 6</b>			
n	61	76	137
Mittelwert (SD)	20,5 (3,99)	20,8 (3,52)	20,7 (3,72)
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	61	76	137
Mittelwert (SD)	-0,1 (0,77)	-0,4 (1,19)	-0,3 (1,03)
<b>Monat 9</b>			
n	52	65	117
Mittelwert (SD)	20,1 (3,70)	21,0 (3,53)	20,6 (3,62)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung von Baseline bis Monat 9 n Mittelwert (SD)	52 -0,1 (0,83)	65 -0,2 (1,15)	117 -0,2 (1,02)
<b>Monat 12</b>			
n Mittelwert (SD)	49 20,2 (4,00)	56 20,9 (3,35)	105 20,6 (3,67)
Veränderung von Baseline bis Monat 12 n Mittelwert (SD)	49 -0,2 (1,04)	56 -0,3 (1,07)	105 -0,2 (1,05)
<b>EOT</b>			
n Mittelwert (SD)	65 20,4 (3,89)	80 20,8 (3,60)	145 20,6 (3,73)
Veränderung von Baseline bis EOT n Mittelwert (SD)	65 -0,3 (0,97)	80 -0,3 (1,23)	145 -0,3 (1,12)
<b>EOS (Monat 1 der Nachbeobachtung)</b>			
n Mittelwert (SD)	53 20,4 (4,06)	59 21,0 (3,41)	112 20,8 (3,72)
Veränderung von Baseline bis EOS n Mittelwert (SD)	53 -0,2 (1,12)	59 -0,2 (0,97)	112 -0,2 (1,04)
<p>a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten.  n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.  Der Mittelwert (SD) des BMI wird in [kg/m<sup>2</sup>] angegeben.  ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; SD: Standardabweichung; EOT: <i>End of Treatment</i>; EOS: <i>End of Study</i></p>			

### Hauptanalyse des Endpunkts

In der Hauptanalyse wird die Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6 zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit ANCOVA nach LOCF-Imputation fehlender Werte verglichen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4-42 dargestellt.

Der LS-Mittelwert der Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6 für die ALIS + MDR-Gruppe (n = 223) betrug -0,19 (SE: 0,13) und für die MDR-Gruppe (n = 112) -0,02 (SE: 0,14). Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Gruppen lag bei -0,18 (SE: 0,11) mit dem 95 %-KI von [-0,39; 0,04]. Der Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,1093).

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analyse der Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6		
Zeitpunkt/Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Baseline</b>		
n <sup>a</sup> Mittelwert (SD)	223 21,25 (3,91)	111 20,93 (3,76)

Monat 6		
n	223	111
Mittelwert (SD)	20,92 (3,95)	20,78 (3,76)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	223	111
Mittelwert (SD)	-0,33 (0,98)	-0,15 (0,88)
ANCOVA <sup>a</sup>		
LS-Mittelwert (SE)	-0,19 (0,13)	-0,02 (0,14)
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-0,18 (0,11)
[95 %-KI]		[-0,39; 0,04]
p-Wert		0,1093

n gibt die Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zu Baseline wieder. Fehlende Werte für Monat 6 wurden mit LOCF imputiert. Für einen in die ALIS + MDR-Gruppe randomisierten Patienten wurden Werte nicht imputiert, da dieser nach Maßgabe des Prüfarztes keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite hatte.

a: ANCOVA mit Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als feste Effekte und BMI zu Baseline als Kovariate.

BMI: Body-Mass-Index; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung; LS: *Least-Squares* (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.5 Änderung der EQ-5D-3L VAS – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Änderung der EQ-5D-3L VAS

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p>Der EQ-5D-3L ist ein generischer patientenberichteter Fragenbogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der EQ-5D-3L erfasst die 5 Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit mit jeweils 3 Level bzw. Antwortmöglichkeiten. Dadurch lassen sich insgesamt 234 verschiedene Gesundheitszustände abbilden. Dieser Fragebogen enthält zusätzlich eine vertikale Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung des aktuellen subjektiven Gesundheitszustands der Befragten mit einem Wert zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). Diese Information wird als quantitative Messgröße für den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten herangezogen.</p> <p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Der EQ-5D-3L wurde jeweils vor der Verabreichung der Studienbehandlung bei der Baseline-, Monat 3-, Monat 6-, Monat 8-, Monat 12- und EOT-Visite durch die Patienten ausgefüllt. Für Patienten, die Konverter waren und ihre Behandlung gemäß Studienprotokoll für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion fortgesetzt haben, erfolgte die Erhebung auch bei der Monat 3-Nachbeobachtungsvisite.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden nur die Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS herangezogen. Für jede Behandlungsgruppe wird die Änderung von Baseline zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt (keine Imputation).</p>
INS-312	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Die Erhebung wurde mit der gleichen Methodik wie in CONVERT durchgeführt. Der EQ-5D-3L wurde jeweils vor der Verabreichung der Studienbehandlung bei der Baseline-, Monat 6-, Monat 12- bzw. EOT- und der Monat 1-Nachbeobachtungsvisite durch die Patienten ausgefüllt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Die Änderung der EQ-5D-3L VAS über alle Erhebungszeitpunkte wird deskriptiv dargestellt (keine Imputation).</p>
EQ-5D-3L: EuroQol-5D-3L; VAS: Visuelle Analogskala; EOT: <i>End of Treatment</i>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung der EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
INS-312	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Studie CONVERT

Der relevante Messparameter des Endpunkts Änderung der EQ-5D-3L VAS ist die von Patienten berichtete subjektive Einschätzung ihres eigenen Gesundheitszustands. Bei offenem Studiendesign muss davon ausgegangen werden, dass die fehlende Verblindung zu einer Verzerrung führen kann. Es bestehen zum einen unterschiedliche Rücklaufzeiten zwischen beiden Behandlungsgruppen, so dass die Anteile nicht berücksichtigter Patienten ab Monat 6 bereits um mehr als 15 Prozentpunkte abweichen. Zum anderen ergeben sich durch den Studienabgang der Nicht-Konverter zu Monat 8 niedrige Rücklaufzeiten (< 70 %) in beiden Behandlungsgruppen zur nächsten Erhebung an Monat 12 und den nachfolgenden Erhebungszeitpunkten. Dadurch sind die verfügbaren Daten nur begrenzt aussagekräftig und bilden keine valide Grundlage für eine Imputation fehlender Werte zur Umsetzung des ITT-Prinzips [9, 39, 40]. Aus diesem Grund wurde dieser Endpunkt deskriptiv dargestellt. Es gibt keine Hinweise auf eine endpunktabhängige Berichterstattung. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung der EQ-5D-3L VAS in CONVERT als hoch eingestuft.

### Extensionsstudie INS-312

Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Änderung der EQ-5D-3L VAS in INS-312 wird als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-3L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die durchschnittliche Änderung der EQ-5D-3L VAS im Studienverlauf in der Studie CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 auf Basis der erhobenen Werte ist in Tabelle

4-45 und Abbildung 4-8 dargestellt. Die Rücklaufquoten der EQ-5D-3L VAS werden in Tabelle 4-46 aufgeführt.

In der Studie CONVERT lag der erreichte Durchschnittswert der EQ-5D-3L VAS in der ALIS + MDR- Gruppe bzw. der MDR-Gruppe zu Baseline bei 66,0 (SD: 22,28) bzw. 65,7 (SD: 19,77). Die Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten an Monat 3, 6 und 8 und dem variablen Zeitpunkt EOT zeigte für beide Behandlungsgruppen keinen eindeutigen Trend. Die Differenz der Rücklaufquoten zwischen den beiden Behandlungsgruppen für diese Erhebungszeitpunkte betrug jeweils 8,0 Prozentpunkte, 17,4 Prozentpunkte, 17,0 Prozentpunkte und 4,5 Prozentpunkte. Für die Erhebung an Monat 12 der Behandlungsphase bzw. Monat 3 nach Absetzen der Behandlung zeigte sich eine positive numerische Veränderung in der ALIS + MDR-Gruppe von 9,9 (SD: 22,10) bzw. 11,2 (SD: 23,05) Punkten. Die Rücklaufquoten für diese Zeitpunkte betrugen jedoch nur noch 24,1 % bzw. 22,8 % in der ALIS+MDR-Gruppe und 4,5 % bzw. 0 % in der MDR-Gruppe. Aufgrund der niedrigen und unterschiedlichen Rücklaufquoten und der fehlenden Verblindung sind diese Ergebnisse verzerrt und für die vorliegende Nutzenbewertung nur begrenzt aussagekräftig.

In der Studie INS-312 lag der erreichte Durchschnittswert der EQ-5D-3L VAS zu Baseline bei 68,6 (SD: 19,18) Punkten für die Gesamtpopulation und bei 67,8 (SD: 18,02) bzw. 69,3 (SD: 20,16) Punkten für die ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patientenkohorte. Im Studienverlauf zeigte sich keine eindeutige Veränderung der EQ-5D-3L VAS von Baseline für die Gesamtpopulation oder die beiden Patientenkohorten.

Tabelle 4-45: Durchschnittliche Veränderung der EQ-5D-3L VAS im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Durchschnittliche Werte der EQ-5D-3L VAS und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
Zeitpunkt Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Baseline</b> n Mittelwert (SD)	223 66,0 (22,28)	112 65,7 (19,77)
<b>Monat 3</b> n Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 3 n Mittelwert (SD)	194 67,8 (19,20) 194 1,1 (20,30)	106 67,6 (19,93) 106 1,7 (16,45)
<b>Monat 6</b> n Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 6 n Mittelwert (SD)	171 73,7 (73,61) 171 7,1 (71,60)	105 68,1 (21,60) 105 2,5 (20,73)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Monat 8</b>			
n	162	100	
Mittelwert (SD)	69,7 (19,80)	68,1 (20,16)	
Veränderung von Baseline bis Monat 8			
n	162	100	
Mittelwert (SD)	2,0 (21,76)	2,6 (17,65)	
<b>Monat 12</b>			
n	54	5	
Mittelwert (SD)	78,5 (15,54)	53,8 (20,91)	
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	54	5	
Mittelwert (SD)	9,9 (22,10)	-1,2 (20,73)	
<b>EOT<sup>a</sup></b>			
n	196	103	
Mittelwert (SD)	68,0 (20,95)	68,0 (21,32)	
Veränderung von Baseline bis End of Treatment			
n	196	103	
Mittelwert (SD)	0,5 (22,25)	1,9 (18,61)	
<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>			
n	51	0	
Mittelwert (SD)	80,3 (18,58)		
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung			
n	51	0	
Mittelwert (SD)	11,2 (23,05)		
<p>a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten.  n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.  Der Mittelwert (SD) des EQ-5D-3L VAS gibt den durchschnittlichen Wert der Visuellen Analogskala zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand).</p> <p>EQ-5D-3L: <i>European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire 3 Level Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; SD: Standardabweichung</p>			
<b>Studie: INS-312</b>		<b>Auswertungspopulation: Safety</b>	
Durchschnittliche Werte der EQ-5D-3L VAS und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation			
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR-Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
<b>Baseline</b>			
n	69	84	153
Mittelwert (SD)	67,8 (18,02)	69,3 (20,16)	68,6 (19,18)
<b>Monat 6</b>			
n	61	76	137
Mittelwert (SD)	66,6 (20,47)	68,8 (21,92)	67,8 (21,24)
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	61	76	137
Mittelwert (SD)	-1,9 (10,42)	0,3 (17,88)	-0,7 (15,01)
<b>Monat 12</b>			
n	49	57	106

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Mittelwert (SD)	69,9 (18,99)	72,4 (17,01)	71,2 (17,91)
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	-0,8 (14,12)	1,4 (12,02)	0,4 (13,01)
<b>EOT</b>			
n	65	79	144
Mittelwert (SD)	66,1 (20,25)	71,1 (17,60)	68,8 (18,94)
Veränderung von Baseline bis EOT			
n	65	79	144
Mittelwert (SD)	-2,2 (14,20)	0,1 (13,76)	-0,9 (13,96)
<b>EOS (Monat 1 der Nachbeobachtung)</b>			
n	53	59	112
Mittelwert (SD)	68,9 (19,00)	74,9 (16,96)	72,1 (18,12)
Veränderung von Baseline bis EOS			
n	53	59	112
Mittelwert (SD)	-0,8 (13,30)	2,4 (10,84)	0,9 (12,12)
<p>n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Der Mittelwert (SD) des EQ-5D-3L VAS gibt den durchschnittlichen Wert der Visuellen Analogskala zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand).</p> <p>EQ-5D-3L: <i>European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire 3 Level Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; SD: Standardabweichung</p>			

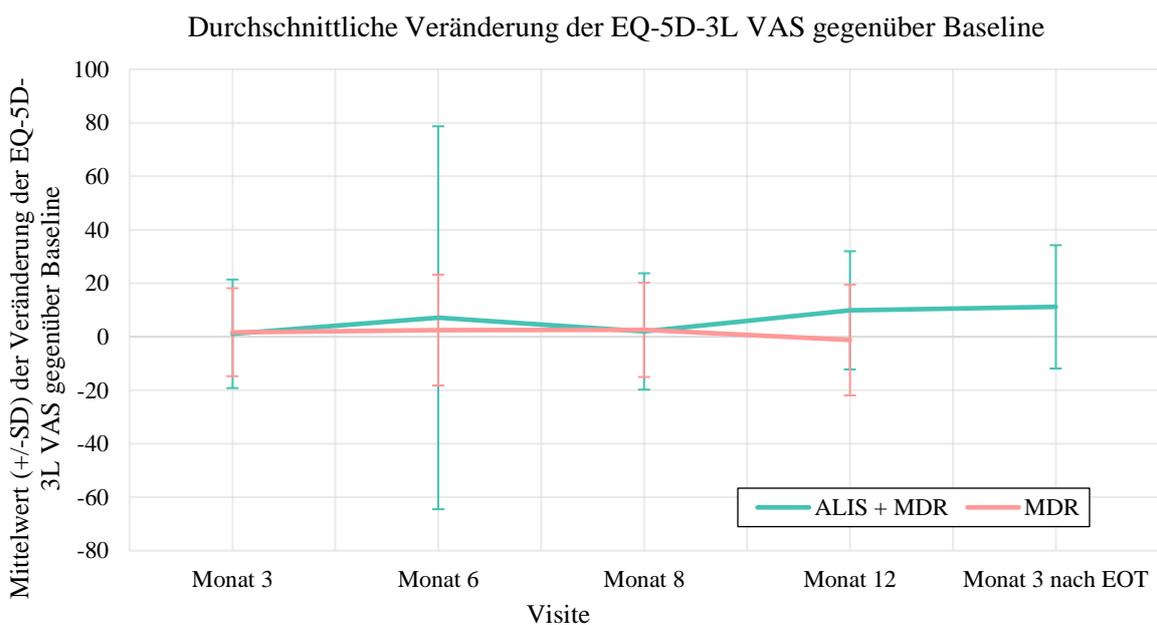
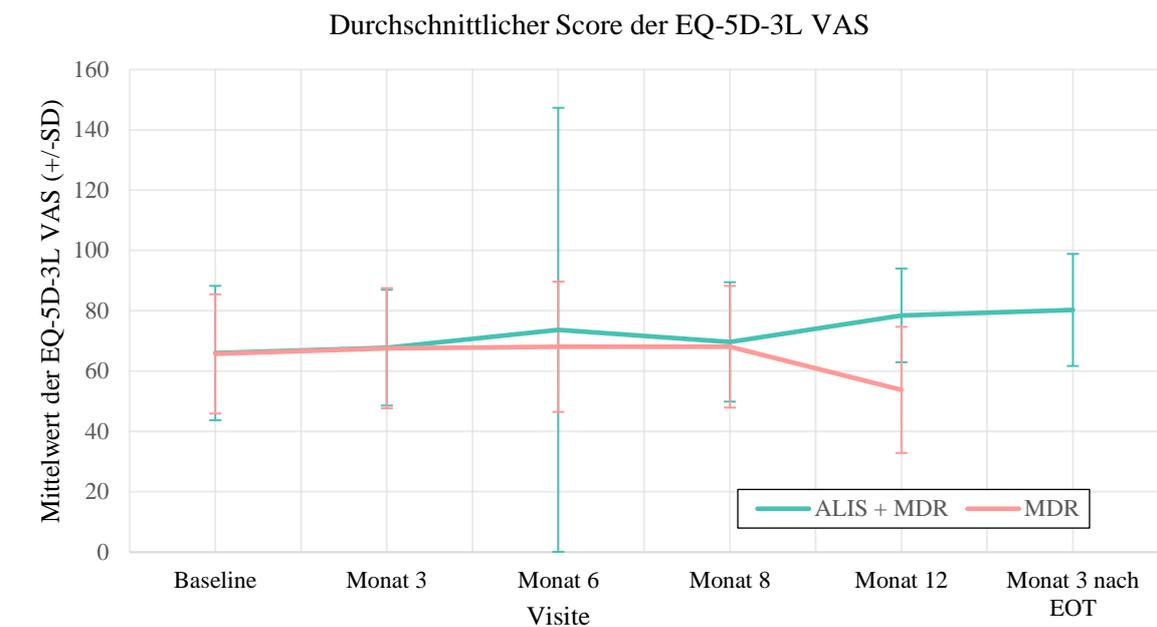


Abbildung 4-8: Grafische Darstellung der Änderung der EQ-5D-3L VAS im Studienverlauf – ITT-Population (CONVERT)

Tabelle 4-46: Rücklaufzeiten der EQ-5D-3L VAS in CONVERT

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT
Rücklaufzeiten sowie Differenz der Rücklaufzeiten der VAS des EQ-5D-3L Fragebogens zwischen den Behandlungsgruppen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	

Zeitpunkt	ALIS + MDR (N = 224)	MDR-Vortherapie (N = 112)	Differenz ALIS + MDR - MDR
	n (%)	n (%)	(Prozentpunkte)
Baseline	223 (99,6)	112 (100)	0,4
Monat 3	194 (86,6)	106 (94,6)	8,0
Monat 6	171 (76,3)	105 (93,8)	17,4
Monat 8	162 (72,3)	100 (89,3)	17,0
Monat 12	54 (24,1)	5 (4,5)	-19,6
EOT <sup>a</sup>	196 (87,5)	103 (92,0)	4,5
Monat 3 nach Absetzen der gesamten Behandlung	51 (22,8)	0	-22,8

Die dargestellten Rücklaufquoten beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.  
a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **4.3.1.3.1.6 Änderung des SGRQ – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Änderung des SGRQ

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p>SGRQ ist ein mehrdimensionaler patientenberichteter Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten in den 3 zu Subskalen zusammengefassten Beeinträchtigungsbereichen Krankheitssymptome (<i>Symptoms</i>), Aktivität (<i>Activity</i>) und Belastung (<i>Impacts</i>), aus welchen ein Summen- bzw. Gesamtscore (<i>Total</i>) ermittelt wird. Der Wertebereich der Subskalen und des Gesamtscores liegt zwischen 0 (entspricht keiner Beeinträchtigung) und 100 (entspricht der maximalen Beeinträchtigung).</p> <p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Der SGRQ wurde jeweils vor der Verabreichung der Studienbehandlung bei der Baseline-, Monat 3-, Monat 6-, Monat 8-, Monat 12- und EOT-Visite durch die Patienten ausgefüllt. Für Patienten, die Konverter waren und ihre Behandlung gemäß Studienprotokoll für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion fortgesetzt haben, erfolgte die Erhebung des SGRQ auch bei der Monat 3-Nachbeobachtungsvisite.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird für jede Behandlungsgruppe die Änderung von Baseline zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt im Gesamtscore und den Subskalen des SGRQ deskriptiv dargestellt (keine Imputation). Ergänzend wird die prädefinierte Analyse des Behandlungsvergleichs hinsichtlich der Änderung des SGRQ (Gesamtscore und Subskalenscores) von Baseline bis Monat 6 mit MMRM auf Basis der beobachteten Werte dargestellt.</p>
INS-312	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte mit der gleichen Methodik wie in CONVERT. Der SGRQ wurde jeweils vor der Verabreichung der Studienbehandlung bei der Baseline-, Monat 6-, Monat 12- bzw. EOT- und der Monat 1-Nachbeobachtungsvisite durch die Patienten ausgefüllt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Die Änderung des SGRQ (Gesamtscore und Subskalenscores) über alle Erhebungszeitpunkte wird deskriptiv dargestellt (keine Imputation).</p>
SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; MMRM: <i>Mixed model repeated measures</i>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
INS-312	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Studie CONVERT

Der Endpunkt Änderung des SGRQ gibt die von Patienten berichtete subjektive Einschätzung ihrer eigenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den 3 den jeweiligen Beeinträchtigungsbereichen entsprechenden Subskalen als Messparameter und insgesamt als Summenscore wieder. Bei offenem Studiendesign muss davon ausgegangen werden, dass die fehlende Verblindung der Patienten zu einer Verzerrung dieses Endpunkts führen kann. Zudem bestehen zwischen beiden Behandlungsgruppen zum einen unterschiedliche Rücklaufzeiten, so dass die Anteile nicht berücksichtigter Patienten ab Monat 6 bereits um mehr als 15 Prozentpunkte voneinander abweichen. Zum anderen ergeben sich durch den Studienabgang der Nicht-Konverter zu Monat 8 für beide Behandlungsgruppen niedrige Rücklaufzeiten (< 70 %) für die nachfolgenden Erhebungen an Monat 12 und der Monat 3-Nachbeobachtungsvisite. Dadurch sind die verfügbaren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nur begrenzt aussagekräftig und bilden keine valide Grundlage für eine Imputation fehlender Werte zur Umsetzung des ITT-Prinzips [9, 39, 40]. Aus diesem Grund wird für diesen Endpunkt lediglich die prädefinierte Analyse auf Grundlage der erhobenen Werte zum Monat 6 mittels MMRM dargestellt, die Darstellung der übrigen Erhebungszeitpunkte im Studienverlauf erfolgt deskriptiv. Es gibt keine Hinweise auf endpunktabhängige Berichterstattung. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung des SGRQ in CONVERT als hoch eingestuft.

### Extensionsstudie INS-312

Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Änderung des SGRQ in der INS-312 wird als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SGRQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die durchschnittliche Änderung des SGRQ (Gesamtscore und Subskalen-Scores) im Studienverlauf in der Studie CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 auf Basis der erhobenen Werte ist in Tabelle 4-49 und Abbildung 4-9 dargestellt. Die Rücklaufquoten des SGRQ in CONVERT werden in Tabelle 4-50 aufgeführt.

In der Studie CONVERT lag der erreichte Durchschnittswert des SGRQ-Gesamtscores in der ALIS + MDR- Gruppe bzw. der MDR-Gruppe zu Baseline bei 39,92 (SD: 22,33) bzw. 39,25 (SD: 22,48) Punkten, des Subskalen-Scores Krankheitssymptome bei 49,19 (SD: 24,20) bzw. 47,95 (SD: 25,26) Punkten, des Subskalen-Scores Belastung bei 32,80 (SD: 22,11) bzw. 32,95 (SD: 23,09) Punkten und des Subskalen-Scores Aktivität bei 47,51 (SD: 28,13) bzw. 47,28 (SD: 27,32) Punkten. Für die Veränderung gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten Monat 3, 6, 8 und 12 sowie dem variablen Zeitpunkt EOT zeigte weder der Gesamtscore noch die Subskalen-Scores für beide Behandlungsgruppen einen eindeutigen Trend. Ab Monat 6 zeigte sich eine deutliche Differenz in den Anteilen nicht berücksichtigter Patienten (über 15 Prozentpunkte) des SGRQ zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die nachfolgenden Erhebungszeitpunkte. Zu Monat 3 nach Absetzen der Behandlung wurde in der ALIS + MDR-Gruppe eine Verbesserung (=Verringerung) des Gesamtscores um -7,09 (SD: 14,61) Punkte und der Subskalen-Scores Krankheitssymptome, Belastung und Aktivität um jeweils 7,79 (SD: 19,15) bzw. 7,89 (SD: 13,79) bzw. 6,17 (SD: 19,46) Punkte beobachtet. Die Rücklaufquoten für diesen Zeitpunkt betragen jedoch weniger als ein Viertel der ursprünglich randomisierten Patienten der ALIS + MDR-Gruppe und lagen für die MDR-Gruppe bei nur noch etwa 4 %. Aufgrund der niedrigen und unterschiedlichen Rücklaufquoten und der fehlenden Verblindung sind die Ergebnisse des Endpunkts hoch verzerrt und nur begrenzt verwertbar.

Zur vollständigen Darstellung werden die Ergebnisse der prädefinierten Analyse der Änderung des SGRQ-Gesamtscores und der Subskalen-Scores von Baseline bis Monat 6 mit MMRM dennoch in Tabelle 4-51 dargestellt. Diese Analyse beruht auf dem tatsächlich erhobenen, nicht imputierten Datensatz. Zu Monat 6 zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Veränderung des SGRQ-Gesamtscore zu Gunsten der MDR-Gruppe (p-Wert: 0,0446). Die LS-Mittelwertdifferenz lag bei 3,16 (SE: 1,56) (95 %-KI: [0,08; 6,23]) und damit unter der in anderen chronischen Lungenerkrankungen etablierten MID von 4 Punkten. Die Unterschiede in den Subskalen-Scores Krankheitssymptome und Belastung erreichten keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,3196 bzw. 0,1069). Nur im Subskalen-Score Aktivität zeigte sich eine statistisch signifikante Verschlechterung (p-Wert: 0,0405), mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 4,05 (SE: 1,97) (95 %-KI: [0,18; 7,92]) Punkten. Die beobachteten Unterschiede lassen sich durch die erhöhte Therapielast und die in der Anfangszeit nach Aufnahme der ALIS-Therapie häufiger auftretenden respiratorischen Nebenwirkungen erklären, die mit der Anwendung eines inhalativen Antibiotikums zusammenhängen. Da der beobachtete Effekt schwach und vorübergehend ist und sich nicht in allen Subskalen widerspiegelt, kann unter

Berücksichtigung der bereits genannten Limitationen dieses Endpunkts (keine Validierung in der Indikation, hohes Verzerrungspotenzial) daraus keine Aussage abgeleitet werden. Bei der letzten Erhebung zu Monat 3 nach Absetzen der Behandlung zeigten alle Scores in der ALIS + MDR-Gruppe trotz niedriger Patientenzahl eine deutlichere Verbesserung gegenüber Baseline, die auf eine spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten nach Erreichen der Heilung und Absetzen der gesamten antibiotischen Therapie hindeutet.

In der INS-312 war keine eindeutige Veränderung der SGRQ-Gesamtscores und der Subskalenscores im Studienverlauf festzustellen. Die Interpretation der Ergebnisse ist zudem durch das Fehlen der Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich.

Tabelle 4-49: Durchschnittliche Veränderung der SGRQ-Scores im Studienverlauf auf Basis der erhobenen Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Durchschnittlicher Gesamtscore und die Veränderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
Zeitpunkt Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Baseline</b>		
n	222	110
Mittelwert (SD)	39,92 (22,33)	39,25 (22,48)
<b>Monat 3</b>		
n	194	102
Mittelwert (SD)	41,04 (23,02)	37,46 (24,03)
Veränderung von Baseline bis Monat 3		
n	193	101
Mittelwert (SD)	2,54 (13,75)	-1,17 (11,68)
<b>Monat 6</b>		
n	169	106
Mittelwert (SD)	38,72 (22,36)	37,37 (23,69)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	168	104
Mittelwert (SD)	2,01 (13,41)	-1,31 (11,62)
<b>Monat 8</b>		
n	159	98
Mittelwert (SD)	37,13 (23,21)	39,36 (24,53)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	158	96
Mittelwert (SD)	1,66 (13,52)	1,93 (11,44)
<b>Monat 12</b>		
n	54	5
Mittelwert (SD)	26,80 (21,64)	52,79 (23,10)
Veränderung von Baseline bis Monat 12		
n	54	5
Mittelwert (SD)	-1,73 (12,23)	4,09 (12,57)
<b>EOT</b>		
n	192	101
Mittelwert (SD)	39,08 (23,98)	39,71 (24,91)
Veränderung von Baseline bis EOT		
n	191	99
Mittelwert (SD)	1,60 (14,10)	1,53 (11,42)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>		
n	50	0
Mittelwert (SD)	21,48 (20,58)	
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung		
n	50	0
Mittelwert (SD)	-7,09 (14,61)	
SGRQ-Subskalen-Score Krankheitssymptome ( <i>Symptoms</i> ) – durchschnittlicher Score und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
<b>Baseline</b>		
n	222	112
Mittelwert (SD)	49,19 (24,20)	47,95 (25,26)
<b>Monat 3</b>		
n	195	106
Mittelwert (SD)	51,62 (23,74)	46,00 (24,52)
Veränderung von Baseline bis Monat 3		
n	195	106
Mittelwert (SD)	3,84 (19,94)	-0,67 (16,40)
<b>Monat 6</b>		
n	170	106
Mittelwert (SD)	48,44 (22,48)	46,96 (26,35)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	170	106
Mittelwert (SD)	2,05 (19,30)	-0,24 (16,82)
<b>Monat 8</b>		
n	160	98
Mittelwert (SD)	47,54 (23,05)	47,81 (25,31)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	160	98
Mittelwert (SD)	2,47 (20,09)	1,82 (15,02)
<b>Monat 12</b>		
n	54	5
Mittelwert (SD)	37,49 (23,26)	62,49 (25,23)
Veränderung von Baseline bis Monat 12		
n	54	5
Mittelwert (SD)	1,00 (22,91)	6,14 (18,87)
<b>EOT</b>		
n	194	101
Mittelwert (SD)	48,18 (23,93)	48,55 (25,59)
Veränderung von Baseline bis EOT		
n	193	101
Mittelwert (SD)	0,98 (21,22)	1,35 (15,01)
<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>		
n	50	0
Mittelwert (SD)	29,38 (24,54)	
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung		
n	50	0
Mittelwert (SD)	-7,79 (19,15)	
SGRQ-Subskalen-Score Belastung ( <i>Impact</i> ) – durchschnittlicher Score und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
<b>Baseline</b>		
n	222	110
Mittelwert (SD)	32,80 (22,11)	32,95 (23,09)
<b>Monat 3</b>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	194	104
Mittelwert (SD)	33,65 (23,19)	30,67 (24,05)
Veränderung von Baseline bis Monat 3		
n	193	102
Mittelwert (SD)	2,12 (15,59)	-1,77 (13,63)
<b>Monat 6</b>		
n	170	106
Mittelwert (SD)	31,42 (22,19)	30,23 (23,36)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	169	104
Mittelwert (SD)	1,20 (15,43)	-2,04 (14,03)
<b>Monat 8</b>		
n	162	99
Mittelwert (SD)	30,01 (23,67)	33,07 (24,76)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	161	97
Mittelwert (SD)	1,39 (15,70)	1,74 (13,34)
<b>Monat 12</b>		
n	54	5
Mittelwert (SD)	20,07 (19,33)	42,46 (24,05)
Veränderung von Baseline bis Monat 12		
n	54	5
Mittelwert (SD)	-2,37 (12,08)	5,69 (10,67)
<b>EOT</b>		
n	195	102
Mittelwert (SD)	32,13 (24,59)	33,42 (25,27)
Veränderung von Baseline bis EOT		
n	194	100
Mittelwert (SD)	1,72 (16,14)	1,35 (13,68)
<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>		
n	50	0
Mittelwert (SD)	14,82 (18,28)	
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung		
n	50	0
Mittelwert (SD)	-7,89 (13,79)	
SGRQ-Subskalen-Score Aktivität ( <i>Activity</i> ) – durchschnittlicher Score und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsgruppen		
<b>Baseline</b>		
n	222	110
Mittelwert (SD)	47,51 (28,13)	47,28 (27,32)
<b>Monat 3</b>		
n	195	103
Mittelwert (SD)	48,34 (28,96)	45,12 (30,14)
Veränderung von Baseline bis Monat 3		
n	194	102
Mittelwert (SD)	2,17 (17,97)	-1,73 (15,31)
<b>Monat 6</b>		
n	170	106
Mittelwert (SD)	46,40 (27,63)	45,56 (29,00)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	169	104
Mittelwert (SD)	3,08 (15,91)	-1,40 (16,34)
<b>Monat 8</b>		
n	161	99
Mittelwert (SD)	44,07 (28,00)	46,27 (29,66)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung von Baseline bis Monat 8			
n	160	97	
Mittelwert (SD)	2,18 (16,32)	0,75 (16,39)	
<b>Monat 12</b>			
n	54	5	
Mittelwert (SD)	32,38 (27,40)	66,21 (25,74)	
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	54	5	
Mittelwert (SD)	-2,57 (14,05)	0,84 (21,46)	
<b>EOT</b>			
n	194	102	
Mittelwert (SD)	46,21 (28,42)	46,37 (29,90)	
Veränderung von Baseline bis EOT			
n	193	100	
Mittelwert (SD)	1,89 (16,77)	0,42 (15,94)	
<b>Monat 3 nach Absetzen der Behandlung</b>			
n	50	0	
Mittelwert (SD)	29,03 (27,16)		
Veränderung von Baseline bis Monat 3 nach Absetzen der Behandlung			
n	50	0	
Mittelwert (SD)	-6,17 (19,46)		
<p>a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten.  n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.  Der Wertebereich der Subskalen und des Summenscores liegt zwischen 0 (entspricht keiner Beeinträchtigung) und 100 (entspricht der maximalen Beeinträchtigung).  SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; SD: Standardabweichung</p>			
<b>Studie: INS-312</b>		<b>Auswertungspopulation: Safety</b>	
Durchschnittlicher Gesamtscore und die Veränderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation			
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR-Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
<b>Baseline</b>			
n	69	84	153
Mittelwert (SD)	40,58 (22,03)	37,23 (23,54)	38,73 (22,86)
<b>Monat 6</b>			
n	61	73	134
Mittelwert (SD)	41,44 (23,20)	40,55 (24,04)	40,95 (23,58)
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	61	73	134
Mittelwert (SD)	2,54 (9,43)	1,99 (10,76)	2,24 (10,14)
<b>Monat 12</b>			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	40,64 (22,69)	36,54 (22,06)	38,44 (22,34)
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	4,12 (11,29)	0,61 (11,80)	2,23 (11,65)
<b>EOT</b>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	65	78	143
Mittelwert (SD)	44,149 (24,47)	38,41 (22,41)	41,018 (23,46)
Veränderung von Baseline bis EOT			
n	65	78	143
Mittelwert (SD)	4,13 (11,21)	2,54 (13,19)	3,26 (12,32)
<b>EOS (Monat 1 der Nachbeobachtung)</b>			
n	53	58	111
Mittelwert (SD)	39,97 (23,45)	34,56 (23,08)	37,14 (23,31)
Veränderung von Baseline bis EOS			
n	53	58	111
Mittelwert (SD)	2,02 (12,51)	-1,33 (11,55)	0,27 (12,08)
Durchschnittlicher Score der Subskala Krankheitssymptome ( <i>Symptoms</i> ) und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation			
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR-Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
<b>Baseline</b>			
n	69	84	153
Mittelwert (SD)	52,28 (21,43)	46,07 (24,4)	48,87 (23,14)
<b>Monat 6</b>			
n	61	75	136
Mittelwert (SD)	52,52 (21,85)	48,66 (25,41)	50,39 (23,87)
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	61	75	136
Mittelwert (SD)	1,30 (16,29)	1,97 (17,25)	1,67 (16,77)
<b>Monat 12</b>			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	52,78 (19,99)	47,25 (24,45)	49,81 (22,56)
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	1,45 (14,43)	2,98 (20,02)	2,27 (17,60)
<b>EOT</b>			
n	65	79	144
Mittelwert (SD)	54,59 (20,51)	49,39 (24,45)	51,74 (22,83)
Veränderung von Baseline bis EOT			
n	65	79	144
Mittelwert (SD)	1,88 (14,38)	4,08 (20,08)	3,09 (17,71)
<b>EOS (Monat 1 der Nachbeobachtung)</b>			
n	53	59	112
Mittelwert (SD)	48,58 (21,86)	42,38 (26,31)	45,32 (24,40)
Veränderung von Baseline bis EOS			
n	53	59	112
Mittelwert (SD)	-3,46 (16,86)	-1,69 (16,29)	-2,53 (16,51)
Durchschnittlicher Score der Subskala Belastung ( <i>Impact</i> ) und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation			
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR-Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Baseline</b>			
n	69	84	153
Mittelwert (SD)	33,30 (23,45)	30,46 (23,23)	31,74 (23,30)
<b>Monat 6</b>			
n	61	73	134
Mittelwert (SD)	34,81 (25,05)	34,17 (23,28)	34,46 (24,01)
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	61	73	134
Mittelwert (SD)	3,46 (11,22)	1,96 (12,53)	2,64 (11,93)
<b>Monat 12</b>			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	32,71 (24,44)	29,34 (20,67)	30,89 (22,44)
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	3,40 (12,83)	-0,53 (12,61)	1,29 (12,81)
<b>EOT</b>			
n	65	79	144
Mittelwert (SD)	37,08 (27,18)	31,52 (21,75)	34,03 (24,42)
Veränderung von Baseline bis EOT			
n	65	79	144
Mittelwert (SD)	4,51 (13,87)	2,40 (14,34)	3,35 (14,12)
<b>EOS (Monat 1 der Nachbeobachtung)</b>			
n	53	59	112
Mittelwert (SD)	31,46 (24,44)	27,32 (22,34)	29,28 (23,34)
Veränderung von Baseline bis EOS			
n	53	59	112
Mittelwert (SD)	0,90 (14,34)	-1,88 (12,81)	-0,56 (13,57)
Durchschnittlicher Score der Subskala Aktivität ( <i>Activity</i> ) und die Veränderung gegenüber Baseline für alle Erhebungszeitpunkte in beiden Kohorten (ALIS-erfahrene bzw. ALIS-naive Patienten) und in der Gesamtpopulation			
<b>Zeitpunkt Analyse Parameter</b>	<b>ALIS + MDR</b>		
	<b>ALIS-erfahrene (ALIS + MDR-Vortherapie) (N = 73)</b>	<b>ALIS-naive (MDR-Vortherapie) (N = 90)</b>	<b>Gesamt (N = 163)</b>
<b>Baseline</b>			
n	69	84	153
Mittelwert (SD)	46,88 (27,18)	44,27 (29,91)	45,45 (28,64)
<b>Monat 6</b>			
n	61	75	136
Mittelwert (SD)	47,23 (28,53)	46,31 (30,84)	46,72 (29,72)
Veränderung von Baseline bis Monat 6			
n	61	75	136
Mittelwert (SD)	1,91 (14,60)	2,11 (15,76)	2,02 (15,19)
<b>Monat 12</b>			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	47,99 (28,81)	43,48 (28,95)	45,56 (28,84)
Veränderung von Baseline bis Monat 12			
n	49	57	106
Mittelwert (SD)	6,57 (17,40)	1,28 (15,47)	3,73 (16,52)
<b>EOT</b>			
n	65	78	143
Mittelwert (SD)	50,88 (28,87)	45,06 (28,73)	47,70 (28,84)

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Veränderung von Baseline bis EOT n Mittelwert (SD)	65 4,71 (16,36)	78 2,20 (17,94)	143 3,34 (17,23)
<b>EOS (Monat 1 der Nachbeobachtung)</b>			
n Mittelwert (SD)	53 50,02 (29,31)	58 42,18 (30,35)	111 45,92 (29,98)
Veränderung von Baseline bis EOS n Mittelwert (SD)	53 6,47 (14,72)	58 -0,09 (17,23)	111 3,05 (16,34)
<p>n: Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Für die Veränderung von Baseline bis zum jeweiligen Zeitpunkt entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erhoben wurden. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Der Wertebereich der Subskalen und des Gesamtscores liegt zwischen 0 (entspricht keiner Beeinträchtigung) und 100 (entspricht der maximalen Beeinträchtigung).</p> <p>SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; SD: Standardabweichung</p>			

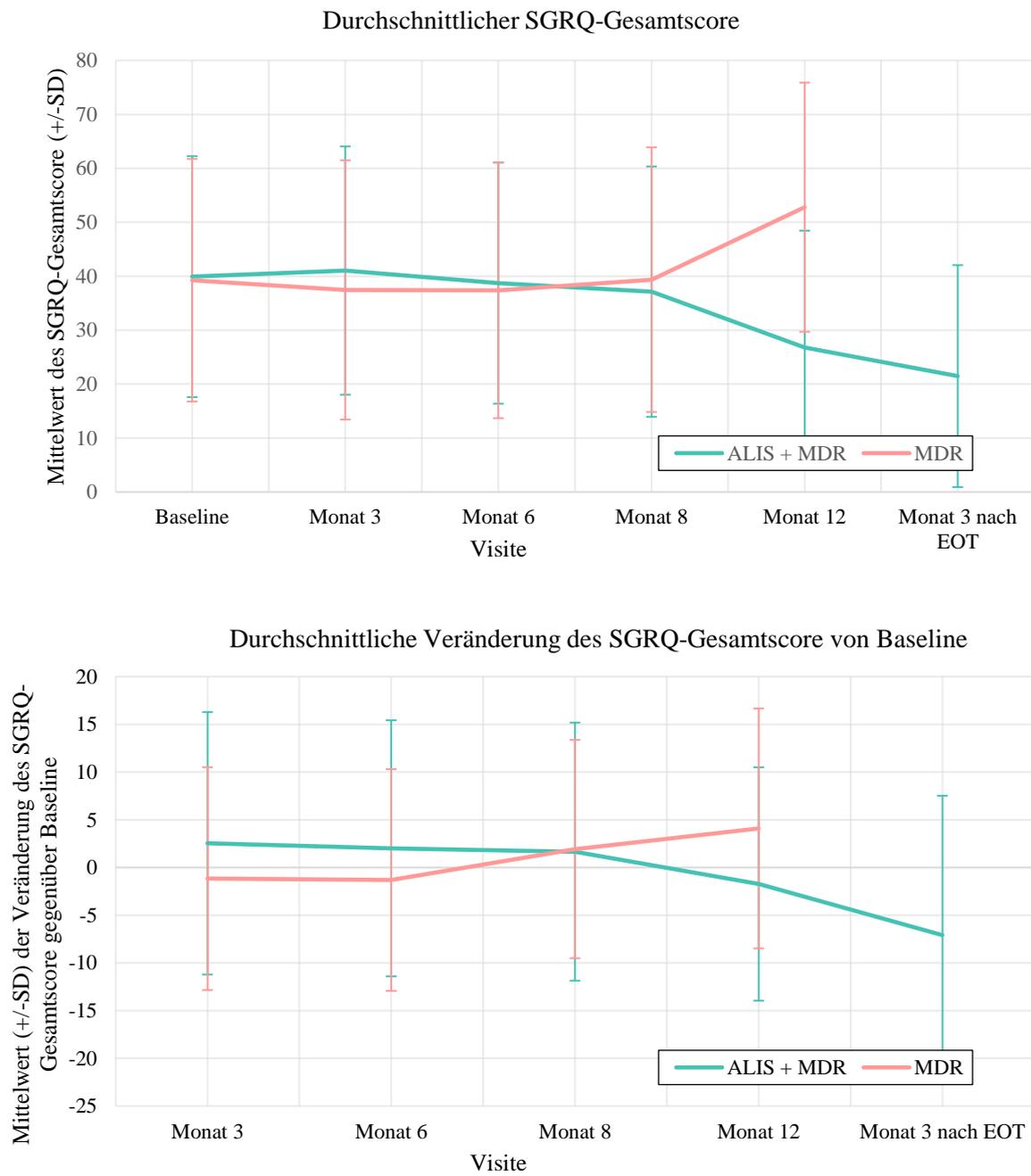


Abbildung 4-9: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ Gesamtscores im Studienverlauf (CONVERT)

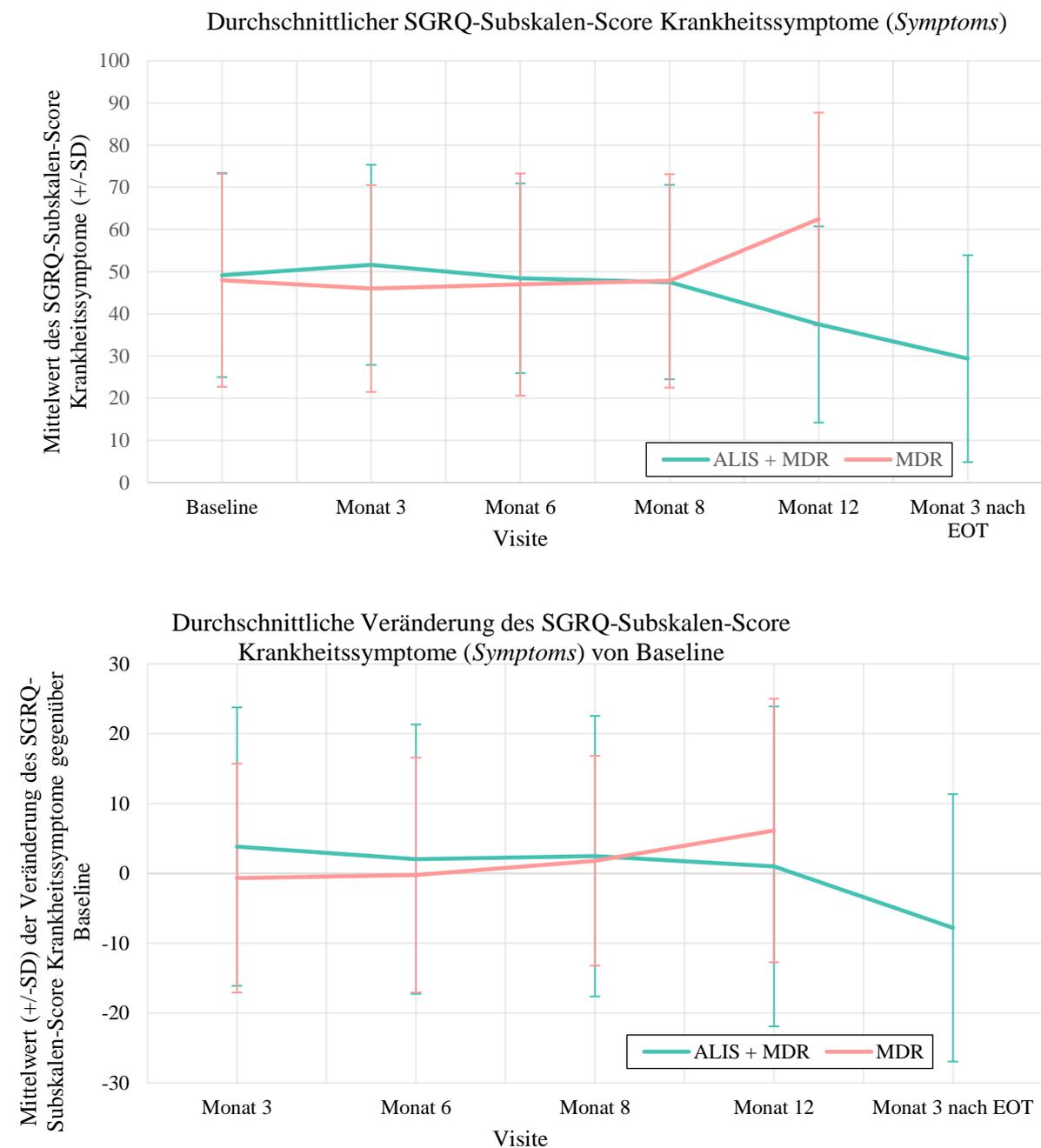


Abbildung 4-10: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ-Subskalen-Scores Krankheitssymptome (*Symptoms*) im Studienverlauf (CONVERT)

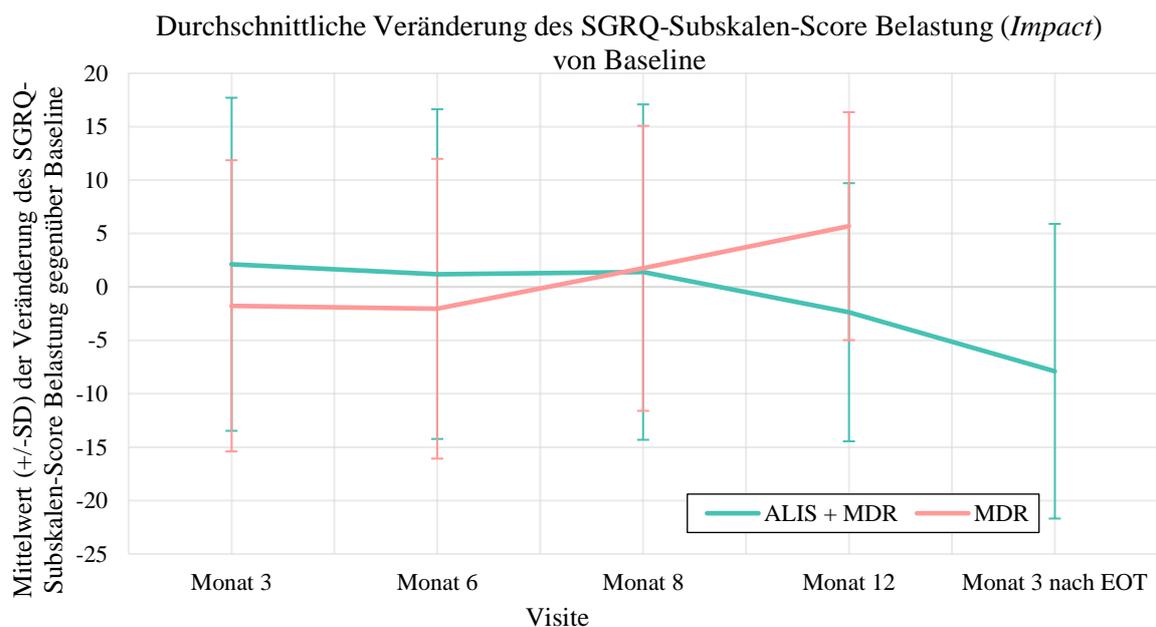
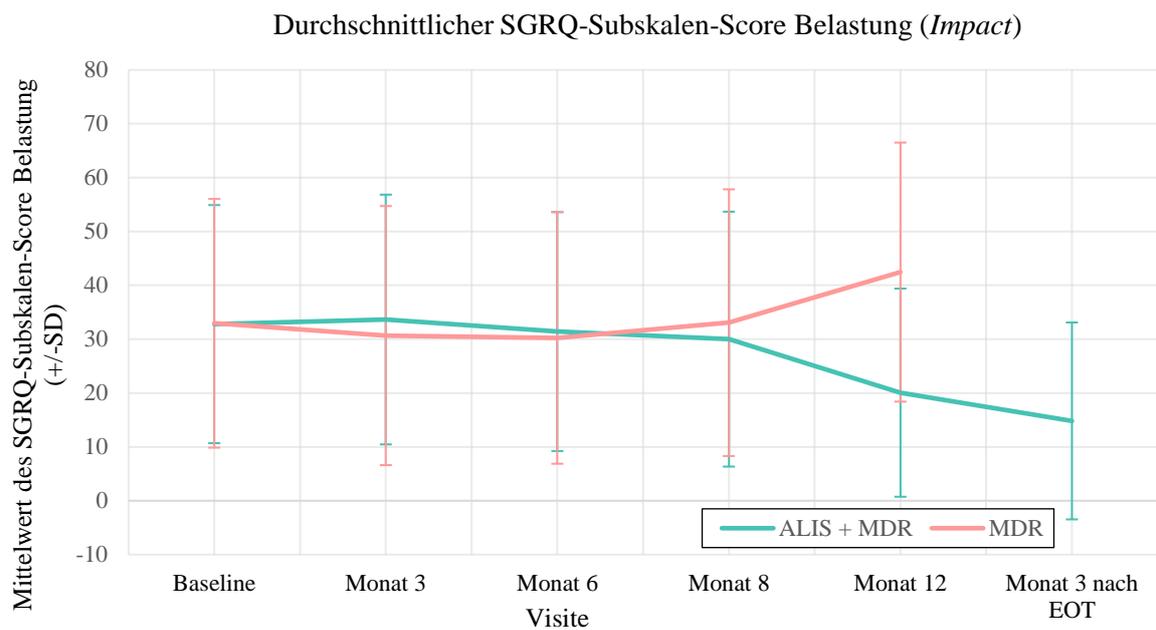


Abbildung 4-11: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ-Subskalen-Scores Belastung (*Impact*) im Studienverlauf (CONVERT)

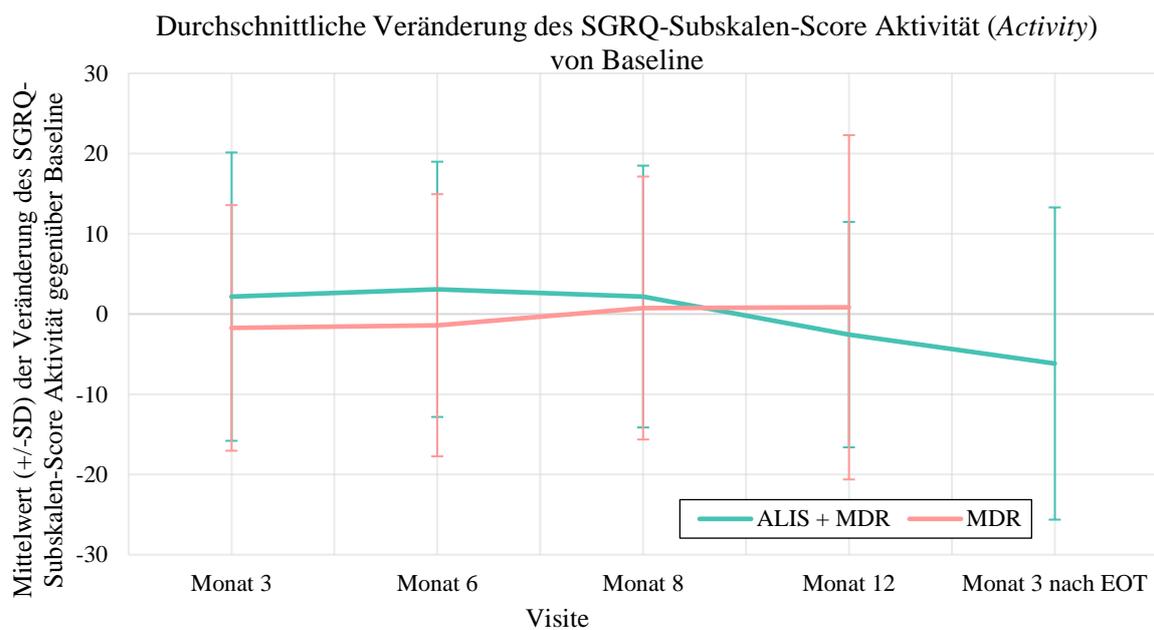
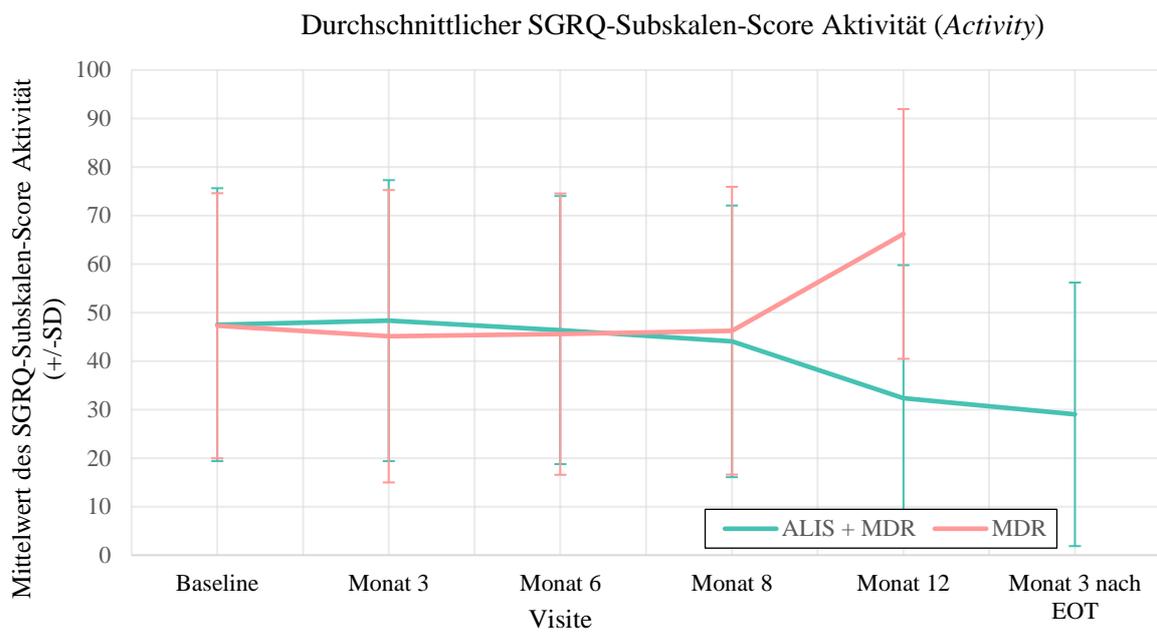


Abbildung 4-12: Grafische Darstellung der Änderung des SGRQ-Subskalen-Scores Aktivität (Activity) im Studienverlauf (CONVERT)

Tabelle 4-50: Rücklaufzeiten des SGRQ in CONVERT

Studie: CONVERT				Auswertungspopulation: ITT								
Zeitpunkt	Krankheitssymptome (%)			Belastung (%)			Aktivität (%)			Gesamtscore (%)		
	ALIS+MDR	MDR	Diff.	ALIS+MDR	MDR	Diff.	ALIS+MDR	MDR	Diff.	ALIS+MDR	MDR	Diff.
Baseline	99,1	98,2	-0,9	99,1	98,2	-0,9	99,1	98,2	-0,9	99,1	98,2	-0,9
Monat 3	87,1	94,6	7,6	86,6	92,9	6,3	87,1	92,0	4,9	86,6	91,1	4,5
Monat 6	75,9	94,6	18,8	75,9	94,6	18,8	75,9	94,6	18,8	75,4	94,6	19,2
Monat 8	71,4	87,5	16,1	72,3	88,4	16,1	71,9	88,4	16,5	71,0	87,5	16,5
Monat 12	24,1	4,5	-19,6	24,1	4,5	-19,6	24,1	4,5	-19,6	24,1	4,5	-19,6
EOT <sup>a</sup>	86,6	90,2	3,6	87,1	91,1	4,0	86,6	91,1	4,5	85,7	90,2	4,5
Monat 3 nach Absetzen der Behandlung	22,3	0,0	-22,3	22,3	0,0	-22,3	22,3	0,0	-22,3	22,3	0,0	-22,3

Die dargestellten Rücklaufzeiten beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Die Differenz der Rücklaufzeiten zwischen Behandlungsgruppen wird in Prozentpunkten angegeben.

a: EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten.  
SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; Diff.: Differenz der Rücklaufzeiten (ALIS + MDR – MDR)

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Analyse der Änderung des SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT		Auswertungspopulation:	
Zeitpunkt	Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von Baseline bis Monat 6			
Monat 6	MMRM <sup>a</sup>		
	LS-Mittelwert (SE)	3,32 (2,14)	0,16 (2,29)
	LS-Mittelwertdifferenz (SE)		3,16 (1,56)
	[95 %-KI]		[0,08; 6,23]
	p-Wert		0,0446
Veränderung des SGRQ-Subskalen-Scores Krankheitssymptome ( <i>Symptoms</i> ) von Baseline bis Monat 6			
Monat 6	MMRM <sup>a</sup>		
	LS-Mittelwert (SE)	3,15 (2,89)	1,06 (3,09)
	LS-Mittelwertdifferenz (SE)		2,09 (2,10)
	[95 %-KI]		[-2,04; 6,22]
	p-Wert		0,3196
Veränderung SGRQ-Subskalen-Scores Belastung ( <i>Impact</i> ) von Baseline bis Monat 6			
Monat 6	MMRM <sup>a</sup>		
	LS-Mittelwert (SE)	2,92 (2,46)	0,02 (2,64)
	LS-Mittelwertdifferenz (SE)		2,90 (1,80)
	[95 %-KI]		[-0,63; 6,44]
	p-Wert		0,1069
Veränderung des SGRQ-Subskalen-Scores Aktivität ( <i>Activity</i> ) von Baseline bis Monat 6			
Monat 6	MMRM <sup>a</sup>		
	LS-Mittelwert (SE)	4,64 (2,69)	0,59 (2,88)

LS-Mittelwertdifferenz (SE)	4,05 (1,97)
[95 %-KI]	[0,18; 7,92]
p-Wert	0,0405

MMRM mit Behandlung, Monat, der Interaktion von Behandlung × Monat und der Kombination aus beiden Randomisierungsstrata (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) als feste Effekte, der jeweiligen SGRQ-Scores zu Baseline als Kovariate sowie der Baseline × Monat-Interaktion. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; MMRM: *Mixed model for repeated measures*; SD: Standardabweichung; LS: *Least-Squares* (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CONVERT	<p><u>Erhebungsmethodik und Zeitraum</u></p> <p>Ein UE wurde definiert als jede unerwünschte Veränderung bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde; UE mussten nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen. Ein UE konnte jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.</p> <p>UE wurden bei jedem Kontakt mit den Patienten im Verlauf der Studie beginnend ab Baseline (Tag 1) und nach der ersten Gabe der Studienmedikation (ALIS + MDR bzw. MDR) bei allen nachfolgenden Visiten bis EOS erhoben. Für Patienten, die die Studie abbrachen, wurden UE bis 12 Monate nach EOT telefonisch nacherhoben. UE, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, wurden als Krankheitsgeschichte dokumentiert. Die Erhebung erfolgte durch direkte Beobachtung der Patienten, Untersuchung der Sicherheitsparameter oder durch das Stellen von offenen, nicht-führenden Fragen. Alle UE wurden im eCRF</p>

dokumentiert. Es wurde versucht, das Datum des Auftretens und Abklingen des UE, den Schweregrad, die Kausalität, die Behandlung und den Ausgang eines UE festzustellen.

Ein SUE wurde definiert als jede unerwünschte Veränderung bei einem Patienten, die unabhängig von der Dosis tödlich oder lebensbedrohend war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte. Als „lebensbedrohend“ im Sinne dieser Definition ist die tatsächlich aufgetretene Reaktion gemeint, die den Patienten unmittelbar der Gefahr des Todes aussetzte (d.h. dies schloss keine Reaktionen ein, die den Tod hätten verursachen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären).

#### Beurteilung des Schweregrads

Jedes UE wurde, soweit zutreffend, nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Kriterien der Version 4,0 eingeteilt. Alle anderen Labor- und klinischen Befunde wurden in eine der nachfolgenden Kategorien eingestuft:

- Schweregrad 1 (Mild): Ereignisse, die nur eine minimale oder gar kein Eingreifen erforderten und die Patienten in ihren täglichen Aktivitäten nicht behinderten.
- Schweregrad 2 (Moderat): Ereignisse, die Patienten zu einem geringen Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen führten. Moderate UE können zu einer Einschränkung der täglichen Aktivitäten führen.
- Schweregrad 3 (Schwer): Ereignisse, die die üblichen täglichen Aktivitäten von Patienten unterbrachen und möglicherweise eine systemische medikamentöse Therapie oder eine andere Behandlung erforderlich machten. Schwerwiegende Ereignisse können zu einer erheblichen Beeinträchtigung führen bzw. behindernd sein.
- Schweregrad 4 (Lebensbedrohlich): Jegliche unerwünschte Arzneimittelwirkung, die Patienten nach Ansicht des Prüfarztes durch die tatsächlich aufgetretene Reaktion unmittelbar einer Lebensgefahr aussetzte (d.h. dies schloss keine Reaktionen ein, die den Tod hätten verursachen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären).
- Schweregrad 5 (Tod)

#### Beurteilung der Kausalität

- Definitiv im Zusammenhang stehend: Eine Reaktion, die nach der Verabreichung des Studienmedikaments in einer plausiblen zeitlichen Abfolge auftrat; die einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster auf das Studienmedikament folgte; die bei Absetzen oder Dosisreduktion der Studienmedikation verschwand oder abnahm; und/oder die bei Verabreichung des Studienmedikaments wieder auftrat oder sich verschlimmerte.
- Wahrscheinlich im Zusammenhang stehend: Eine Reaktion, die nach der Verabreichung des Studienmedikaments in einer plausiblen zeitlichen Abfolge auftrat; die einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster auf das Studienmedikament folgte; und/oder die nicht angemessen durch andere Faktoren, wie die Grunderkrankung, Komplikationen, Begleitmedikation oder begleitende Behandlungen, erklärt werden konnte.
- Möglicherweise im Zusammenhang stehend: Eine Reaktion, die nach der Verabreichung des Studienmedikaments in einer plausiblen zeitlichen Abfolge auftrat; die einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster auf das Studienmedikament folgte, die jedoch durch mehrere andere Faktoren, einschließlich der Grunderkrankung, Komplikationen, Begleitmedikation oder begleitende Behandlungen, hervorgerufen worden sein könnte.
- Nicht im Zusammenhang stehend: Eine Reaktion, für die genügende Daten vorliegen, die darauf hindeuten, dass die Ätiologie in keinem Zusammenhang mit dem Studienmedikament steht.

#### UE von besonderem Interesse (UESI)

Als UESI wurden Ereignisse definiert, die bekanntermaßen parenteral verabreichtem Amikacin oder der Inhalation von Antibiotika zugeordnet werden konnten. Dazu gehörten:

- Bronchospasmus
- Hämoptoe
- Ototoxizität
- Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung
- Superinfektion einer COPD
- Allergische Alveolitis
- Nephrotoxizität
- Neuromuskuläre Ereignisse
- Sonstige respiratorische Ereignisse

Die vollständige Auflistung der der jeweiligen UESI-Gruppe zugeordneten SOC und PT ist in Tabelle 4-53 dargestellt.

Da Husten ein häufig mit inhalierten Arzneimitteln assoziiertes Symptom ist, wurden zum UE Husten zusätzliche Details, darunter Dauer und Häufigkeit der Hustenanfälle, erhoben.

#### Beurteilung des Ausgangs eines Ereignisses und Nacherhebung

Der durch den Prüfarzt festgestellte Ausgang jedes UE wurde im eCRF entweder als bereits abgeklungen oder fortlaufend dokumentiert. UE mit unbekanntem Ausgang wurden als fortlaufend dokumentiert.

Wurde bei einem Patienten aufgrund eines UE die Studienbehandlung abgebrochen, musste der Patient bis zur Auflösung oder Stabilisierung des abnormen Parameters oder Symptoms durch den Prüfarzt nachbeobachtet und behandelt werden.

Alle SUE, einschließlich derer, die bis EOS andauerten, wurden bis zur Auflösung, Stabilisierung oder bis eine andere Erklärung gefunden werden konnte, nachverfolgt.

#### Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der Sicherheit gemäß den Vorgaben der Modulvorlage umgesetzt. Folgende Auswertungen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE Grad 3-4)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

Zusätzlich werden Auswertungen nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT) dargestellt für

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Als Zusatzbetrachtung wird die monatliche Inzidenz der häufigsten unter ALIS+MDR berichteten UE bis einschließlich Monat 6 präsentiert.

Therapieabbrüche wurden auf SOC/PT-Ebene vollständig und deskriptiv dargestellt. Die Darstellung der UE, die zum Tod führten, erfolgt deskriptiv im Rahmen der Darstellung des Endpunkts Gesamtmortalität.

UESI werden unabhängig von der Ereignisrate als Gesamtraten und differenziert nach schweren und schwerwiegenden UESI dargestellt.

In die genannten Auswertungen der UE sind alle UE eingegangen, die unter der Behandlung mit der Studienmedikation eintraten. Gemäß Studienprotokoll wurden als solche alle UE definiert, die von der ersten Gabe der Studienmedikation (ALIS + MDR bzw. MDR) bis 28

Tage nach Absetzen der Studienmedikation eintraten (engl.: „*treatment-emergent adverse events*“). Die Auswertungen erfolgten auf der Safety-Population.

Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsgruppen werden Auswertungen der UE als Ereigniszeitanalysen dargestellt.

#### Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

1. Sensitivitätsanalyse der UE unter der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie

Die Ergebnisse der Hauptanalyse der

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE Grad 3-4)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

wurden auf einer Teilpopulation der Patienten in CONVERT für das vorliegende Dossier *post hoc* nachberechnet, bei welchen nur Wirkstoffe als Teil der MDR zum Einsatz kamen, die unter die Wirkstoff-Auswahl der vom G-BA bestimmten zVT für ALIS fallen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin. Die Auswahl der in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand der Einteilung der als Teil von MDR eingesetzten Medikamente in die Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“, „Rifamycine“ und „Andere“ (vgl. Tabelle 4-17). Die analysierte Teilpopulation umfasste alle Patienten, deren MDR zu Baseline aus den Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“ und „Rifamycine“ zusammengesetzt war. Patienten mit Medikamenten der Kategorie „Andere“ als Teil von MDR wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Zusätzlich werden folgende Analysen ergänzend dargestellt:

2. Analyse der Häufigkeiten der UE in der Behandlungsphase vs. Nachbeobachtungsphase  
Es wurden die pro Kopf-Raten der UE (unabhängig vom Schweregrad) in der Behandlungsphase (von Baseline bis EOT) und der Nachbeobachtungsphase (EOT bis EOS) verglichen. Die Auswertungspopulation enthält ausschließlich Patienten, für die sowohl unter der Behandlung als auch in der Nachbeobachtungsphase Sicherheitsdaten vorlagen und bei denen UE aufgetreten sind.
3. Weitergehende Charakteristika des UE Husten in der ALIS + MDR-Gruppe  
Es werden die Häufigkeit, Art (episodisch bzw. persistent), durchschnittliche Dauer und der zeitliche Zusammenhang mit der Inhalation von ALIS zusammengefasst. Die Auswertungspopulation entspricht allen Patienten der Safety-Population der ALIS + MDR-Gruppe.
4. Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen – Angaben zu Hospitalisierungen  
Im Rahmen weiterer Untersuchungen der Studie wurden Patienten während der Behandlungsphase (außer Monat 10 und 14) zur Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen befragt. Dabei wurden u.a. Angaben zu Häufigkeit von Hospitalisierungen mit bzw. ohne Intensivbehandlung, die im Zusammenhang mit NTM stehen, gemacht. Diese Erhebung bedient vorrangig den gesundheitsökonomischen Aspekt, nähere Informationen zur Operationalisierung liegen daher nicht vor. Trotz der begrenzten Aussagekraft dieser Erhebung für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse dieser Erhebung ergänzend deskriptiv dargestellt. Die Analyse berichtet die Anzahl hospitalisierter Patienten insgesamt bzw. NTM-bedingt hospitalisierter Patienten in beiden Behandlungsgruppen mit bzw. ohne Intensivbehandlung, sowie die Dauer der Intensivbehandlung, seit der jeweils letzten Visite für alle Erhebungszeitpunkte bis zum Ende der Behandlungsphase (EOT) auf Grundlage der Safety-Population.

INS-312	<p>Die Operationalisierung der UE in INS-312 erfolgte nach der gleichen Methodik wie in CONVERT.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Im Dossier werden folgende deskriptive Auswertungen der UE aus dem finalen Studienbericht ergänzend dargestellt:</p>
---------	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• Rate der UE nach Schweregrad (Grade 1-5)</li> <li>• Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Gesamtraten UESI</li> </ul> <p>Zusätzlich werden Auswertungen nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT) dargestellt für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die bei mindestens 5 % der Patienten aus einem der früheren Studienarme (in CONVERT) aufgetreten sind</li> </ul>
<p>UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; eCRF: elektronischer <i>Case Report Form</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; UESI: UE von besonderem Interesse; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; EOT: <i>End of Treatment</i>; EOS: <i>End of Study</i>; NTM: Nicht-tuberkulöse Mykobakterien</p>

Tabelle 4-53: In die jeweilige UESI eingeschlossene SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UESI	SOC	PT
Bronchospasmus	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma
		Erkrankung der Bronchien
		Hyperreagibilität des Bronchialsystems
		Bronchospasmus
		Dyspnoe
		Belastungsdyspnoe
		verlängertes Expirium
		Tachypnoe
		Engegefühl des Halses
		Giemen
Hämoptoe	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hämoptoe
Ototoxizität	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Taubheit
		Taubheit bilateral
		Schallempfindungsschwerhörigkeit
		einseitige Taubheit
		Hypoakusis
		Hypakusis
		Tinnitus
		Vertigo
	Erkrankungen des Nervensystems	Gleichgewichtsstörung
		Schwindelgefühl

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Präsynkope
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
		Infektionen und parasitäre Erkrankungen
		Verschlimmerung der Brochiektasie durch Infektion
		Superinfektion einer COPD
		Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose
		Superinfektion einer COPD
Superinfektion einer COPD	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Superinfektion einer COPD
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
Allergische Alveolitis	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alveolitis allergisch
		eosinophile Pneumonie
		interstitielle Lungenerkrankung
		Pneumonitis
Nephrotoxizität	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie
		Proteinurie
		Nierenversagen
		Azotämie
		Bilirubinurie
		Leukozyturie
		Nitriturie
		Nierenfunktionsbeeinträchtigung
	Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht
		Blut im Urin nachweisbar
		Kreatininclearance erhöht
		glomeruläre Filtrationsrate anomal
		glomeruläre Filtrationsrate vermindert
		Erythrozyten im Urin positiv
		Bilirubin im Urin erhöht
Harnzylinder vorhanden		
Neuromuskuläre Ereignisse	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche
		Erkrankungen des Nervensystems
		Gleichgewichtsstörung
		Neurotoxizität
		periphere Neuropathie
	periphere sensorische Neuropathie	
Sonstige respiratorische Ereignisse	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alle PT, die nicht Teil einer anderen Gruppe sind
Die Auswahl der SOC und PT für die prädefinierten UESI erfolgte unmittelbar vor der Datenbanksperre.		

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONVERT	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig <sup>a</sup>
INS-312	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

a: Für UE geringer Intensität und Therapieabbrüche aufgrund von UE ist aufgrund des offenen Studiendesigns von einem höheren Verzerrungspotenzial auszugehen.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Studie CONVERT

Das offene Studiendesign stellt für einige Teilaspekte der unerwünschten Ereignisse ein Verzerrungspotenzial dar. Bedingt durch eine fehlende Verblindung könnten UE, die beispielsweise mit der Anwendung eines Arzneimittels bekanntermaßen in Verbindung gebracht werden, häufiger berichtet werden. Dies betrifft jedoch nicht UE, die objektiv erfassbar sind, beispielsweise schwere UE und SUE.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein weiterer Verzerrungsaspekt, der durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen zu erklären ist. Um diese adäquat zu berücksichtigen, wurden UE für die vorliegende Bewertung mittels Ereigniszeitanalysen untersucht und dargestellt.

Unter Berücksichtigung aller genannten Aspekte ist dennoch davon auszugehen, dass sich die Ergebnisse zur Sicherheit von ALIS bei einer Behebung der genannten Verzerrungsaspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in CONVERT insgesamt als niedrig eingestuft.

**Extensionsstudie INS-312**

Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der INS-312 wird als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten**

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten sind in Tabelle 4-55 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind für Gesamtraten der UE in Abbildung 4-13, der schweren UE in Abbildung 4-14, der SUE in Abbildung 4-15 und der UE, die zum Therapieabbruch führten in Abbildung 4-16 dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Gesamtrate UE		
<b>Patienten mit mindestens 1 UE</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	219 (98,2 %)	102 (91,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	4 (1,8 %)	10 (8,9 %)
Median [95 %-KI]	5 [4; 7]	60 [50; 91]
HR [95 %-KI]	2,69 [2,11; 3,43]	
p-Wert	<0,0001	
Gesamtrate schwere UE <sup>b</sup>		
<b>Patienten mit mindestens 1 schweren UE (CTCAE Grad 3-4)</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	44 (19,7 %)	13 (11,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	179 (80,3 %)	99 (88,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	389 [328; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,84 [0,98; 3,43]	
p-Wert	0,0568	
Gesamtrate SUE		
<b>Patienten mit mindestens 1 SUE</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	45 (20,2 %)	23 (20,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	178 (79,8 %)	89 (79,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	341 [337; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,98 [0,58; 1,63]	
p-Wert	0,9234	
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten <sup>a</sup>		
<b>Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	47 (21,1 %)	2 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	176 (78,9 %)	110 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	12,83 [3,11; 52,88]	
p-Wert	0,0004	

<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.          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.          Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt; 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.          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)</p> <p>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>			
<b>Studie: INS-312</b>		<b>Auswertungspopulation: Safety</b>	
Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten			
Analyse Parameter	ALIS + MDR- Vortherapie (N = 73)	MDR-Vortherapie (N = 90)	Gesamt (N = 163)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Patienten mit mindestens 1 UE</b>	68 (93,2 %)	90 (100 %)	158 (96,9 %)
<b>Patienten mit mindestens 1 SUE</b>	20 (27,4 %)	32 (35,6 %)	52 (31,9 %)
<b>Patienten mit mindestens 1 UE nach maximalem Schweregrad</b>			
Grad 1: Mild	22 (30,1 %)	21 (23,3 %)	43 (26,4 %)
Grad 2: Moderat	30 (41,1 %)	33 (36,7 %)	63 (38,7 %)
Grad 3: Schwer	13 (17,8 %)	29 (32,2 %)	42 (25,8 %)
Grad 4: Lebensbedrohlich	1 (1,4 %)	3 (3,3 %)	4 (2,5 %)
Grad 5: Tod	2 (2,7 %)	4 (4,4 %)	6 (3,7 %)
<b>Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte<sup>a</sup></b>	8 (11,0 %)	24 (26,7 %)	32 (19,6 %)
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.          Patienten, bei welchen mehr als 1 UE der jeweiligen Kategorie aufgetreten ist, werden einmal gezählt.          a: Gezählt wird Therapieabbruch jeglicher Studienmedikation (d.h. ALIS, MDR oder beides)</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>			

Im Verlauf der Studie CONVERT ist bei den meisten Patienten mindestens 1 UE aufgetreten (ALIS + MDR: 219 (98,2 %) Patienten; MDR: 102 (91,1 %)). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE in der ALIS + MDR-Gruppe war kürzer (Median [95 %-KI]: ALIS + MDR: 5 [4; 7] Tage; MDR: 60 [50; 91] Tage) als in der MDR-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE unter der Behandlung mit ALIS + MDR war signifikant (p-Wert: < 0,0001) höher als in der MDR-Gruppe. Das HR [95 %-KI] lag bei 2,69 [2,11; 3,43].

Schwere UE traten bei 44 (19,7 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe und bei 13 (11,6 %) Patienten in der MDR-Gruppe auf. Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,0568).

In beiden Behandlungsgruppen sind bei etwa einem Fünftel der Patienten jeweils SUE aufgetreten (ALIS + MDR: 45 (20,2 %) Patienten; MDR: 23 (20,5 %) Patienten). Das Auftreten von SUE führte in den meisten Fällen zur Hospitalisierung (ALIS + MDR: 41 (18,4 %) Patienten; MDR: 20 (17,9 %) Patienten). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,9234) für die Häufigkeit von SUE zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der ALIS + MDR-Gruppe traten vermehrt UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Bei 47 (21,1 %) Patienten unter der Behandlung mit ALIS + MDR wurde die Therapie abgebrochen (ALIS, MDR oder beides) gegenüber 2 (1,8 %) Patienten in der MDR-Gruppe. Der Median der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wurde in beiden Behandlungsgruppen jedoch nicht erreicht. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (p-Wert: 0,0004) zum Vorteil von MDR, das HR [95 %-KI] lag bei 12,83 [3,11; 52,88].

Bei fast allen Patienten, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 wechselten, trat im Verlauf der Studie mindestens 1 UE auf (158 (96,9 %) Patienten). Bei der Mehrheit der Patienten mit UE waren die aufgetretenen UE mild bis schwer (Schweregrad 1-3), bei 4 (2,5 %) Patienten waren die UE lebensbedrohlich und führten bei 6 (3,7 %) Patienten zum Tod. Insgesamt trat bei 52 (31,9 %) Patienten im Analysezeitraum mindestens 1 SUE auf. Die Therapieabbruchrate aufgrund von UE lag bei 19,6 %.

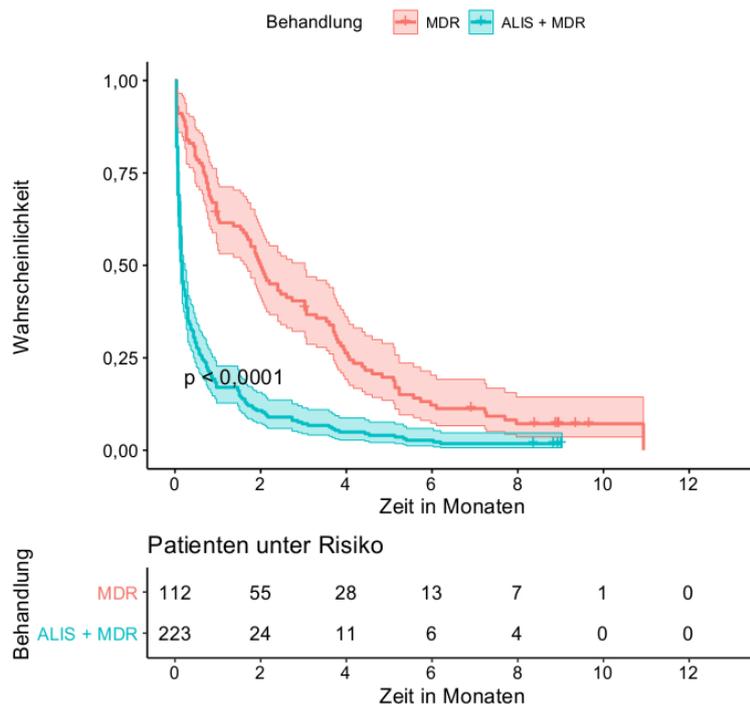


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE – Safety-Population (CONVERT)

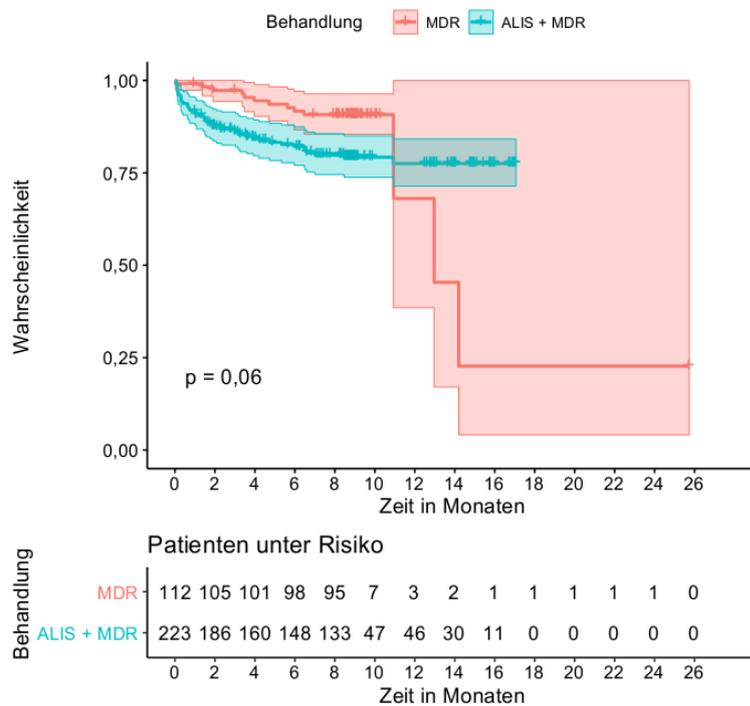


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) – Safety-Population (CONVERT)

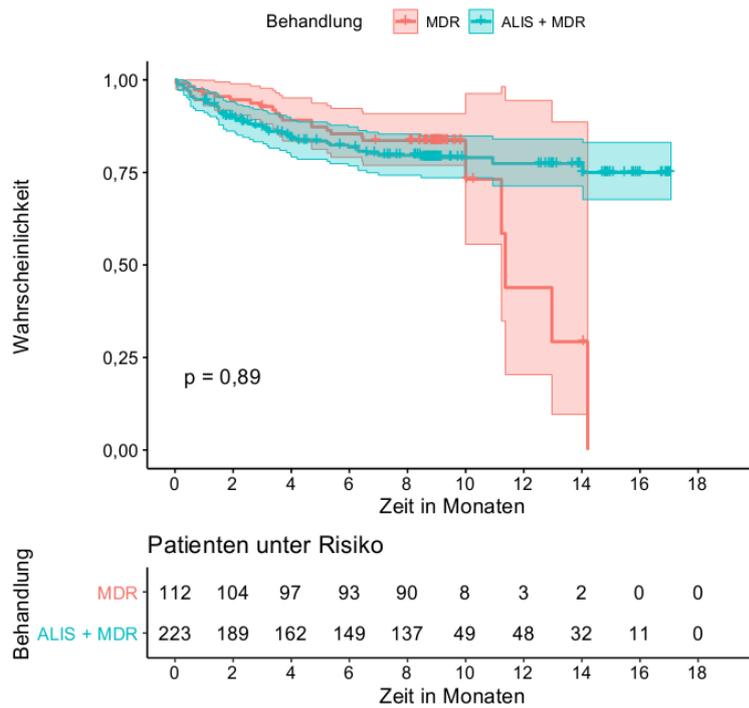


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten SUE – Safety-Population (CONVERT)

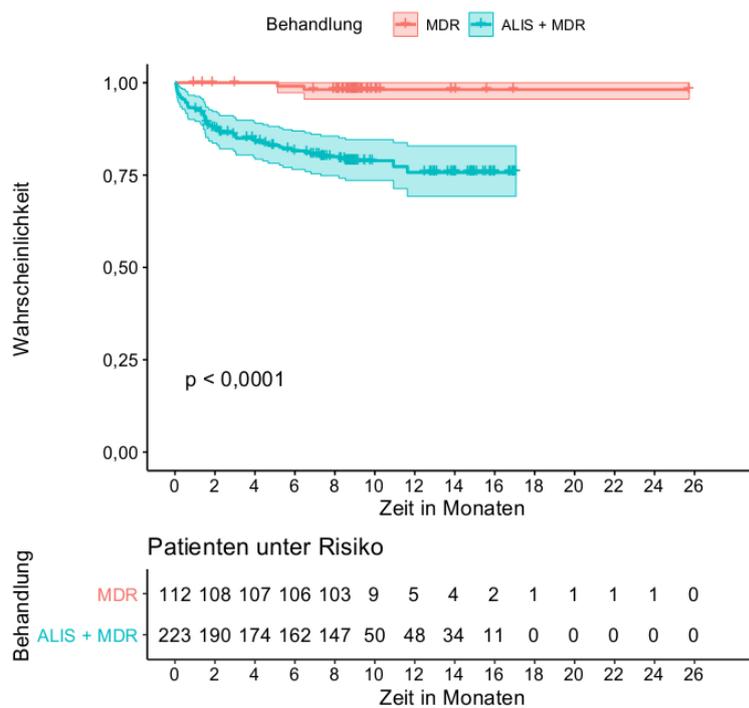


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE – Safety-Population (CONVERT)

### Auswertungen nach SOC und PT

Die Ergebnisse der Auswertung der Raten der UE nach SOC und PT für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, werden in Tabelle 4-56 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G. Für SOC bzw. PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied werden Kaplan-Meier-Kurven zusätzlich in Abbildung 4-17 bis einschließlich Abbildung 4-30 dargestellt.

Zu den am häufigsten aufgetretenen UE gehörten die SOC

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (ALIS + MDR: 195 (87,4 %) Patienten; MDR: 57 (50,9 %) Patienten), darunter insbesondere die PT
  - Dysphonie (ALIS + MDR: 104 (46,6 %) Patienten; MDR: 2 (1,8 %) Patienten),
  - Husten (ALIS + MDR: 85 (38,1 %) Patienten; MDR: 17 (15,2 %) Patienten),
  - Dyspnoe (ALIS + MDR: 48 (21,5 %) Patienten; MDR: 10 (8,9 %) Patienten) und
  - Hämoptoe (ALIS + MDR: 41 (18,4 %) Patienten; MDR: 16 (14,3 %) Patienten), sowie die SOC
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ALIS + MDR: 102 (45,7 %) Patienten; MDR: 50 (44,6 %) Patienten),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (ALIS + MDR: 90 (40,4 %) Patienten; MDR: 25 (22,3 %) Patienten),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (ALIS + MDR: 77 (34,5 %) Patienten; MDR: 18 (16,1 %) Patienten),
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (ALIS + MDR: 53 (23,8 %) Patienten; MDR: 17 (15,2 %) Patienten) und
- Erkrankungen des Nervensystems (ALIS + MDR: 53 (23,8 %) Patienten; MDR: 13 (11,6 %) Patienten).

Auf Ebene der SOC zeigten sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in den folgenden SOC-Kategorien und den zugehörigen PTs:

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95 %-KI]: 4,06 [2,99; 5,49]; p-Wert: < 0,0001)

- Dysphonie (HR [95 %-KI]: 38,90 [9,59; 157,77]; p-Wert: <0,0001)
- Husten (HR [95 %-KI]: 3,29 [1,95; 5,54]; p-Wert: <0,0001)
- Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 2,72 [1,37; 5,38]; p-Wert: 0,0041)
- Schmerzen im Oropharynx (HR [95 %-KI]: 6,89 [1,63; 29,16]; p-Wert: 0,0088)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 2,18 [1,40; 3,41]; p-Wert: 0,0006)
  - Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 3,02 [1,16; 7,85]; p-Wert: 0,0231)
  - Übelkeit (HR [95 %-KI]: 3,56 [1,24; 10,24]; p-Wert: 0,0186)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]: 2,63 [1,57; 4,41]; p-Wert: 0,0002)
  - Ermüdung (HR [95 %-KI]: 2,54 [1,18; 5,48]; p-Wert: 0,0176)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR [95 %-KI]: 1,88 [1,09; 3,26]; p-Wert: 0,0235)
- Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 %-KI]: 2,36 [1,28; 4,34]; p-Wert: 0,0058)

Auf Ebene der PT wurden zudem statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in den PT Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 3,42 [1,00; 11,68]; p-Wert: 0,0493) und Tinnitus (HR [95 %-KI]: 10,25 [1,37; 76,85]; p-Wert: 0,0235) festgestellt.

In der Extensionsstudie INS-312 gehörten die häufigsten UE ebenfalls den zu SOC

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (109 (66,9 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 34 (46,6 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 75 (83,3 %) Patienten), darunter PT
  - Dysphonie (44 (27,0 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 5 (6,8 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 39 (43,3 %) Patienten),
  - Husten (41 (25,2 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 9 (12,3 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 32 (35,6 %) Patienten),
  - Dyspnoe (25 (15,3 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 9 (12,3 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 16 (17,8 %) Patienten),
  - Hämoptoe (22 (13,5 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 11 (15,1 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 11 (12,2 %) Patienten), sowie den SOC

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (87 (53,4 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 39 (53,4 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 48 (53,3 %) Patienten),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (47 (28,8 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 18 (24,7 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 29 (32,2 %) Patienten),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (45 (27,6 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 13 (17,8 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 32 (35,6 %) Patienten),
- Erkrankungen des Nervensystems (33 (20,2 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 14 (19,2 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 19 (21,1 %) Patienten) und
- Untersuchungen (29 (17,8 %) Patienten, davon ALIS + MDR-Vortherapie: 14 (19,2 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 15 (16,7 %) Patienten).

Insgesamt sind die Ergebnisse der UE in INS-312 vergleichbar mit den Ergebnissen aus CONVERT. Die meisten aufgetretenen UE in beiden Studien sind respiratorischer Natur. In der Studie INS-312 traten diese UE häufiger in der ALIS-naiven als in der ALIS-erfahrenen Patientenkohorte auf, was darauf hindeutet, dass die Inzidenz der UE nach einer initialen Therapieeingewöhnung absinkt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Raten der UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
SOC PT Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 UE – Darstellung nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	195 (87,4 %)	57 (50,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	28 (12,6 %)	55 (49,1 %)
Median [95 %-KI]	8 [5; 11]	228 [182; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,06 [2,99; 5,49]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Dysphonie</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	104 (46,6 %)	2 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	119 (53,4 %)	110 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [94; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	38,90 [9,59; 157,77]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Husten</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	85 (38,1 %)	17 (15,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	138 (61,9 %)	95 (84,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

HR [95 %-KI] p-Wert	3,29 [1,95; 5,54] <0,0001	
Dyspnoe Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	48 (21,5 %) 175 (78,5 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,72 [1,37; 5,38] 0,0041	10 (8,9 %) 102 (91,1 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
Hämoptoe Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	41 (18,4 %) 182 (81,6 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,47 [0,82; 2,62] 0,1959	16 (14,3 %) 96 (85,7 %) n.a. [345; n.a.] n.a. n.a.
Schmerzen im Oropharynx Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	24 (10,8 %) 199 (89,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] 6,89 [1,63; 29,16] 0,0088	2 (1,8 %) 110 (98,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	20 (9,0 %) 203 (91,0 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,81 [0,95; 8,25] 0,0610	5 (4,5 %) 107 (95,5 %) 683 [426; n.a.] n.a. n.a.
Giemen Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	15 (6,7 %) 208 (93,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,45 [0,70; 8,53] 0,1594	3 (2,7 %) 109 (97,3 %) n.a. [388; n.a.] n.a. n.a.
Sputum vermehrt Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	13 (5,8 %) 210 (94,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] 6,11 [0,79; 47,16] 0,0824	1 (0,9 %) 111 (99,1 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	102 (45,7 %) 121 (54,3 %) 290 [222; n.a.] 1,13 [0,80; 1,59] 0,4870	50 (44,6 %) 62 (55,4 %) 318 [221; n.a.] n.a. n.a.
Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	19 (8,5 %) 204 (91,5 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,10 [0,47; 2,55] 0,8254	8 (7,1 %) 104 (92,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
Nasopharyngitis Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	12 (5,4 %) 211 (94,6 %) n.a. [n.a.; n.a.]	8 (7,1 %) 104 (92,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]

HR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,35; 2,11] 0,7469	
<b>Orale Candidose</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	10 (4,5 %) 213 (95,5 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,07 [0,44; 9,74] 0,3561	2 (1,8 %) 110 (98,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Pneumonie</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	10 (4,5 %) 213 (95,5 %) n.a. [n.a.; n.a.] 0,74 [0,29; 1,87] 0,5215	8 (7,1 %) 104 (92,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	90 (40,4 %) 133 (59,6 %) n.a. [273; n.a.] 2,18 [1,40; 3,41] 0,0006	25 (22,3 %) 87 (77,7 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Diarrhoe</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	29 (13,0 %) 194 (87,0 %) n.a. [n.a.; n.a.] 3,02 [1,16; 7,85] 0,0231	5 (4,5 %) 107 (95,5 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Uebelkeit</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	25 (11,2 %) 198 (88,8 %) n.a. [n.a.; n.a.] 3,56 [1,24; 10,24] 0,0186	4 (3,6 %) 108 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Erbrechen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	14 (6,3 %) 209 (93,7 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,63 [0,75; 9,17] 0,1289	3 (2,7 %) 109 (97,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. n.a.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	77 (34,5 %) 146 (65,5 %) n.a. [477; n.a.] 2,63 [1,57; 4,41] 0,0002	18 (16,1 %) 94 (83,9 %) n.a. [337; n.a.] n.a. n.a.
<b>Ermüdung</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	36 (16,1 %) 187 (83,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,54 [1,18; 5,48] 0,0176	8 (7,1 %) 104 (92,9 %) n.a. [378; n.a.] n.a. n.a.
<b>Fieber</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	17 (7,6 %) 206 (92,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]	5 (4,5 %) 107 (95,5 %) n.a. [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	2,01 [0,74; 5,45] 0,1705	
<b>Brustkorbbeschwerden</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	13 (5,8 %) 210 (94,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,09 [0,59; 7,45] 0,2543	3 (2,7 %) 109 (97,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	53 (23,8 %) 170 (76,2 %) n.a. [477; n.a.] 1,88 [1,09; 3,26] 0,0235	17 (15,2 %) 95 (84,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Arthralgie</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	15 (6,7 %) 208 (93,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,94 [0,85; 10,17] 0,0883	3 (2,7 %) 109 (97,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Rückenschmerzen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	14 (6,3 %) 209 (93,7 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,07 [0,68; 6,32] 0,1990	4 (3,6 %) 108 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	53 (23,8 %) 170 (76,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,36 [1,28; 4,34] 0,0058	13 (11,6 %) 99 (88,4 %) n.a. [426; n.a.]
<b>Kopfschmerz</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	22 (9,9 %) 201 (90,1 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,45 [0,93; 6,47] 0,0713	5 (4,5 %) 107 (95,5 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Schwindelgefühl</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	15 (6,7 %) 208 (93,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,70 [0,78; 9,37] 0,1183	3 (2,7 %) 109 (97,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	44 (19,7 %) 179 (80,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,73 [0,94; 3,17] 0,0775	14 (12,5 %) 98 (87,5 %) n.a. [330; n.a.]
<b>Untersuchungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	42 (18,8 %) 181 (81,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	16 (14,3 %) 96 (85,7 %) n.a. [n.a.; n.a.]

HR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,80; 2,57] 0,2242	
<b>Gewicht erniedrigt</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	18 (8,1 %) 205 (91,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] 3,42 [1,00; 11,68] 0,0493	3 (2,7 %) 109 (97,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	34 (15,3 %) 189 (84,8 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,77 [0,89; 3,50] 0,1016	11 (9,8 %) 101 (90,2 %) 481 [481; n.a.]
<b>Tinnitus</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	18 (8,1 %) 205 (91,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] 10,25 [1,37; 76,85] 0,0235	1 (0,9 %) 111 (99,1 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Augenerkrankungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	26 (11,7 %) 197 (88,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 2,09 [0,91; 4,82] 0,0839	7 (6,3 %) 105 (93,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	24 (10,8 %) 199 (89,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,02 [0,52; 2,01] 0,9544	13 (11,6 %) 99 (88,4 %) n.a. [399; n.a.]
<b>Appetit vermindert</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	15 (6,7 %) 208 (93,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,07 [0,45; 2,53] 0,8748	8 (7,1 %) 104 (92,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	21 (9,4 %) 202 (90,6 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,73 [0,73; 4,07] 0,2106	7 (6,3 %) 105 (93,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	18 (8,1 %) 205 (91,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] 1,09 [0,47; 2,54] 0,8450	8 (7,1 %) 104 (92,9 %) n.a. [328; n.a.]
<b>Herzkrankungen</b> Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	16 (7,2 %) 207 (92,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	6 (5,4 %) 106 (94,6 %) n.a. [341; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,48; 3,25] 0,6394	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (4,9 %)	2 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	212 (95,1 %)	110 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	2,92 [0,64; 13,29] 0,1653	

a: Entspricht UE, die bei mindestens 10 Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden einmal gezählt.

Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1

N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.

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.

Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von <1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)

Studie: INS-312	Auswertungspopulation: Safety		
	ALIS + MDR-Vortherapie (N = 73)	MDR-Vortherapie (N = 90)	Gesamt (N = 163)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens 1 UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Kohorten (ALIS + MDR-Vortherapie bzw. MDR-Vortherapie) aufgetreten sind <sup>a</sup>			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	34 (46,6 %)	75 (83,3 %)	109 (66,9 %)
Dysphonie	5 (6,8 %)	39 (43,3 %)	44 (27,0 %)
Husten	9 (12,3 %)	32 (35,6 %)	41 (25,2 %)
Dyspnoe	9 (12,3 %)	16 (17,8 %)	25 (15,3 %)
Hämoptoe	11 (15,1 %)	11 (12,2 %)	22 (13,5 %)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	4 (5,5 %)	6 (6,7 %)	10 (6,1 %)
Husten mit Auswurf	4 (5,5 %)	6 (6,7 %)	10 (6,1 %)
Schmerzen im Oropharynx	2 (2,7 %)	7 (7,8 %)	9 (5,5 %)
Sputum vermehrt	1 (1,4 %)	6 (6,7 %)	7 (4,3 %)
Giemen	1 (1,4 %)	5 (5,6 %)	6 (3,7 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	39 (53,4 %)	48 (53,3 %)	87 (53,4 %)
Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion Nasopharyngitis	7 (9,6 %)	11 (12,2 %)	18 (11,0 %)
Mycobacterium avium Komplex-Infektion	10 (13,7 %)	7 (7,8 %)	17 (10,4 %)
Pneumonie	5 (6,8 %)	6 (6,7 %)	11 (6,7 %)
Infektion der oberen Atemwege	3 (4,1 %)	7 (7,8 %)	10 (6,1 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	18 (24,7 %)	29 (32,2 %)	47 (28,8 %)
Übelkeit	5 (6,8 %)	9 (10,0 %)	14 (8,6 %)
Diarrhoe	4 (5,5 %)	9 (10,0 %)	13 (8,0 %)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	13 (17,8 %)	32 (35,6 %)	45 (27,6 %)
Ermüdung	3 (4,1 %)	13 (14,4 %)	16 (9,8 %)
Fieber	4 (5,5 %)	4 (4,4 %)	8 (4,9 %)
Brustkorbbeschwerden	0	5 (5,6 %)	5 (3,1 %)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	14 (19,2 %)	19 (21,1 %)	33 (20,2 %)
Schwindelgefühl	2 (2,7 %)	5 (5,6 %)	7 (4,3 %)
<b>Untersuchungen</b>	14 (19,2 %)	15 (16,7 %)	29 (17,8 %)
Gewicht erniedrigt	7 (9,6 %)	8 (8,9 %)	15 (9,2 %)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	10 (13,7 %)	17 (18,9 %)	27 (16,6 %)
Tinnitus	1 (1,4 %)	6 (6,7 %)	7 (4,3 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	16 (21,9 %)	9 (10,0 %)	25 (15,3 %)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	5 (6,8 %)	2 (2,2 %)	7 (4,3 %)
Rückenschmerzen	6 (8,2 %)	0	6 (3,7 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	13 (17,8 %)	12 (13,3 %)	25 (15,3 %)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	12 (16,4 %)	7 (7,8 %)	19 (11,7 %)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	6 (8,2 %)	10 (11,1 %)	16 (9,8 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	6 (8,2 %)	8 (8,9 %)	14 (8,6 %)
Hämaturie	4 (5,5 %)	5 (5,6 %)	9 (5,5 %)
<b>Augenerkrankungen</b>	6 (8,2 %)	7 (7,8 %)	13 (8,0 %)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	3 (4,1 %)	8 (8,9 %)	11 (6,7 %)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	4 (5,5 %)	3 (3,3 %)	7 (4,3 %)
<b>Herzkrankungen</b>	1 (1,4 %)	5 (5,6 %)	6 (3,7 %)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (1,4 %)	5 (5,6 %)	6 (3,7 %)

Entspricht UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Kohorten (ALIS + MDR-Vortherapie bzw. MDR-Vortherapie) aufgetreten sind. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden pro Hierarchie-Ebene nur einmal gezählt.

Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1

N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvsiste bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

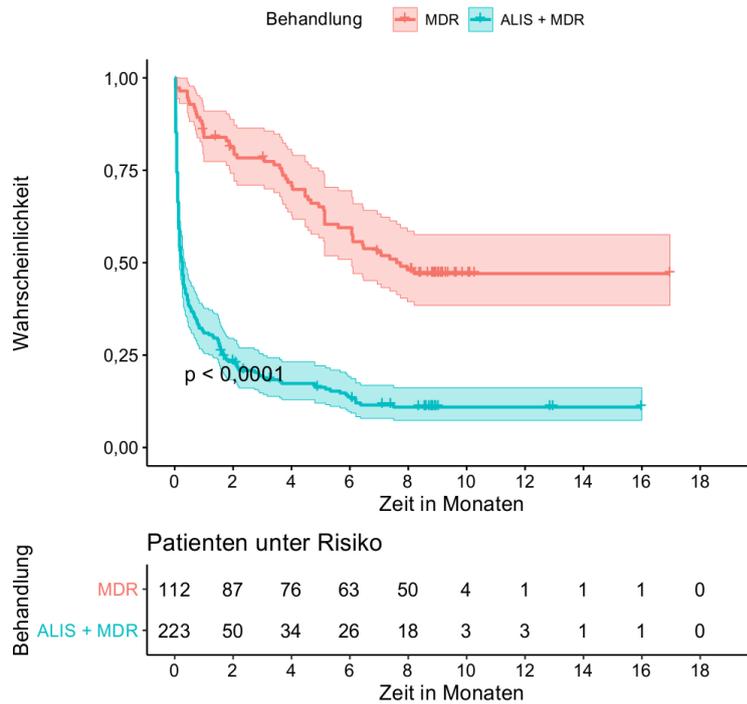


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Safety-Population (CONVERT)

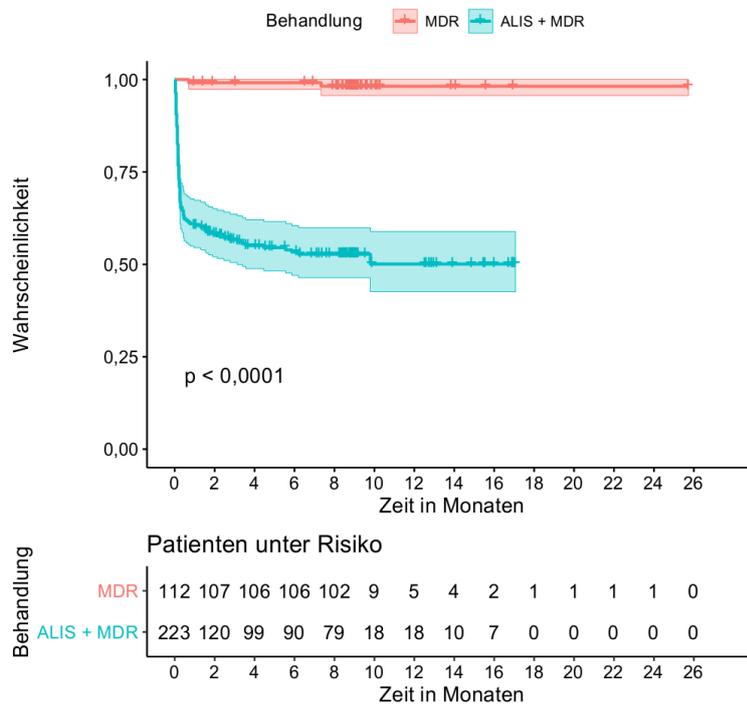


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Dysphonie – Safety-Population (CONVERT)

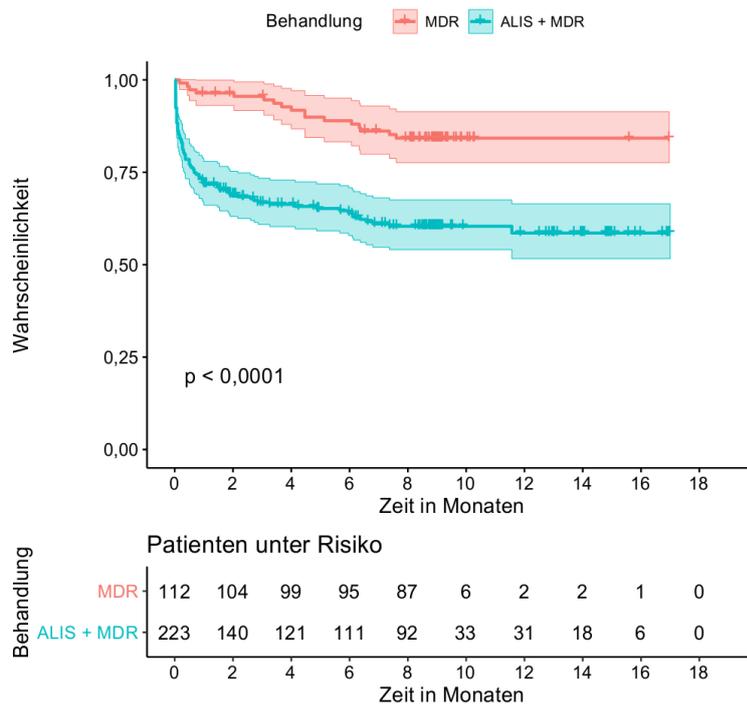


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Husten – Safety-Population (CONVERT)

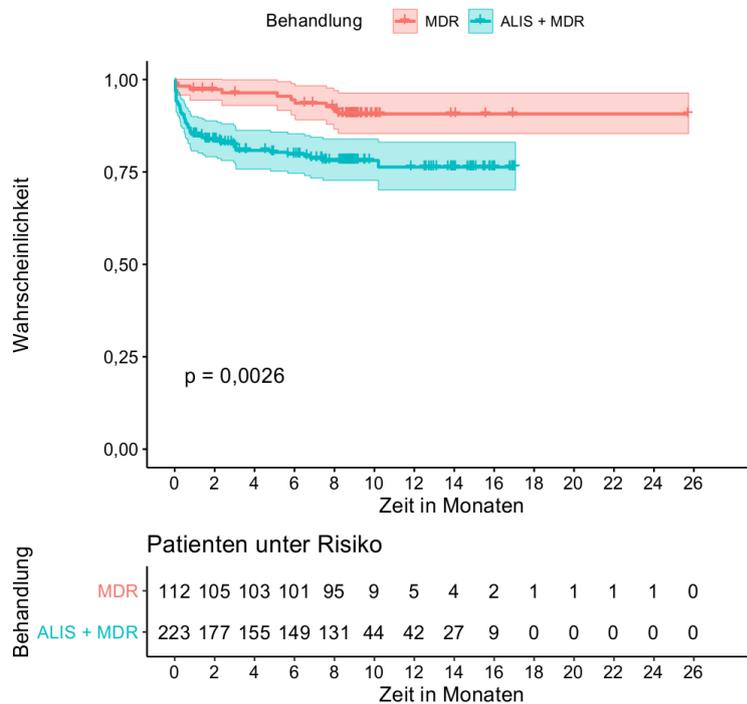


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Dyspnoe – Safety-Population (CONVERT)

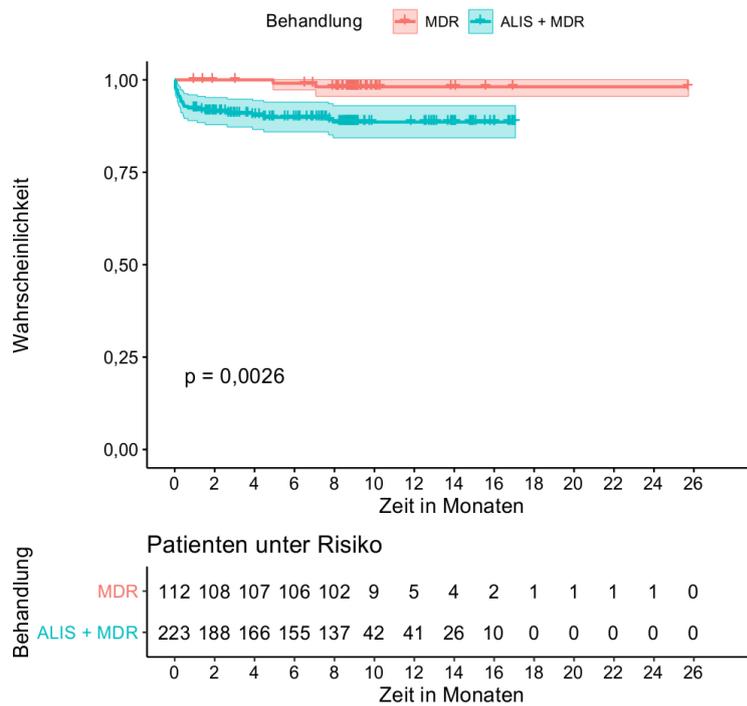


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Schmerzen im Oropharynx – Safety-Population (CONVERT)

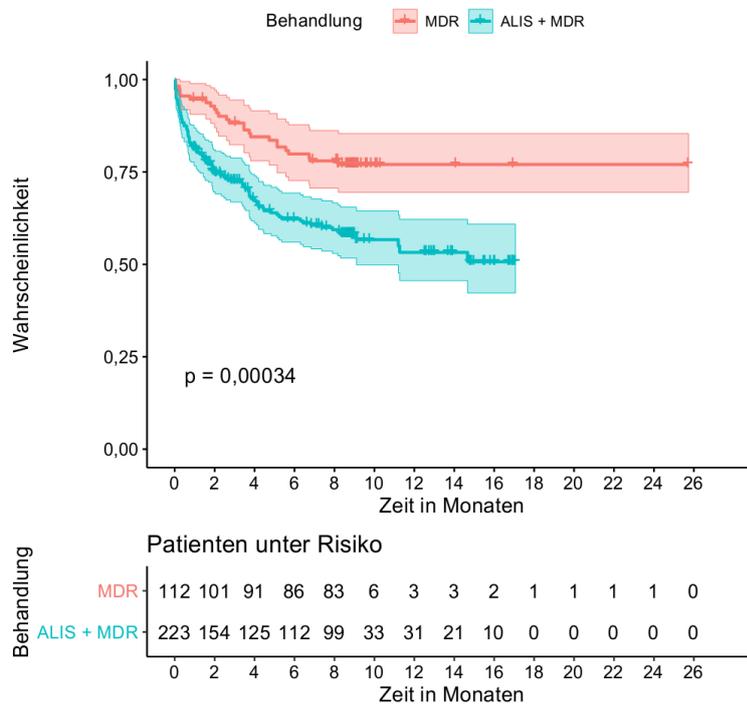


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Safety-Population (CONVERT)

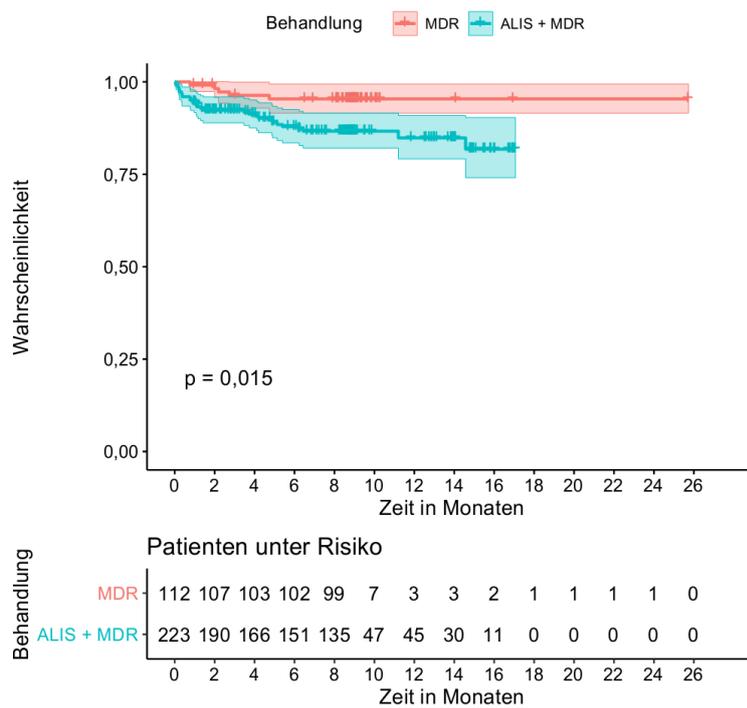


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe – Safety-Population (CONVERT)

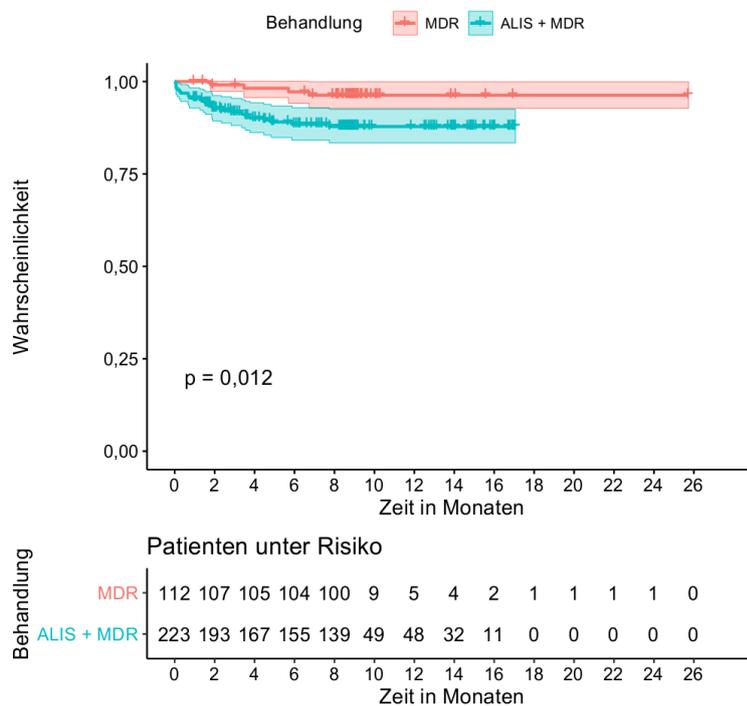


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit – Safety-Population (CONVERT)

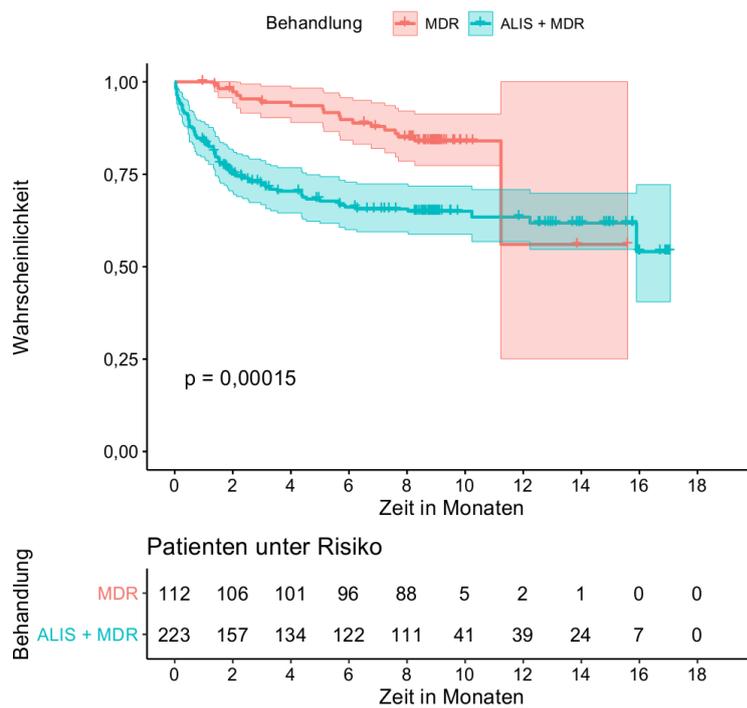


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Safety-Population (CONVERT)

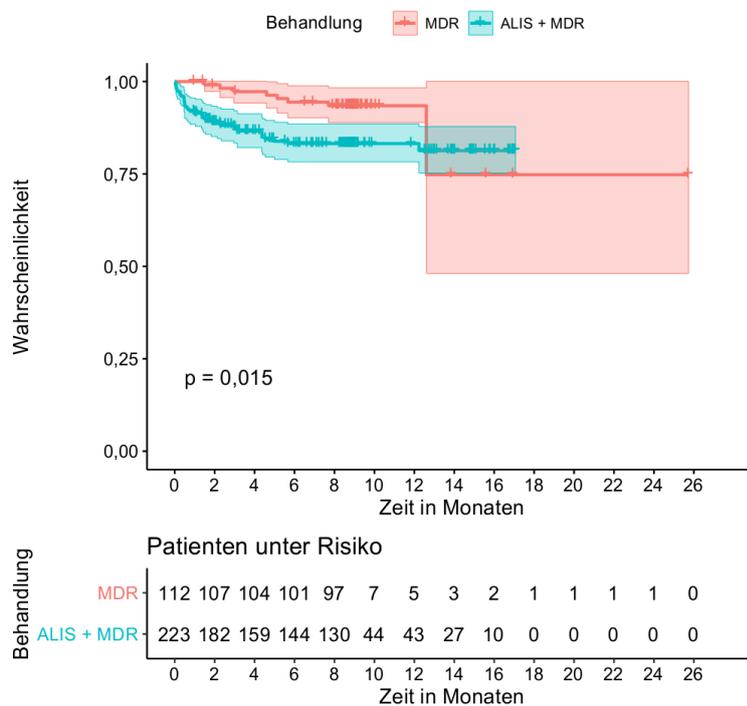


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Ermüdung – Safety-Population (CONVERT)

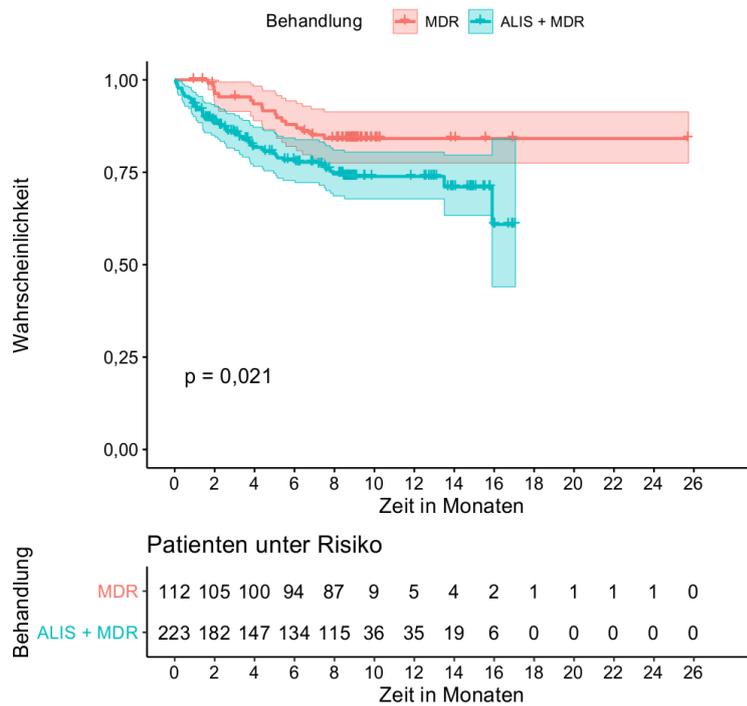


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Safety-Population (CONVERT)

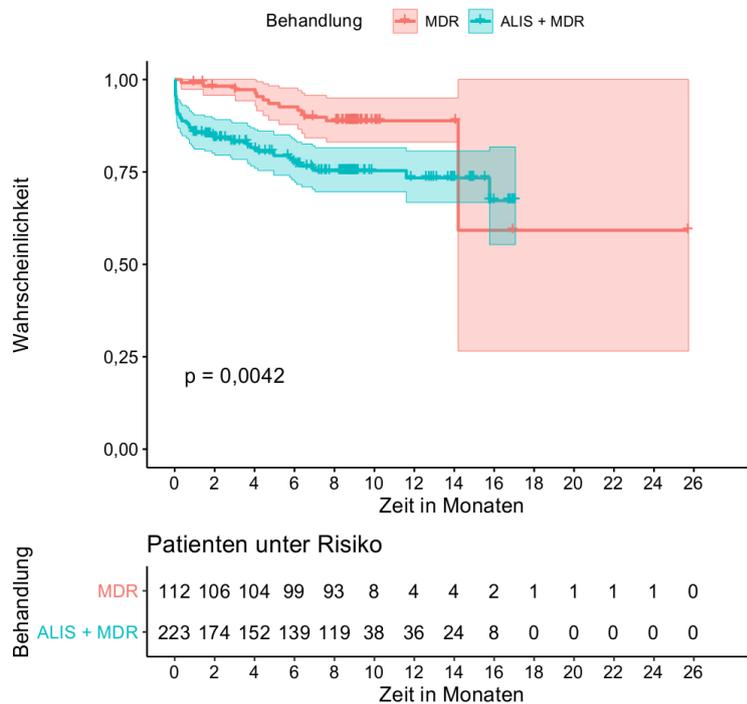


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems – Safety-Population (CONVERT)

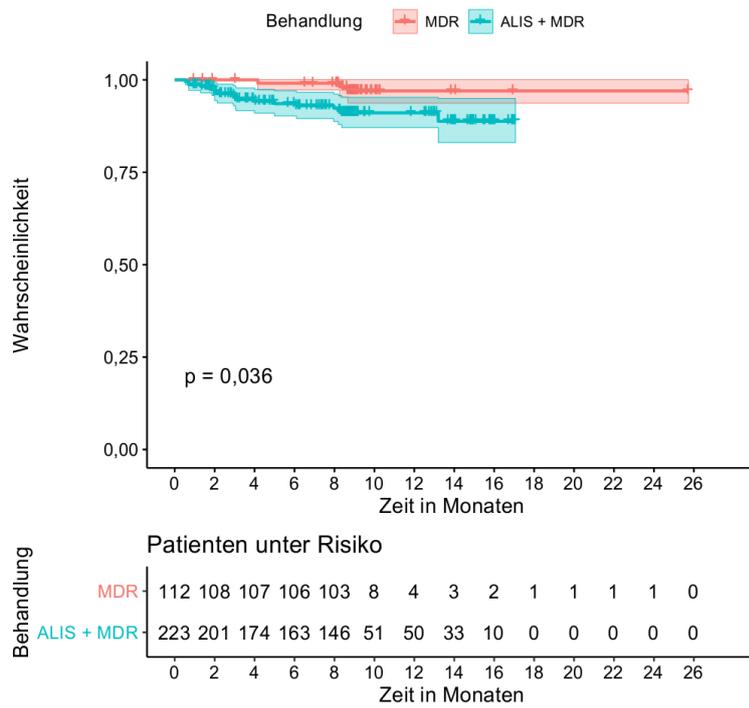


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Gewicht erniedrigt – Safety-Population (CONVERT)

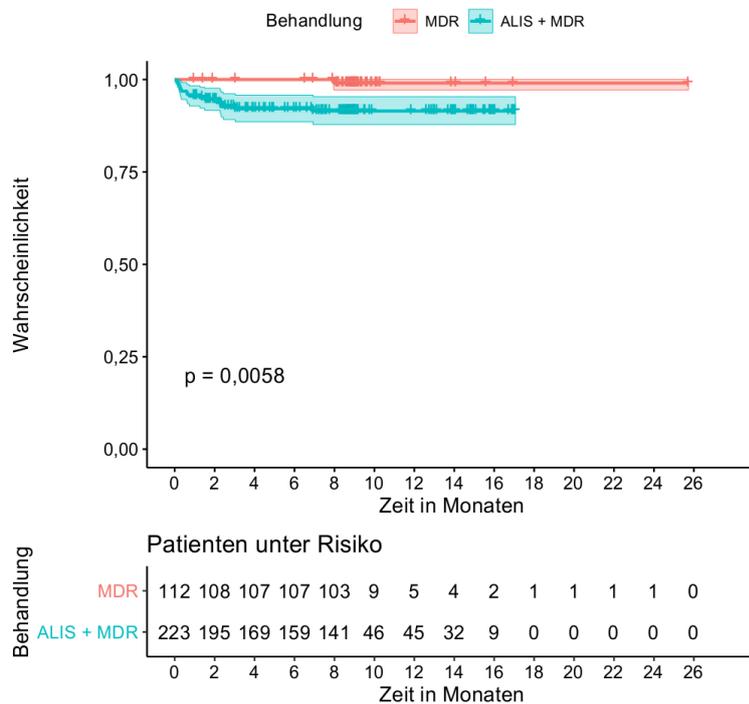


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE des PT Tinnitus – Safety-Population (CONVERT)

Die Ergebnisse zum Auftreten von schweren UE auf SOC- und PT-Ebene<sup>25</sup> in CONVERT sind in Tabelle 4-57 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich für SOC bzw. PT mit statistisch signifikanten Ergebnissen in Abbildung 4-31, für die übrigen Auswertungen in Anhang 4-G.

In beiden Behandlungsgruppen sind insgesamt wenige schwere UE aufgetreten. Zu den schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind gehörten die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (ALIS + MDR: 30 (13,5 %) Patienten; MDR: 7 (6,3 %) Patienten) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ALIS + MDR: 14 (6,3 %) Patienten; MDR: 6 (5,4 %) Patienten). Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter (0,0422) Vorteil zu Gunsten der MDR-Gruppe (HR [95 %-KI]: 2,36 [1,03; 5,39]).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Raten der schweren UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
SOC Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 schweren (CTCAE Grad 3-4) UE – Darstellung nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	30 (13,5 %)	7 (6,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	193 (86,6 %)	105 (93,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [389; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,36 [1,03; 5,39]	
p-Wert	0,0422	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (6,3 %)	6 (5,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	209 (93,7 %)	106 (94,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,23 [0,47; 3,24]	
p-Wert	0,6690	
a: Entspricht UE, die bei mindestens 10 Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. mindestens 6 Patienten in der MDR-Gruppe aufgetreten sind. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden pro Hierarchie-Ebene einmal gezählt. Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1 N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Es werden jeweils SUE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind. 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.		

<sup>25</sup> Darstellung nach SOC/PT gemäß Modulvorlage für schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind

Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von <1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)

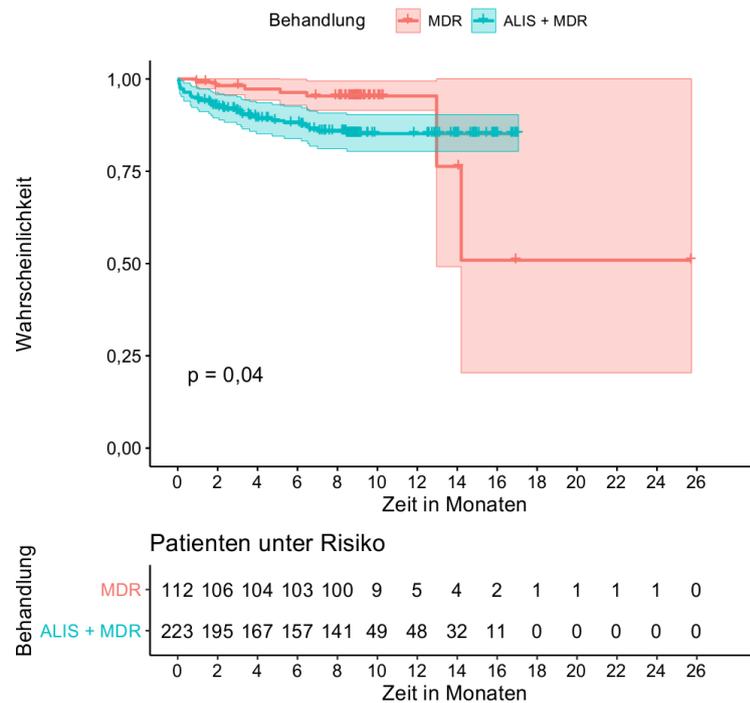


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum schweren UE (CTCAE Grad 3-4) der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Safety-Population (CONVERT)

Die Ergebnisse zum Auftreten von SUE auf SOC- und PT-Ebene<sup>26</sup> in CONVERT sind in Tabelle 4-58 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, traten nur in den SOC-Kategorien Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (ALIS + MDR: 26 (11,7 %) Patienten; MDR: 13 (11,6 %) Patienten) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ALIS + MDR: 20 (9,0 %) Patienten; MDR: 6 (5,4 %) Patienten) auf. Der Behandlungsunterschied war in beiden Fällen statistisch nicht signifikant.

<sup>26</sup> Darstellung nach SOC/PT gemäß Modulvorlage für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind

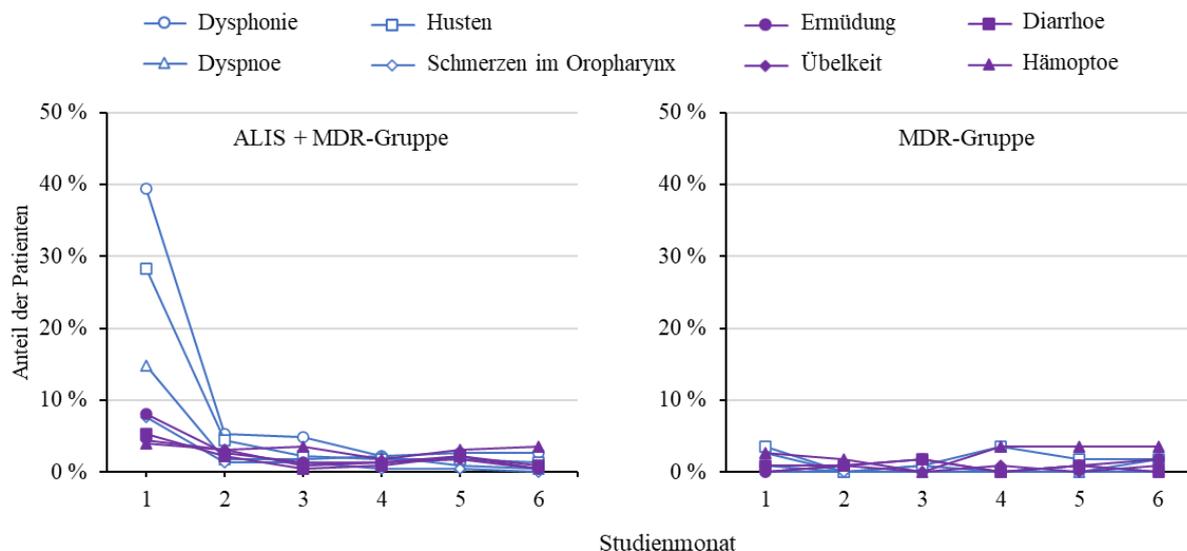
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Raten der SUE nach SOC/PT für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
SOC PT Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 SUE – Darstellung nach SOC/PT für SUE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	26 (11,7 %)	13 (11,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	197 (88,3 %)	99 (88,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426 [389; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,16 [0,58; 2,31]	
p-Wert	0,6780	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	20 (9,0 %)	6 (5,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	203 (91,0 %)	106 (94,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,80 [0,72; 4,49]	
p-Wert	0,2101	
<p>a: Entspricht UE, die bei mindestens 10 Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. mindestens 6 Patienten in der MDR-Gruppe aufgetreten sind. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden pro Hierarchie-Ebene einmal gezählt.  Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1  N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).  Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).  Es werden jeweils SUE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.  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.  Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt;1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: <i>System Organ Class</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>		

### **Zusatzbetrachtung - Inzidenz der häufigsten UE unter der Therapie mit ALIS + MDR**

Wie für eine inhalative Therapie erwartet, wurde in CONVERT unter der Therapie mit ALIS + MDR eine vorübergehend erhöhte Rate respiratorischer UE, insbesondere Dysphonie, Husten, Dyspnoe und Schmerzen im Oropharynx berichtet (siehe Tabelle 4-56). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven dieser UE lässt sich eindrücklich erkennen, dass die meisten Ereignisse bereits früh unter Therapie aufgetreten sind (siehe Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20, Abbildung 4-21).

## Inzidenz der häufigsten UE über die Zeit bis Monat 6



ALIS + MDR-Gruppe  
Anteil wieder aufgelöster UE in Monat 1\*

Dysphonie	Dyspnoe	Husten	Schmerzen im Oropharynx
83,5%	77,5%	60,6%	94,4%
Ermüdung	Übelkeit	Diarrhoe	Hämoptoe
55,6%	72,7%	75,0%	88,9%

Abbildung 4-32: Inzidenz der häufigsten UE über die Zeit bis Monat 6 – Safety-Population (CONVERT)

\*berechnet als: Anzahl aufgelöster UE / Anzahl aufgetretener UE; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis

In Abbildung 4-32 sind die monatlichen Inzidenzen dieser UE in den ersten 6 Monaten unter ALIS+MDR bzw. MDR in CONVERT aufgetragen sowie der Anteil wieder aufgelöster UE in Monat 1 in der ALIS + MDR-Gruppe dargestellt. Besonders auffällig ist dabei die Inzidenzspitze dieser UE im ersten Monat nach Therapiebeginn mit ALIS. Diese UE haben sich größtenteils bereits im gleichen Monat aufgelöst und sind ab Monat 2 kaum noch aufgetreten. Bei Patienten, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 gewechselt sind, war dieses Phänomen reproduzierbar: in der ALIS-erfahrenen Patientenkohorte wurden respiratorische UE, anders als bei ALIS-naiven Patienten, die dort erstmalig eine ALIS-Therapie aufnahmen, wesentlich seltener berichtet (siehe Tabelle 4-56). In geringerem Ausmaß findet sich dieser Effekt auch bei anderen unter der ALIS-Therapie häufiger aufgetretenen UE, darunter Diarrhoe, Übelkeit und Ermüdung (siehe Abbildung 4-32 und Tabelle 4-56). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die häufigsten unter der ALIS-Therapie berichteten UE nur vorübergehend und nach einer kurzen Eingewöhnungsphase in ähnlichem Maße wie unter MDR auftreten.

**UE, die zu Therapieabbruch führten nach SOC/PT**

Die häufigsten zum Therapieabbruch in CONVERT führenden UE auf SOC- und PT-Ebene sind in Tabelle 4-59 dargestellt. Die meisten Therapieabbrüche aufgrund von UE in der ALIS + MDR-Gruppe wurden durch UE aus der SOC-Kategorie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (ALIS + MDR: 25 (11,2 %) Patienten; MDR: 2 (1,8 %) Patienten), darunter PT Dyspnoe (ALIS + MDR: 7 (3,1 %) Patienten; MDR: 0 Patienten) und Dysphonie (ALIS + MDR: 5 (2,2 %) Patienten; MDR: 0 Patienten), verursacht. Seltener führten auch UE der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (ALIS + MDR: 5 (2,2 %) Patienten; MDR: 0 Patienten), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ALIS + MDR: 5 (2,2 %) Patienten; MDR: 0 Patienten) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (ALIS + MDR: 4 (1,8 %) Patienten; MDR: 0 Patienten) zum Therapieabbruch in der ALIS + MDR-Gruppe. Zwei weitere Therapieabbrüche in der MDR-Gruppe waren durch respiratorische UE der PT respiratorische Insuffizienz sowie Lungeninfiltration bedingt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Raten der UE nach SOC/PT für UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
SOC PT	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens 1 UE nach SOC/PT für UE, die zum Therapieabbruch führten <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	25 (11,2 %)	2 (1,8 %)
Dyspnoe	7 (3,1 %)	0
Dysphonie	5 (2,2 %)	0
Allergische Alveolitis	2 (0,9 %)	0
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2 (0,9 %)	0
Husten	2 (0,9 %)	0
Hämoptoe	2 (0,9 %)	0
Bronchospasmus	1 (0,4 %)	0
Pneumonitis	1 (0,4 %)	0
pulmonale Kavernenbildung	1 (0,4 %)	0
respiratorische Insuffizienz	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)
Giemen	1 (0,4 %)	0
Lungeninfiltration	0	1 (0,9 %)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	5 (2,2 %)	0
Hypakusis	2 (0,9 %)	0
Taubheit	1 (0,4 %)	0
Schallempfindungsschwerhörigkeit	1 (0,4 %)	0
Tinnitus	1 (0,4 %)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	5 (2,2 %)	0
Verschlimmerung der Brochiektasie durch Infektion	2 (0,9 %)	0
Bronchitis	1 (0,4 %)	0
Laryngitis	1 (0,4 %)	0
Superinfektion mit Bakterien	1 (0,4 %)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	4 (1,8 %)	0
Diarrhoe	2 (0,9 %)	0
Übelkeit	2 (0,9 %)	0
Pneumosis intestinalis	1 (0,4 %)	0
Erbrechen	1 (0,4 %)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	2 (0,9 %)	0
Leistungsfähigkeit erniedrigt	1 (0,4 %)	0
Ermüdung	1 (0,4 %)	0
<b>Untersuchungen</b>	2 (0,9 %)	0
Leberenzym erhöht	1 (0,4 %)	0
Gewicht erniedrigt	1 (0,4 %)	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (0,9 %)	0
Pruritus	2 (0,9 %)	0
Erythem	1 (0,4 %)	0
<b>Herzerkrankungen</b>	1 (0,4 %)	0
Herzinsuffizienz	1 (0,4 %)	0
<b>Augenerkrankungen</b>	1 (0,4 %)	0
Sehschärfe vermindert	1 (0,4 %)	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (0,4 %)	0
Appetit vermindert	1 (0,4 %)	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	1 (0,4 %)	0
Arthralgie	1 (0,4 %)	0
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	1 (0,4 %)	0
Adenokarzinom des Magens	1 (0,4 %)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (0,4 %)	0
Kopfschmerz	1 (0,4 %)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (0,4 %)	0
Hitzewallung	1 (0,4 %)	0

a: Gezählt wird Therapieabbruch jeglicher Studienmedikation (d.h. ALIS, MDR oder beides). Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden pro Hierarchie-Ebene jeweils höchstens einmal gezählt.

Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1

N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvsiste bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

### UE von besonderem Interesse

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse der in CONVERT aufgetretenen UESI ist für die Gesamtrate der UESI in Tabelle 4-60, für schwere UESI in Tabelle 4-61 und für schwerwiegende UESI in Tabelle 4-62 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G. Für UESI mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied

werden die Kaplan-Meier-Kurven zusätzlich in Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35 dargestellt. In Tabelle 4-60 werden ergänzend die Gesamtraten der UESI in der Extensionsstudie INS-312 aufgeführt.

Zu den häufigsten in CONVERT aufgetretenen UESI gehörten respiratorische UESI:

- Sonstige respiratorische Ereignisse (ALIS + MDR: 168 (75,3 %) Patienten; MDR: 43 (38,4 %) Patienten),
- Bronchospasmus (ALIS + MDR: 65 (29,2 %) Patienten; MDR: 13 (11,6 %) Patienten),
- Hämoptoe (ALIS + MDR: 41 (18,4 %) Patienten; MDR: 16 (14,3 %) Patienten),

sowie Ototoxizität (ALIS + MDR: 41 (18,4 %) Patienten; MDR: 12 (10,7 %) Patienten) und Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung (ALIS + MDR: 38 (17,0 %) Patienten; MDR: 13 (11,6 %) Patienten).

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede ergaben sich für

- Bronchospasmus (HR [95 %-KI]: 2,92 [1,61; 5,30], p-Wert: 0,0004),
- Sonstige respiratorische Ereignisse (HR [95 %-KI]: 3,91 [2,78; 5,49], p-Wert: <0,0001) sowie
- Ototoxizität (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,04; 3,77], p-Wert: 0,0389),

die jeweils einen Vorteil für die MDR-Gruppe zeigten. Bronchospasmus und sonstige respiratorische Ereignisse sind ebenfalls überwiegend nur zu Beginn der ALIS-Therapie berichtet worden.

Kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied lag für das Auftreten von Hämoptoe, Infektiöser Exazerbation der Grunderkrankung und Superinfektion einer COPD vor.

Für die UESI Allergische Alveolitis (p-Wert: 0,2847), Nephrotoxizität (p-Wert: 0,3460) und Neuromuskuläre Ereignisse (p-Wert: 0,098), welche neben Ototoxizität als wichtige identifizierte Risiken im EU Risk-Management-Plan aufgeführt werden, wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede festgestellt (vgl. Tabelle 4-60) [69].

Auch in INS-312 waren die am häufigsten unter ALIS + MDR aufgetretenen UESI:

- Sonstige respiratorische Ereignisse (91 (55,8 %) Patienten),
- Bronchospasmus (32 (19,6 %) Patienten),
- Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung (26 (16,0 %) Patienten) und
- Hämoptoe (22 (13,5 %) Patienten) sowie

- Ototoxizität (26 (16,0 %) Patienten).

Dabei zeigte sich bei ALIS-naiven Patienten eine gegenüber ALIS-erfahrenen Patienten erhöhte Rate an respiratorischen UESI: Bronchospasmus (ALIS + MDR-Vortherapie: 9 (12,3 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 23 (25,6 %) Patienten), Sonstige respiratorische Ereignisse (ALIS + MDR-Vortherapie: 22 (30,1 %) Patienten; MDR-Vortherapie: 69 (76,7 %) Patienten), konsistent mit dem Auftreten respiratorischer UE überwiegend zu Beginn der Therapie mit ALIS (vgl. Abbildung 4-32).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gesamtraten der UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
UESI Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 UESI		
Bronchospasmus		
Patienten mit Ereignis: n (%)	65 (29,2 %)	13 (11,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	158 (70,9 %)	99 (88,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [388; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,92 [1,61; 5,30]	
p-Wert	0,0004	
Hämoptoe		
Patienten mit Ereignis: n (%)	41 (18,4 %)	16 (14,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	182 (81,6 %)	96 (85,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [345; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,47 [0,82; 2,62]	
p-Wert	0,1959	
Ototoxizität		
Patienten mit Ereignis: n (%)	41 (18,4 %)	12 (10,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	182 (81,6 %)	100 (89,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	481 [481; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,98 [1,04; 3,77]	
p-Wert	0,0389	
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung		
Patienten mit Ereignis: n (%)	38 (17,0 %)	13 (11,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	185 (83,0 %)	99 (88,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [477; n.a.]	683 [426; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,63 [0,85; 3,13]	
p-Wert	0,1441	
Superinfektion einer COPD		
Patienten mit Ereignis: n (%)	20 (9,0 %)	6 (5,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	203 (91,0 %)	106 (94,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	683 [426; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,23 [0,83; 5,98]	
p-Wert	0,1099	
Allergische Alveolitis		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (3,1 %)	1 (0,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	216 (96,9 %)	111 (99,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,19 [0,38; 26,70]	
p-Wert	0,2847	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nephrotoxizität Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	5 (2,2 %) 218 (97,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	4 (3,6 %) 108 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]
Neuromuskuläre Ereignisse Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert (log-rank test)	5 (2,2 %) 218 (97,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 112 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
Sonstige respiratorische Ereignisse Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	168 (75,3 %) 55 (24,7 %) 9 [7; 20]	43 (38,4 %) 69 (61,6 %) n.a. [n.a.; n.a.]

N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studiervisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.

Patienten, bei denen gleiche UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt.

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.

a: Cox-Regressionsmodell aufgrund fehlender Ereignisse in der MDR-Gruppe nicht anwendbar. Stattdessen wird der p-Wert des log-rank Tests herangezogen.

Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von < 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)

Studie: INS-312		Auswertungspopulation: Safety	
Patienten mit mindestens 1 UESI			
UESI Parameter	ALIS + MDR-Vortherapie (N = 73)	MDR-Vortherapie (N = 90)	Gesamt (N = 163)
	n (%)	n (%)	n (%)
Bronchospasmus Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (12,3 %)	23 (25,6 %)	32 (19,6 %)
Hämoptoe Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (15,1 %)	11 (12,2 %)	22 (13,5 %)
Ototoxizität Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (12,3 %)	17 (18,9 %)	26 (16,0 %)
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (12,3 %)	17 (18,9 %)	26 (16,0 %)
Superinfektion einer COPD Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (5,5 %)	6 (6,7 %)	10 (6,1 %)
Allergische Alveolitis Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (2,7 %)	1 (1,1 %)	3 (1,8 %)
Nephrotoxizität Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (9,6 %)	9 (10,0 %)	16 (9,8 %)

Neuromuskuläre Ereignisse Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,4 %)	2 (2,2 %)	3 (1,8 %)
Sonstige respiratorische Ereignisse Patienten mit Ereignis: n (%)	22 (30,1 %)	69 (76,7 %)	91 (55,8 %)

N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).  
 Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).  
 Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.  
 Patienten, bei denen gleiche UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse

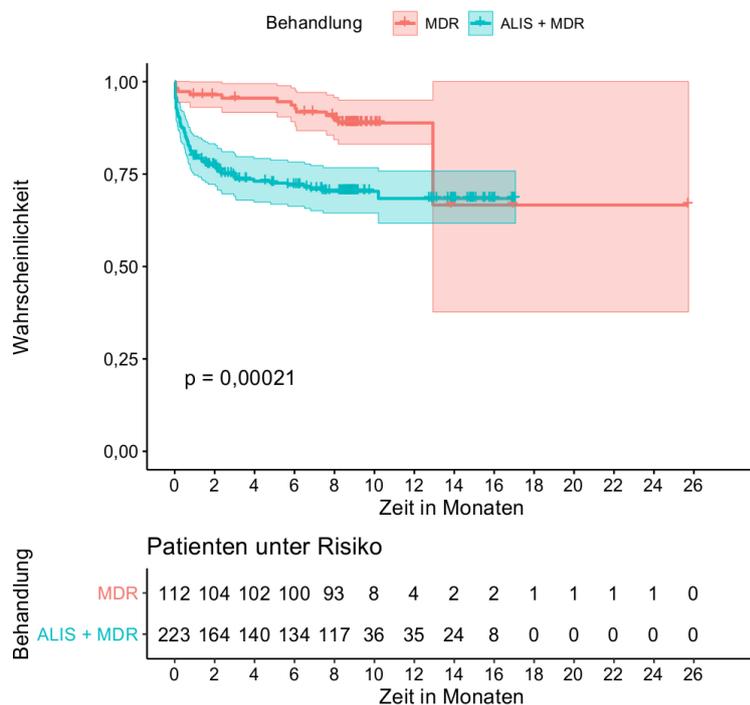


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UESI Bronchospasmus – Safety-Population (CONVERT)

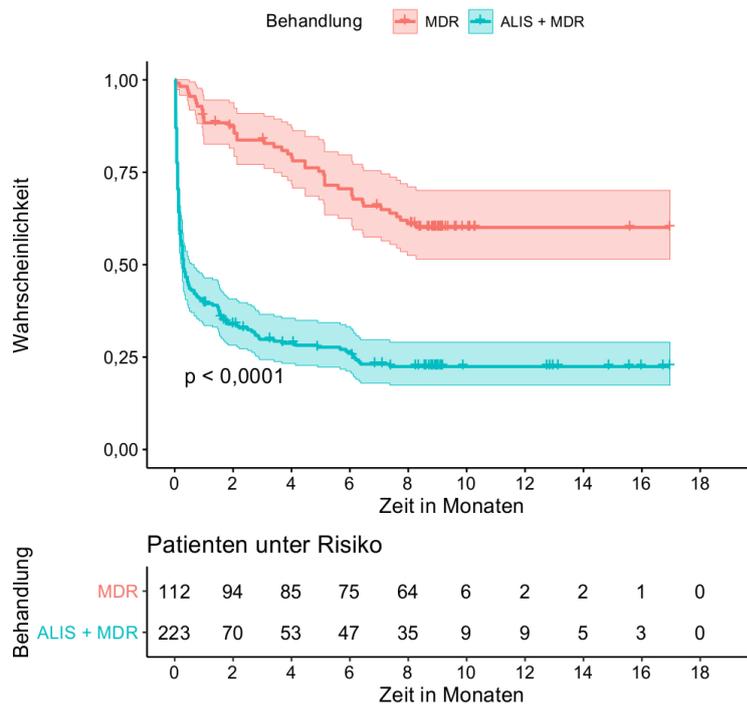


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UESI Sonstige respiratorische Ereignisse – Safety-Population (CONVERT)

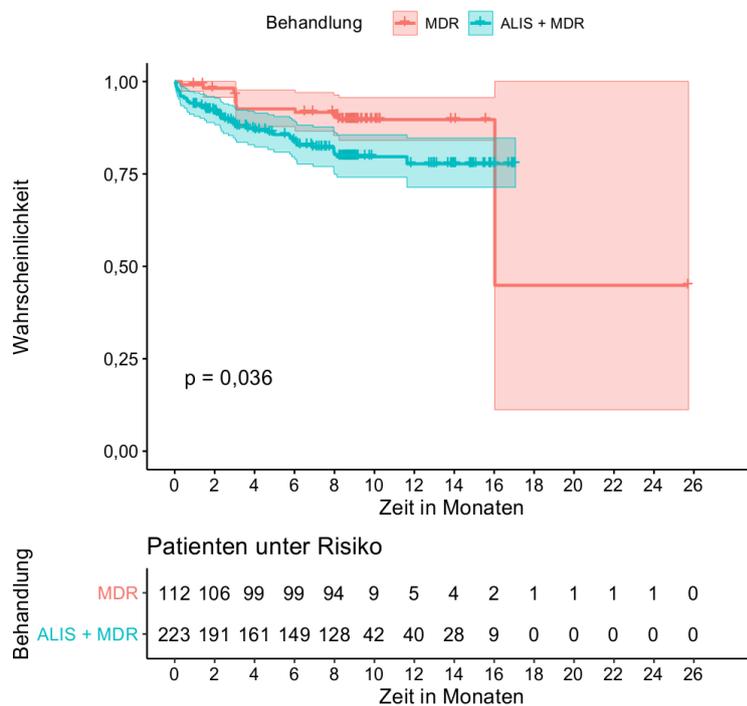


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UESI Ototoxizität – Safety-Population (CONVERT)

In beiden Behandlungsgruppen in CONVERT war das Auftreten von schweren UESI nur selten zu verzeichnen:

- Sonstige respiratorische Ereignisse (ALIS + MDR: 11 (4,9 %) Patienten; MDR: 4 (3,6 %) Patienten),
- Bronchospasmus (ALIS + MDR: 6 (2,7 %) Patienten; MDR: 0 Patienten),
- Hämoptoe (ALIS + MDR: 6 (2,7 %) Patienten; MDR: 3 (2,7 %) Patienten),
- Superinfektion einer COPD (ALIS + MDR: 5 (2,2 %) Patienten; MDR: 1 (0,9 %) Patienten),
- Allergische Alveolitis (ALIS + MDR: 4 (1,8 %) Patienten; MDR: 0 Patienten) und
- Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung (ALIS + MDR: 8 (3,6 %) Patienten; MDR: 3 (2,7 %) Patienten).

Keines der schweren UESI zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Raten der schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
UESI-Kategorie Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 schweren (CTCAE Grad 3-4) UESI <sup>a</sup>		
Bronchospasmus		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (2,7 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	217 (97,3 %)	112 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	
p-Wert (log-rank test)	0,064 <sup>a</sup>	
Hämoptoe		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (2,7 %)	3 (2,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	217 (97,3 %)	109 (97,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,01 [0,25; 4,17]	
p-Wert	0,9869	
Ototoxizität		
Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	223 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung		
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (3,6 %)	3 (2,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	215 (96,4 %)	109 (97,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [426; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,16 [0,30; 4,45]	
p-Wert	0,8281	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Superinfektion einer COPD Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	5 (2,2 %) 218 (97,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (0,9 %) 111 (99,1 %) n.a. [426; n.a.]	2,40 [0,28; 20,63] 0,4260
Allergische Alveolitis Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert (log-rank test)	4 (1,8 %) 219 (98,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 112 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] 0,14 <sup>a</sup>
Nephrotoxizität Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	0 (0,0 %) 223 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 112 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.
Neuromuskuläre Ereignisse Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	0 (0,0 %) 223 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 112 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.
Sonstige respiratorische Ereignisse Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	11 (4,9 %) 212 (95,1 %) n.a. [n.a.; n.a.]	4 (3,6 %) 108 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1,56 [0,50; 4,92] 0,4436
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).            Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).            Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.            Patienten, bei denen gleiche schwere UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt.            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.            a: Cox-Regressionsmodell aufgrund fehlender Ereignisse in der MDR-Gruppe nicht anwendbar. Stattdessen wird der p-Wert des log-rank Tests herangezogen.            Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt; 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>			

Schwerwiegende UESI traten in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls selten auf:

- Sonstige respiratorische Ereignisse (ALIS + MDR: 8 (3,6 %) Patienten; MDR: 6 (5,4 %) Patienten),
- Bronchospasmus (ALIS + MDR: 3 (1,4 %) Patienten; MDR: 0 Patienten),
- Hämoptoe (ALIS + MDR: 6 (2,7 %) Patienten; MDR: 5 (4,5 %) Patienten),

- Superinfektion einer COPD (ALIS + MDR: 7 (3,1 %) Patienten; MDR: 4 (3,6 %) Patienten),
- Allergische Alveolitis (ALIS + MDR: 4 (1,8 %) Patienten; MDR: 1 (0,9 %) Patienten) und
- Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung (ALIS + MDR: 11 (4,9 %) Patienten; MDR: 6 (5,4 %) Patienten).

Es zeigten sich für das Auftreten keines schwerwiegenden UESI statistisch signifikante Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Raten der schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
UESI Kategorie Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden UESI <sup>a</sup>		
Bronchospasmus		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (1,4 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	220 (98,7 %)	112 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	
p-Wert (log-rank test)	0,19 <sup>a</sup>	
Hämoptoe		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (2,7 %)	5 (4,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	217 (97,3 %)	107 (95,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [389; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,60 [0,18; 2,01]	
p-Wert	0,4067	
Ototoxizität		
Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	223 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung		
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (4,9 %)	6 (5,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	212 (95,1 %)	106 (94,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	683 [426; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,03 [0,36; 3,00]	
p-Wert	0,9544	
Superinfektion einer COPD		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (3,1 %)	4 (3,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	216 (96,9 %)	108 (96,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	683 [426; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,15 [0,30; 4,47]	
p-Wert	0,8380	
Allergische Alveolitis		
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (1,8 %)	1 (0,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	219 (98,2 %)	111 (99,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	1,87 [0,20; 17,49] 0,5849	
Nephrotoxizität		
Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	223 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	
Neuromuskuläre Ereignisse		
Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	223 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	
Sonstige respiratorische Ereignisse		
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (3,6 %)	6 (5,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	215 (96,4 %)	106 (94,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,26; 2,16] 0,5910	
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).            Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).            Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.            Patienten, bei denen gleiche schwerwiegende UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt.            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.            a: Cox-Regressionsmodell aufgrund fehlender Ereignisse in der MDR-Gruppe nicht anwendbar. Stattdessen wird der p-Wert des log-rank Tests herangezogen.            Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt;1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>		

### Zusätzliche Analysen der UE

Neben den bereits beschriebenen Ergebnissen der Auswertungen nach der Modulvorlage wurden weitere Analysen der UE *post hoc* durchgeführt.

### *Sensitivitätsanalyse der UE unter der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie*

Um die Reproduzierbarkeit des Therapieeffekts von ALIS hinsichtlich der Sicherheit der Patienten unter der Einschränkung auf die vom G-BA ausgewählten Wirkstoffe als Teil von MDR zu veranschaulichen, wurde eine Sensitivitätsanalyse der

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE Grad 3-4)
- Gesamtrate SUE

- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

durchgeführt. Als Auswertungspopulation wurde, analog zur entsprechenden Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Heilung (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und Tabelle 4-32), die Teilpopulation herangezogen, bei denen nur Wirkstoffe eingesetzt wurden, die in die Auswahl der vom G-BA bestimmten zVT fallen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4-63 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Graphen sind in Abbildungen Abbildung 4-36 - Abbildung 4-39 dargestellt.

In der ausgewerteten Teilpopulation ist bei 154 (98,7 %) bzw. 67 (91,8 %) der Patienten der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe mindestens 1 UE aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten mindestens 1 UE unter der Behandlung mit ALIS + MDR war signifikant (p-Wert: < 0,0001) höher als in der MDR-Gruppe. Das HR [95 %-KI] lag bei 2,48 [1,84; 3,33].

Schwere UE wurden für 27 (17,3 %) bzw. 6 (8,2 %) Patienten in der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe berichtet. Das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,0859). Bei 26 (16,7 %) bzw. 11 (15,1 %) Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe ist mindestens 1 SUE aufgetreten, wobei kein signifikanter Behandlungsunterschied festzustellen war (p-Wert: 0,9523). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat bei 33 (21,2 %) Patienten der ALIS + MDR-Gruppe und bei keinem Patienten der MDR-Gruppe auf. Das Ergebnis war statistisch signifikant (p-Wert: <0,0001).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit den Ergebnissen der Hauptanalyse auf der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-55) vergleichbar und liegen in einer ähnlichen Größenordnung.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten auf Grundlage einer Teilpopulation von Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der MDR	
Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 156)	MDR (N = 73)
Gesamtrate UE		
<b>Patienten mit mindestens 1 UE</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	154 (98,7 %)	67 (91,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	2 (1,3 %)	6 (8,2 %)
Median [95 %-KI]	5 [4; 8]	56 [30; 92]
HR [95 %-KI]	2,48 [1,84; 3,33]	
p-Wert	<0,0001	
Gesamtrate schwere UE <sup>b</sup>		
<b>Patienten mit mindestens 1 schweren UE (CTCAE Grad 3-4)</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	27 (17,3 %)	6 (8,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	129 (82,7 %)	67 (91,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426 [389; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	2,19 [0,90; 5,35] 0,0859	
Gesamtrate SUE		
<b>Patienten mit mindestens 1 SUE</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	26 (16,7 %)	11 (15,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	130 (83,3 %)	62 (84,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	389 [341; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,50; 2,11] 0,9523	
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten <sup>a</sup>		
<b>Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	33 (21,2 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	123 (78,9 %)	73 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert (log-rank test)	n.a [n.a.; n.a.] <0,0001 <sup>a</sup>	
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvsiste bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.          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.          a: Cox-Regressionsmodell aufgrund fehlender Ereignisse in der MDR-Gruppe nicht anwendbar. Stattdessen wird der p-Wert des Log-rank-tests dargestellt          Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt; 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.          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)</p> <p>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>		

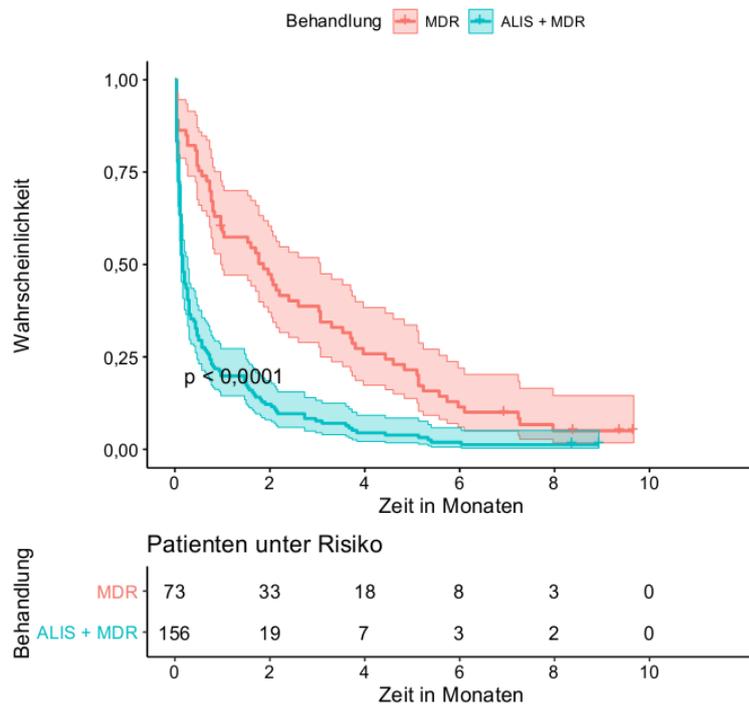


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten UE – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT)

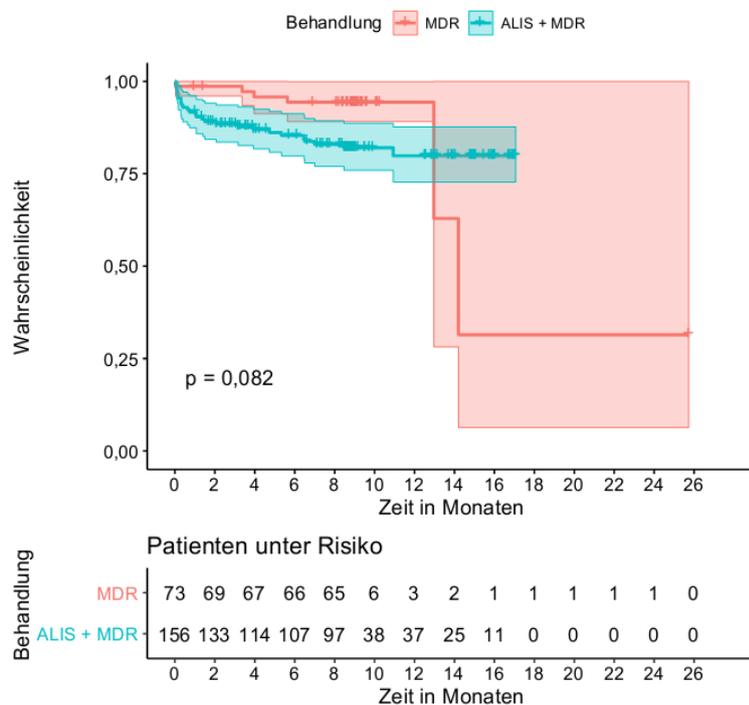


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT)

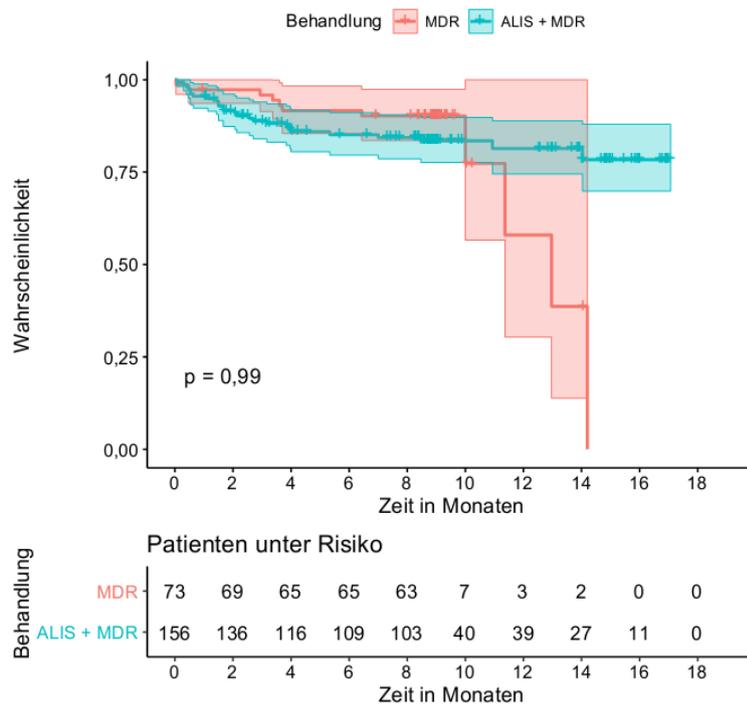


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum ersten SUE – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT)

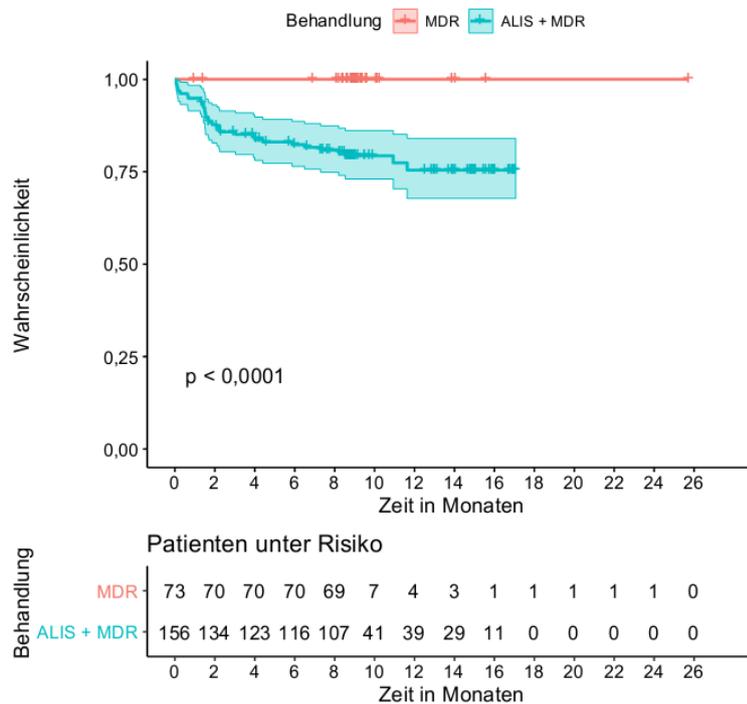


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Patienten mit der vom G-BA festgelegten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie (CONVERT)

**Analyse der Häufigkeiten der UE in der Behandlungsphase vs. Nachbeobachtungsphase**

Wie bereits im Abschnitt 4.3.1.3.1.2 als „Zusatzbetrachtung: Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der Behandlung bei Erreichen der Heilung“ dargestellt, wurde *post hoc* das Ausmaß der Nebenwirkungslast durch die antibiotische Therapie in CONVERT untersucht. Dabei wurde die durchschnittliche Anzahl der UE in der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase betrachtet und verglichen. Die Ergebnisse des Vergleichs der Häufigkeit der UE bei Patienten in CONVERT in beiden Studienphasen sind in Tabelle 4-64 und der zugehörigen Abbildung 4-40 dargestellt. Diese Auswertung umfasste ausschließlich Patienten, bei denen Daten zum Auftreten von UE in der Nachbeobachtungsphase nach Absetzen der gesamten antibiotischen Kombinationstherapie vorlagen und mindestens 1 UE aufgetreten ist. Die 99 ausgewerteten Patienten entstammen alle der ALIS + MDR-Gruppe. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der MDR-Gruppe, die nach Monat 8 in CONVERT verblieben sind, lagen entsprechende Daten für keine Patienten aus der MDR-Gruppe vor. Unter der Behandlung traten durchschnittlich 7,81 (SD: 5,91) UE, nach Absetzen der Behandlung durchschnittlich 3,70 (SD: 3,37) UE pro Patient auf. Im Durchschnitt reduzierte sich die Pro-Kopf-Anzahl an UE nach Absetzen der Behandlung statistisch signifikant (p-Wert: < 0,0001) um 4,11 [95 %-KI: 2,81; 5,40] Ereignisse.

Die Ergebnisse veranschaulichen, dass nach Beendigung der antibiotischen Therapie sich die Belastung für Patienten durch UE mehr als halbiert und verdeutlichen, wie wichtig eine Begrenzung der Therapiedauer durch Erreichen der Heilung für die Patienten der Zielpopulation ist.

Tabelle 4-64: Vergleich der UE-Häufigkeit in der Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety
UE-Häufigkeit bei Patienten unter der Behandlung bzw. nach Absetzen der gesamten Behandlung <sup>a</sup>	
Analyse Parameter	Gesamt (N = 335)
Analysierte Patienten n gesamt	99
Unter der Behandlung aufgetretene UE Mittelwert (SD) Durchschnittliche Dauer der Behandlungsphase (Tage)	7,98 (5,97) 251,79
Nach Absetzen der gesamten Behandlung aufgetretene UE Mittelwert (SD) Durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtungsphase (Tage)	3,77 (3,43) 301,68
Differenz (unter Behandlung – nach Absetzen der Behandlung) Differenz der Mittelwerte [95 %-KI] p-Wert	4,21 [2,86; 5,57] <0,0001
<p>a: n entspricht der Anzahl nachbeobachteter Patienten der CONVERT-Studie mit mindesten einem UE (Gesamt: n=99, ALIS + MDR-Gruppe: n=99, MDR-Gruppe: n=0).</p> <p>Die Mittelwerte (SD) zeigen die absolute UE-Häufigkeit in der jeweiligen Phase an, eine Normalisierung nach der durchschnittlichen Dauer der untersuchten Studienphase wurde nicht durchgeführt. Die Testung auf statistische Signifikanz der Differenz der Mittelwerte erfolgte mit einem gepaarten T-Test</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung</p>	

UE-Häufigkeit bei Patienten unter der  
Behandlung bzw. nach Absetzen der  
gesamten Behandlung (n = 99)

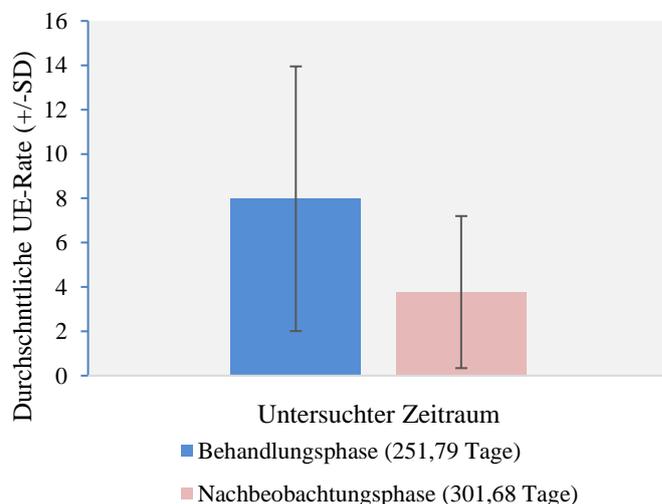


Abbildung 4-40: UE-Häufigkeit in der Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase der Studie CONVERT

**Weitergehende Charakteristika des UE Husten in der ALIS + MDR-Gruppe**

Eine weitere ergänzend dargestellte Auswertung untersucht weitergehende Charakteristika des UE Husten bei Patienten der ALIS +MDR-Gruppe. Gemäß Studienprotokoll wurden diese zusätzlich erhoben, da Husten ein mit inhalierten Arzneimitteln häufig assoziiertes Symptom ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-65 dargestellt.

Insgesamt wurde für 108 (48,4 %) Patienten unter Behandlung mit ALIS + MDR das UE Husten berichtet. Die durchschnittliche Anzahl der Hustenepisoden lag bei 1,4 (SD: 0,75). Bei den meisten betroffenen Patienten trat Husten episodisch (77,8 %) und nach der Applikation von ALIS (45,4 %) auf und dauerte unter 1 Minute (52,8 %).

Tabelle 4-65: Weitergehende Charakteristika des UE Husten für Patienten der ALIS + MDR-Gruppe mit UE Husten

Studie: CONVERT	ALIS + MDR (N = 223)
<b>Analyse Parameter</b>	
n (%) Patienten mit mindestens 1 UE Husten	108 (48,4 %)
Anzahl der Hustenepisoden pro Patient Mittelwert (SD)	1,4 (0,75)
Art	n (%)
Episodisch	84 (77,8 %)

Persistent	22 (20,4 %)
Dauer	n (%)
≤ 1 Minute	57 (52,8 %)
> 1 bis 10 Minuten	34 (31,5 %)
> 10 bis 30 Minuten	10 (9,3 %)
> 30 Minuten	8 (7,4 %)
Zeitlicher Zusammenhang mit ALIS-Inhalation	n (%)
Nach der Applikation	49 (45,4 %)
Vor der Applikation	3 (2,8 %)
Während der Applikation	31 (28,7 %)
Nicht zusammenhängend	27 (25,0 %)
Weitergehende Charakteristika des UE Husten werden nur für Patienten der ALIS + MDR-Gruppe dargestellt. N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).	
ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung	

### ***Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen – Angaben zu Hospitalisierungen***

Im Rahmen einer ergänzenden gesundheitsökonomischen Erhebung zur Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen in der Studie CONVERT zu den Visiten von Baseline bis EOT (außer Monat 10 und 14) wurden auch patientenberichtete Angaben zu Hospitalisierungen mit bzw. ohne Intensivbehandlung seit der jeweils letzten Studienvisite, darunter NTM-bedingt, erfasst. Die Ergebnisse der Erhebung sind in Tabelle 4-66 ergänzend dargestellt. Aus den erhobenen Daten lassen sich keine eindeutigen Unterschiede oder Trends ableiten.

Tabelle 4-66: Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen – Angaben zu Hospitalisierungen

Studie: CONVERT		Auswertungspopulation: Safety		
Anzahl neu hospitalisierter Patienten seit der jeweils letzten Visite insgesamt bzw. NTM-bedingt für beide Behandlungsgruppen				
Zeitpunkt	Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)	Gesamt (N = 335)
<b>Baseline</b>	n (%) gesamt	11 (4,9 %)	8 (7,1 %)	19 (5,7 %)
	n (%) NTM-bedingt	2 (0,9 %)	1 (0,9 %)	3 (0,9 %)
	n (%) mit Intensivbehandlung	0	0	0
	n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0
	Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
	Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
<b>Monat 1</b>	n (%) gesamt	12 (5,4 %)	2 (1,8 %)	14 (4,2 %)
	n (%) NTM-bedingt	3 (1,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,2 %)
	n (%) mit Intensivbehandlung	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
	n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	4,0 (n.a.)	-	4,0 (n.a.)
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
<b>Monat 2</b>			
n (%) gesamt	7 (3,1 %)	1 (0,9 %)	8 (2,4 %)
n (%) NTM-bedingt	3 (1,3 %)	0	3 (0,9 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	0	0	0
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
<b>Monat 3</b>			
n (%) gesamt	12 (5,4 %)	2 (1,8 %)	14 (4,2 %)
n (%) NTM-bedingt	7 (3,1 %)	1 (0,9 %)	8 (2,4 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	2 (0,6 %)
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	17,0 (n.a.)	3,0 (n.a.)	10,0 (9,9 %)
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	3,0 (n.a.)	3,0 (n.a.)
<b>Monat 4</b>			
n (%) gesamt	7 (3,1 %)	3 (2,7 %)	10 (3,0 %)
n (%) NTM-bedingt	4 (1,8 %)	0	4 (1,2 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	0	2 (1,8 %)	2 (0,6 %)
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	1,5 (0,7 %)	1,5 (0,7 %)
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
<b>Monat 5</b>			
n (%) gesamt	6 (2,7 %)	5 (4,5 %)	11 (3,3 %)
n (%) NTM-bedingt	2 (0,9 %)	1 (0,9 %)	3 (0,9 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	34,0 (n.a.)	34,0 (n.a.)
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
<b>Monat 6</b>			
n (%) gesamt	9 (4,0 %)	3 (2,7 %)	12 (3,6 %)
n (%) NTM-bedingt	2 (0,9 %)	2 (1,8 %)	4 (1,2 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	0	0	0
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-

<b>Monat 8</b>			
n (%) gesamt	9 (4,0 %)	2 (1,8 %)	11 (3,3 %)
n (%) NTM-bedingt	3 (1,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,2 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	2,0 (n.a.)	-	2,0 (n.a.)
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	2,0 (n.a.)	-	2,0 (n.a.)
<b>Monat 12</b>			
n (%) gesamt	2 (0,9 %)	2 (1,8 %)	4 (1,2 %)
n (%) NTM-bedingt	2 (0,9 %)	2 (1,8 %)	4 (1,2 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	0	0	0
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	0	0	0
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	-	-	-
<b>EOT</b>			
n (%) gesamt	16 (7,2 %)	2 (1,8 %)	18 (5,4 %)
n (%) NTM-bedingt	5 (2,2 %)	1 (0,9 %)	6 (1,8 %)
n (%) mit Intensivbehandlung	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
n (%) NTM-bedingt mit Intensivbehandlung	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung (SD) in Tagen	2,0 (n.a.)	-	2,0 (n.a.)
Mittlere Dauer der NTM-bedingten Intensivbehandlung (SD) in Tagen	2,0 (n.a.)	-	2,0 (n.a.)
<p>N entspricht der Auswertungspopulation (Safety-Population).            Prozentangaben beziehen sich auf Auswertungspopulation (Safety-Population).            Patienten, die mehrmals eingewiesen worden sind, wurden im jeweils untersuchten Zeitraum nur einmal gezählt.            Die angegebenen Daten entstammen dem patientenberichteten Fragebogen zur Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen.            EOT ist ein patientenindividuell variabler Zeitpunkt und entspricht dem Behandlungsende für den jeweiligen Patienten            ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien; n.a.: nicht analysierbar</p>			

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der Studie CONVERT. Ergänzend werden die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 herangezogen. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>27</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Entsprechend der Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.5 waren in CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 keine Subgruppenanalysen a priori im Studienprotokoll geplant. Für die vorliegende Bewertung wurden entsprechend der Modulvorlage Subgruppenanalysen für folgende Effektmodifikatoren und Subgruppenmerkmale *post hoc* nachberechnet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien)

Für die Extensionsstudie INS-312 erfolgte gemäß Studienprotokoll neben der Auswertung der Endpunkte für die Gesamtpopulation auch eine Auswertung der Patientenkohorten nach Vortherapie in CONVERT (ALIS-naive bzw. ALIS-erfahrene Patienten). Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentiert. Da die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 nur ergänzend dargestellt werden, wurden für diese Studie keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Endpunkte der Studie CONVERT wurden entsprechend der Modulvorlage nur dann nach Subgruppen ausgewertet, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassten bzw. für binäre Ereignisse mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind. Aufgrund der begrenzten Aussagekraft der Ergebnisse für die Endpunkte Änderung der EQ-5D-3L VAS und Änderung des SGRQ wurden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Einen Sonderfall stellen stratifizierte Analysen dar. Waren in einem oder mehreren Strata keine Patienten vorhanden, konnten keine Effektschätzer berechnet werden.

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, ist die Aussagekraft von *post hoc* systematisch durchgeführten Subgruppenanalysen aufgrund der Alphafehler-Kumulierung begrenzt. Daher wurden statistisch signifikante Ergebnisse unter diesem Aspekt gesondert diskutiert.

Tabelle 4 -67: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtmortalität</b>			
CONVERT	○	○	○
<b>Morbidität</b>			
<b>Heilung</b>			
CONVERT	○	○	○
Extensionsstudie INS-312	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke</b>			
CONVERT	○	○	○
Extensionsstudie INS-312	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Änderung des BMI</b>			
CONVERT	○	○	○
Extensionsstudie INS-312	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Änderung der EQ-5D-3L VAS</b>			
CONVERT <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.
Extensionsstudie INS-312	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Änderung des SGRQ</b>			
CONVERT <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.
Extensionsstudie INS-312	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
CONVERT	○	○	○
Extensionsstudie INS-312	n.d.	n.d.	n.d.
<p>Für keine der dargestellten Studien waren Subgruppenanalysen <i>a priori</i> im Studienprotokoll geplant.  ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (siehe unten).  Die <i>post hoc</i> untersuchten Effektmodifikatoren umfassen folgende Subgruppenmerkmale:  Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Region (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien)  Da die Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 nur ergänzend dargestellt werden, wurden für diese Studie keine Subgruppenanalysen durchgeführt.  a: Aufgrund der begrenzten Verwertbarkeit der Ergebnisse für die Endpunkte Änderung der EQ-5D-3L VAS und Änderung des SGRQ wurden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt.  6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-3L: <i>European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire 3 Level Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; n.d.: nicht durchgeführt</p>			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-68 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CONVERT und die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Region

<b>Studie: CONVERT</b>			
<b>Effektmodifikator</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>
<b>Analyse UESI bzw. SOC PT</b>	p-Wert	p-Wert	p-Wert
<b>Endpunkt – Gesamtmortalität</b>			
Gesamtmortalität bis Studienende – CONVERT Patienten	0,5572	0,9955	0,3670
<b>Endpunkt – Heilung</b>			
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6	0,8214	0,2432	k.A.
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6	0,7416	0,2298	0,5385
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion	k.A.	0,5587	k.A.
Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung	k.A.	k.A.	k.A.
Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Endpunkt – Änderung der 6MWT Distanz</b>			
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6	0,3196	0,4292	0,7053
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 8	0,9733	0,9251	0,9863
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe	0,8943	0,7812	k.A.
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der MDR-Gruppe	0,7186	0,4459	k.A.
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der Gesamtpopulation	0,9521	0,8426	0,2201
<b>Endpunkt – Änderung des BMI</b>			
Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6	0,4535	<b>0,0479</b>	0,6763
<b>Endpunkt – Änderung in der EQ-5D-3L VAS</b>			
nicht zutreffend <sup>a</sup>			
<b>Endpunkt – Änderung des SGRQ</b>			
nicht zutreffend <sup>a</sup>			

<b>Studie: CONVERT</b>			
<b>Effektmodifikator</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>
<b>Endpunkt – Unerwünschte Ereignisse</b>			
<b>Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten</b>			
Patienten mit mindestens 1 UE	0,7453	0,1159	0,8265
Patienten mit mindestens 1 schweren UE (CTCAE Grad 3-4)	0,9381	0,9506	0,9331
Patienten mit mindestens 1 SUE	0,3709	0,2273	0,6583
Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	0,6711	0,9899	1,0000
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
Patienten mit mindestens 1 UESI der jeweiligen Kategorie			
Bronchospasmus	<b>0,0404</b>	0,2904	0,3211
Hämoptoe	0,2208	0,6779	0,2049
Ototoxizität	0,1875	0,7883	0,3578
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung	0,6210	0,3462	0,9844
Superinfektion einer COPD	0,1221	<b>0,0445</b>	0,8002
Sonstige respiratorische Ereignisse	0,9589	0,0860	0,6633
Patienten mit mindestens 1 schweren (CTCAE Grad 3-4) UESI der jeweiligen Kategorie			
Sonstige respiratorische Ereignisse	0,2108	0,2998	k.A.
<b>Auswertungen nach SOC und PT</b>			
Patienten mit mindestens 1 UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,9415	0,2138	0,7422
Dysphonie	0,9238	1,000	0,9986
Husten	0,0600	0,3617	0,6214
Dyspnoe	0,0810	0,8393	0,4916
Schmerzen im Oropharynx	0,9616	0,5841	0,6663
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6237	0,9257	0,6526
Diarrhoe	0,3030	0,5038	0,9989
Übelkeit	0,8459	1,000	0,5520
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0717	0,5645	0,9408
Ermüdung	0,9829	0,1210	0,6664
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,6848	0,1401	0,8419
Erkrankungen des Nervensystems	0,7719	0,3339	0,6265

<b>Studie: CONVERT</b>			
<b>Effektmodifikator</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>
Gewicht erniedrigt	0,2895	0,9595	k.A.
Tinnitus	1,000	1,000	1,000
Patienten mit mindestens 1 schweren (CTCAE Grad 3-4) UE nach SOC/PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3202	0,5726	0,7623
<p>Die untersuchten Effektmodifikatoren umfassen folgende Subgruppenmerkmale:            Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Region (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien)            Interaktions-p-Werte wurden auf Basis von Cochran's Q berechnet. Es wurde kein Interaktions-p-Wert berechnet, wenn für ein Subgruppenmerkmal kein Effekt geschätzt werden konnte oder die Bedingung für die Berechnung gemäß Modulvorlage nicht zutraf (d.h. wenn eine der resultierenden Subgruppen weniger als 10 Patienten umfasste bzw. für binäre Ereignisse weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind).            a: Aufgrund der begrenzten Verwertbarkeit der Ergebnisse für die Endpunkte Änderung der EQ-5D-3L VAS und Änderung des SGRQ wurden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>SOC: <i>System Organ Class</i> (nach MedDRA); PT: <i>Preferred Terms</i> (nach MedDRA); ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; UESI: UE von besonderem Interesse; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-3L: <i>European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire 3 Level Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; k.A.: keine Angabe (nicht berechenbar bzw. nicht genug Ereignisse)</p>			

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Statistisch signifikante (p-Wert: < 0,05) Interaktionsterme wurden für folgende Analysen identifiziert:

- Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6
  - Effektmodifikator Geschlecht (p-Wert: 0,0479)
- Patienten mit mindestens 1 UESI der Kategorie Bronchospasmus
  - Effektmodifikator Alter (p-Wert: 0,0404)
- Patienten mit mindestens 1 UESI der Kategorie Superinfektion einer COPD
  - Effektmodifikator Geschlecht (p-Wert: 0,0445)

Für den Effektmodifikator Region wurden keine statistisch signifikanten Interaktionsterme festgestellt.

Im Folgenden werden gemäß Modulvorlage nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionstermen dargestellt. Die Darstellung der übrigen Subgruppenanalysen sowie aller Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

### **Subgruppenanalyse der Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 für den Effektmodifikator Geschlecht**

Eine signifikante Effektmodifikation in der Subgruppenkategorie Geschlecht wurde bei der Analyse der Änderung des BMI festgestellt. In der Subgruppe der Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter (p-Wert: 0,0199) Behandlungsunterschied hinsichtlich der Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6 zum Vorteil der MDR-Gruppe (LS-Mittelwertdifferenz: -0,60 (SE: 0,25); [95 %-KI: [-1,10; -0,10])). In der Subgruppe der Frauen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (p-Wert: 0,6450).

Auf der Gesamtpopulation ließ sich für die Analyse der Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6 keine statistische Signifikanz nachweisen (siehe Tabelle 4-42). In der Subgruppenbetrachtung zeigt sich, dass auch bei weiblichen Patienten eine negative Veränderung des Gewichts von Baseline bis Monat 6 zu verzeichnen ist. Da der absolute, durchschnittliche BMI bei männlichen Patienten der ALIS + MDR-Gruppe sowohl bei Baseline als auch bei Monat 6 höher war als bei weiblichen Patienten und männlichen Patienten der MDR-Gruppe und eine Gewichtsänderung durch geschlechtsspezifische Life-Style-Faktoren verstärkt sein kann, wird davon ausgegangen, dass es sich dabei nicht um eine relevante Effektmodifikation handelt.

Tabelle 4-66: Ergebnis der Subgruppenanalyse der Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 für die Studie CONVERT und den Effektmodifikator Geschlecht

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Zeitpunkt Subgruppe Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<b>Baseline</b>		
Männlich		
n	58	44
Mittelwert (SD)	22,00 (4,15)	21,26 (3,89)
Weiblich		
n	165	67
Mittelwert (SD)	20,99 (3,80)	20,71 (3,68)
<b>Monat 6</b>		
Männlich		
n	58	44
Mittelwert (SD)	21,35 (4,25)	21,10 (4,01)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	58	44
Mittelwert (SD)	-0,65 (1,43)	-0,16 (0,95)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,39 (0,22)	0,21 (0,26)
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-0,60 (0,25)
[95 %-KI]		[-1,10; -0,10]
p-Wert		0,0199
Hedges' g [95 %-KI]		-0,48 [-0,88; -0,08]
Weiblich		
n <sup>a</sup>	165	67
Mittelwert (SD)	20,77 (3,84)	20,57 (3,60)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n <sup>a</sup>	165	67
Mittelwert (SD)	-0,22 (0,74)	-0,14 (0,84)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,19 (0,21)	-0,14 (0,23)
LS-Mittelwertdifferenz (SE)		-0,05 (0,11)
[95 %-KI]		[-0,27; 0,17]
p-Wert		0,6450
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (ITT-Population).  n gibt die Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zu Baseline in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe: männlich (ALIS + MDR: 58; MDR: 44) bzw. weiblich (ALIS + MDR: 165; MDR: 67) wieder. Fehlende Werte für Monat 6 wurden mit LOCF imputiert.  ANCOVA mit Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als fixe Effekte und dem BMI-Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; ANCOVA: Kovarianzanalyse; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least-Squares</i> (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p>		

### Subgruppenanalyse des UESI Bronchospasmus für die Studie CONVERT und den Effektmodifikator Alter

In der Analyse der UESI zeigte sich ein signifikanter Interaktionsterm für das UESI Bronchospasmus und den Effektmodifikator Alter. Insgesamt berichteten 22 (21,2 %) Patienten der ALIS + MDR-Gruppe und 8 (15,4 %) Patienten der MDR-Gruppe mit Subgruppenmerkmal Alter < 65 Jahre mindestens 1 UESI Bronchospasmus. Der Behandlungseffekt war in dieser Subgruppe statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,2839). Bei Patienten mit Subgruppenmerkmal Alter ≥ 65 Jahre trat das UESI Bronchospasmus bei 43 (36,1 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe und bei 5 (8,3 %) Patienten der MDR-Gruppe auf. In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant (p-Wert: 0,0003), die HR [95 %-KI] lag bei 5,74 [2,25; 14,63].

Für das UESI Bronchospasmus zeigte sich bei Auswertung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (vgl. Tabelle 4-60) zu Gunsten von MDR. Das UESI Bronchospasmus enthält u.a. die in der Studie häufiger aufgetretenen respiratorischen UE Dyspnoe und Giemen. Respiratorische UE sind bekanntermaßen assoziiert mit der Anwendung inhalierter Antibiotika und könnten aber auch durch die zugrundeliegende pulmonale Grunderkrankung bedingt sein. Es ist denkbar, dass jüngere Patienten höhere pulmonale Reserven und damit eine höhere Toleranz gegenüber den genannten respiratorischen UE aufweisen als ältere Patienten. Allerdings wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb dieses Effektmodifikators für andere respiratorische UE festgestellt, so dass die Relevanz dieses Subgruppenunterschieds sich nicht eindeutig erklären lässt.

Tabelle 4-66: Ergebnis der Subgruppenanalyse des UESI Bronchospasmus für die Studie CONVERT und den Effektmodifikator Alter

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Subgruppe Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 UESI <sup>a</sup>		
Bronchospasmus		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	22 (21,2 %)	8 (15,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	82 (78,9 %)	44 (84,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	388,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,56 [0,69; 3,54]	
p-Wert	0,2839	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	43 (36,1 %)	5 (8,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	76 (63,9 %)	55 (91,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [306,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	5,74 [2,25; 14,63]	
p-Wert	0,0003	
N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe: < 65 Jahre (ALIS + MDR: 104; MDR: 52) bzw. ≥ 65 Jahre (ALIS + MDR: 119; MDR: 60). Es werden UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind. Patienten, bei denen mehr als 1 UESI Bronchospasmus aufgetreten ist, werden einmal gezählt.		

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) und Approximation mit der *exact partial likelihood*-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei den Ereigniszeiten. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von < 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)

### Subgruppenanalyse des UESI Superinfektion einer COPD für den Effektmodifikator Geschlecht

Ein weiterer signifikanter Interaktionsterm wurde bei dem UESI Superinfektion einer COPD für den Effektmodifikator Geschlecht festgestellt. In der Subgruppe der männlichen Patienten erlitten 15 (25,9 %) Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe mindestens ein UESI Superinfektion einer COPD gegenüber 3 (6,8 %) Patienten in der MDR-Gruppe. Das UESI Superinfektion einer COPD wurde bei 5 (3,0 %) weiblichen Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. 3 (4,4 %) weiblichen Patienten in der MDR-Gruppe berichtet. Für die Subgruppe der Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,0150) zum Vorteil der MDR-Gruppe, die HR [95 %-KI] lag bei 4,92 [1,36; 17,77]. In der Subgruppe der Frauen wurde hingegen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt (p-Wert: 0,4180).

Die Häufigkeit des UESI Superinfektion einer COPD zeigte in der Auswertung der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-60) zwar einen numerischen Vorteil für die MDR-Gruppe, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Da in die Studie ein geringerer Anteil an männlichen Patienten eingeschlossen wurde, ist nicht auszuschließen, dass der höhere Anteil männlicher Patienten mit UESI Superinfektion einer COPD ein Zufallsbefund ist. Es gibt keine medizinisch-wissenschaftliche Rationale für ein abweichendes Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von ALIS zwischen den Geschlechtern. Der beobachtete Unterschied in der Häufigkeit des untersuchten UESI könnte eventuell auf geschlechter-spezifische Life-Style-Faktoren zurückzuführen sein, wie beispielsweise Rauchen, Alkoholkonsum etc., die die Häufigkeit einer Superinfektion begünstigen könnten. Daher wird in diesem Fall nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-66: Ergebnis der Subgruppenanalyse des UESI Superinfektion einer COPD für die Studie CONVERT und den Effektmodifikator Geschlecht

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Subgruppe Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
<b>Patienten mit mindestens 1 UESI<sup>a</sup></b>		
Superinfektion einer COPD		
<b>Geschlecht</b>		
Männlich		
Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (25,9 %)	3 (6,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	43 (74,1 %)	41 (93,2 %)
Median [95 %-KI]	446,00 [446,00; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	4,92 [1,36; 17,77] 0,0150	
Weiblich		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (3,0 %)	3 (4,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	160 (97,0 %)	65 (95,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	683,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,06; 3,16] 0,4180	
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).          Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe: männlich (ALIS + MDR: 58; MDR: 44) bzw. weiblich (ALIS + MDR: 165; MDR: 68).          Es werden UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind. Patienten, bei welchen mehr als 1 UESI Bronchospasmus aufgetreten ist, werden einmal gezählt.          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) und Approximation mit der <i>exact partial likelihood</i>-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.          Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt;1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>		

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potenziellen Effektmodifikation durch die untersuchten Parameter Alter, Geschlecht und Region ableiten, die nicht durch andere Faktoren, insbesondere multiples Testen, bedingt sein könnten.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Phase 3-RCT CONVERT herangezogen. Für diese Studie lagen folgende Unterlagen vor:

- Finaler Studienbericht (vom 09.10.2019), einschließlich der Appendizes [25]
- Publikationen zur Studie [57],
- Studienregistereinträge [53-56].

Für die ergänzend dargestellte Extensionsstudie INS-312 lag der finale Studienbericht (Amendment 1, vom 18.11.2019) einschließlich Appendizes vor [58].

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-79: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse entstammen der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CONVERT. Gemäß § 5 Absatz 6 Satz 3 AM-NutzenV handelt es sich dabei um Nachweise der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene muss das Verzerrungspotential differenziert betrachtet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird bei den Endpunkten Änderung der EQ-5D-3L VAS und Änderung des SGRQ von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Allerdings werden diese Endpunkte aufgrund niedriger Rücklaufzeiten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Durch das offene Studiendesign besteht ebenfalls ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für objektiv schwer erfassbare UE und insbesondere Therapieabbrüche aufgrund von UE. Schwere UE oder SUE hingegen sind nicht durch das offene Studiendesign verzerrt.

Bedingt durch das Ausscheiden der Nicht-Konverter aus der Studie verblieb nach Monat 8 nur noch ein Teil der ursprünglich randomisierten Patienten in der Studie. Insbesondere in der Kontroll-Gruppe waren ab Monat 8 nur wenige Patienten unter Beobachtung. Dadurch unterscheiden sich die durchschnittlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (ALIS + MDR: 328,62 Tage; MDR: 237,20 Tage), d.h. Patienten in der Kontroll-Gruppe wurden im Durchschnitt ca. 3 Monate kürzer beobachtet als in der ALIS + MDR-Gruppe. Deshalb kann man davon ausgehen, dass aufgrund der niedrigen Patientenzahl in der Kontrollgruppe nach Monat 8 entsprechend weniger UE in der Kontrollgruppe berichtet worden sind. Dies würde jedoch vermutlich zu einer Verzerrung zu Ungunsten von ALIS führen. Um den unterschiedlich langen Beobachtungszeiten Rechnung zu tragen, erfolgte die Auswertung der UE mittels Ereigniszeitanalysen.

Der Endpunkt Heilung, der maßgeblich für die Bewertung des Zusatznutzens ist, ist robust gegenüber dem durch das Studiendesign bedingten Verzerrungspotential, da ausgeschiedene Patienten in den Analysen als Non-Responder berücksichtigt wurden.

Zusammenfassend wird nicht davon ausgegangen, dass sich die zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Studie bei einer Behebung der bestehenden Verzerrungsaspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Die für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunkte (Heilung und Sicherheit) sind robust gegenüber den genannten Verzerrungsaspekten bzw. ihnen wurde mit entsprechenden Auswertungen

Rechnung getragen. Aus diesem Grund wird die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen als hoch eingestuft.

Die Extensionsstudie INS-312 ist eine nicht vergleichende Studie mit der Evidenzstufe IV gemäß § 5 Absatz 6 Satz 3 AM-NutzenV. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse dieser Studie hoch verzerrt. Die Extensionsstudie INS-312 wird daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern ergänzend dargestellt. Diese Extensionsstudie bietet dennoch wertvolle Daten zur Überprüfung der in CONVERT beobachteten Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von ALIS.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **Zusammenführung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte**

Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, gilt der Zusatznutzen für ALIS als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) bereits durch die Zulassung als belegt. Nach

§ 5 Absatz 8 Satz 1 AM-NutzenV ist nur das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen [7]. Hierzu werden im Folgenden die in den Abschnitten 4.3.1 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen zunächst für jeden Endpunkt einzeln zusammengefasst und anschließend einer Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens unterzogen.

### ***Gesamtmortalität***

Die Gesamtmortalität in der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe der Studie CONVERT im Beobachtungszeitraum lag bei 4,9 % bzw. 7,1 %. Von den insgesamt 19 in der Studie CONVERT verstorbenen Patienten wurde lediglich bei einem Patienten vor dem Tod die Erregerfreiheit nachgewiesen. Diese Größenordnung spiegelt die mit der vorliegenden Erkrankung assoziierte Mortalität wider [11]. In der Hauptanalyse der Gesamtmortalität in CONVERT zeigte sich im untersuchten Zeitraum eine um 55 % verringerte Mortalitätsrate (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,17; 1,18]) unter ALIS + MDR, jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,1045). Angesichts der relativ geringen Anzahl an Ereignissen im Beobachtungszeitraum besaß die Studie vermutlich keine ausreichende statistische Power, um einen potenziellen Behandlungseffekt auf die Gesamtmortalität nachzuweisen. Die Ergebnisse der Hauptanalyse wurden durch die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Patienten, die an Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 gewechselt sind, bestätigt. In der Extensionsstudie INS-312 sind im untersuchten Zeitraum 3,7 % der eingeschlossenen Patienten verstorben. Bei einem Todesfall (verursacht durch Verschlimmerung einer chronischen Lungeninfektion, Studie CONVERT) wurde durch den Prüfarzt ein potenzieller Zusammenhang mit ALIS, bei 2 Todesfällen (verursacht durch Infektion der unteren Atemwege bzw. COPD, beide in INS-312) ein Zusammenhang mit MDR in Erwägung gezogen.

Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Daten ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht ableiten.

### ***Heilung***

Für den Endpunkt Heilung zeigen sich unter der Therapie mit ALIS statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für ALIS + MDR gegenüber MDR.

Die Ergebnisse der Studie CONVERT belegen, dass Patienten unter der Behandlung mit ALIS + MDR eine mehr als 3-mal höhere Wahrscheinlichkeit (RR [95 %-KI]: 3,28 [1,76; 6,10]) haben, eine Sputumkonversion bis Monat 6 zu erreichen, als unter MDR-Behandlung. Dieses Ergebnis konnte auch in der Extensionsstudie INS-312 reproduziert werden. Bei 90 ALIS-naiven Patienten aus CONVERT, die in INS-312 erstmals mit ALIS behandelt wurden, wurde eine vergleichbare Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 beobachtet (26,7 %). Bei einer Fortsetzung der ALIS-Behandlung über Monat 6 hinaus erreichten weitere Patienten in INS-312 in geringerem Maße eine kulturelle Sputumkonversion (Konverter bis Monat 12: 33,3 %). Auch bei Patienten mit nachweisbar Makrolid-resistenten MAC-Erregern, die etwa ein Fünftel der Studienpopulation in CONVERT darstellten, konnte unter Hinzunahme von ALIS 3-mal häufiger eine kulturelle Sputumkonversion erreicht werden als unter alleiniger

MDR-Therapie (ALIS + MDR: 13,7 %; MDR: 4,5 %). Damit besteht auch für diese besonders schwer therapierbare Patientengruppe in der ALIS-Therapie ein bedeutender therapeutischer Zusatznutzen.

Nach 12 Monaten unter Behandlung nach erfolgter kultureller Sputumkonversion erreichten in der ALIS + MDR-Gruppe fast 7-mal so viele Patienten Erregerfreiheit (RR [95 %-KI]: 6,90 [2,20; 21,60]) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Diese Patienten konnten anschließend ihre antibiotische Behandlung gemäß aktuellen Therapieempfehlungen vollständig absetzen. Die Mehrheit der erregerfreien Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe (36 von 41, 87,8 %) blieb auch 3 Monate nach Absetzen der Behandlung dauerhaft erregerfrei, wobei keine Patienten in der MDR-Gruppe eine dauerhafte Erregerfreiheit erreichen konnten (RD [95 %-KI]: 0,16 [0,11; 0,21], p-Wert: <0,0001).

Eine vergleichbare therapeutische Wirkung in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion konnte bisher in einer kontrollierten Studie durch kein anderes Arzneimittel gezeigt werden. Wie diese Ergebnisse veranschaulichen, erreichte keiner der vortherapierten Patienten unter dem Therapiestandard MDR eine dauerhafte Erregerfreiheit. Bisher wurden diese Patienten als unheilbar krank angesehen. Zu den patientenrelevanten Folgen des Therapieversagens gehören unter anderem eine in den meisten Fällen beschleunigte Progression der pulmonalen Grunderkrankung, ein rapider Verlust der Lungenfunktion und öfters signifikanten Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine signifikant erhöhte Mortalität [11, 42, 70-73]. Eine Verlangsamung des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs in der Zielpopulation war nur mit einer protrahierten antibiotischen Therapie möglich, welche betroffene Patienten mit Nebenwirkungen belastet und der Gefahr einer Antibiotika-Resistenzentwicklung aussetzt. Diesen Patienten bietet ALIS erstmalig eine Chance auf Heilung, wodurch das Mortalitätsrisiko verringert und die MAC-bedingte fortschreitende Zerstörung der Lunge mit Abnahme der Lungenfunktion aufgehalten wird. Das Erreichen der Heilung ist mit einem weiteren wesentlichen patientenrelevanten Nutzen verbunden, welcher in der Begrenzung der Dauer der toxischen und langwierigen antibiotischen Therapie liegt [5]. Die Ergebnisse der *post hoc* Untersuchung der UE-Häufigkeiten bei den in CONVERT behandelten Patienten zeigen, dass sich das Auftreten von UE nach Absetzen der Behandlung von durchschnittlich 7,81 (SD: 5,91) auf 3,70 (SD: 3,37) UE, d.h. um mehr als die Hälfte, reduziert und spiegelt den Wegfall der Belastung nach Absetzen der antibiotischen Behandlung bei geheilten Patienten wider.

Da die Bewertung der Erregerfreiheit in CONVERT strikten Kriterien unterlag, wurden viele Patienten als nicht erregerfrei bzw. nicht dauerhaft erregerfrei gewertet, sofern in der Verlaufskontrolle Daten gefehlt haben. Diese Vorgehensweise hat eine konservative Schätzung des Behandlungseffekts hinsichtlich des Erreichens der Heilung zur Folge. Das Nicht-Erreichen der (dauerhaften) Erregerfreiheit war bei 20 % bzw. 40 % der ursprünglich konvertierten Patienten in der ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe durch einen erneuten positiven Erregernachweis begründet. Bei etwa der Hälfte der erneuten positiven Erregernachweise in der ALIS + MDR-Gruppe handelte es sich um Neuinfektionen. Lediglich bei 2 Konvertern

(3,1 % der Patienten mit Sputumkonversion) in der ALIS + MDR-Gruppe wurde nach Absetzen der Behandlung ein Rückfall (gleicher MAC-Genotyp) beobachtet.

Bei 30 erregerfreien Patienten der ALIS + MDR-Gruppe (13,4 %) konnten auch bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase 12 Monate nach Absetzen der Behandlung keine MAC-Erreger nachgewiesen werden. Das Ergebnis der letztgenannten Analyse ist aufgrund des langen Zeitraums nach Therapieende jedoch weniger durch den Einfluss der ursprünglichen Intervention, sondern vielmehr durch patientenindividuelle Risikofaktoren, wie pulmonale Grunderkrankung und die Exposition gegenüber Erregern in der Umwelt, bedingt.

Potenzielle Störgrößen, wie fehlende Ergebnisse der Sputumtestung in der Verlaufskontrolle bzw. ein kürzerer als der empfohlene Behandlungszeitraum, hatten keinen Einfluss auf den Wirksamkeitsvorteil von ALIS. Die hierfür durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse.

Insgesamt wurde durch die Gabe von ALIS eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard MDR präzedenzlose Heilungsrate der Patienten der vorliegenden Zielpopulation erzielt. Nach § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 AM-NutzenV liegt bei einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3, insbesondere **eine Heilung der Erkrankung**, ein **erheblicher Zusatznutzen** vor. Unter Verwendung der IQWiG-Methodik zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand von inferenzstatistischer Schwellenwerte für relative Effektmaße wird für diesen Endpunkt ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Dabei unterschreitet der Kehrwert (0,45) der unteren Konfidenzintervallgrenze des relativen Risikos (RR [95 %-KI]: 6,90 [2,20; 21,60]) für das Erreichen der Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion den für die relevante Zielgrößenkategorie<sup>28</sup> geforderten Schwellenwert von 0,75. Auch das Zusatzkriterium des Risikos von mind. 5 % für das untersuchte Ereignis (Erregerfreiheit) in einer der Behandlungsgruppen wird erfüllt.

Somit wird für den Endpunkt Heilung ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

### **Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke**

Für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke zeigten sich im Vergleich der Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der erzielten Gehstrecke an Monat 6 und Monat 8. Auch in Sensitivitätsanalysen dieses Endpunkts wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Bedingt durch das Studiendesign war es aufgrund geringer Patientenzahlen in der Kontrollgruppe nicht möglich, Behandlungsunterschiede in der 6-Minuten-Gehstrecke zu späteren Zeitpunkten zu untersuchen. Bei gesonderter Betrachtung von Konvertern und Nicht-Konvertern in CONVERT wurden jedoch signifikante Unterschiede in der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 deutlich. Sowohl in der Gesamtpopulation (LS-Mittelwertdifferenz: 22,69 (SE: 9,40) Meter; 95 %-KI: [4,26; 41,12]) als auch in der ALIS

---

<sup>28</sup> Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“, siehe IQWiG Methodenpapier, Version 5.0, S. 211 [9]

+ MDR-Gruppe (LS-Mittelwertdifferenz: 28,54 (SE: 10,50) Meter; 95 %-KI: [7,96; 49,12]) konnten sich Konverter in der zurückgelegten Gehstrecke bis Monat 6 signifikant gegenüber Nicht-Konverter verbessern. In der MDR-Gruppe bestand ein numerischer Vorteil für Konverter (LS-Mittelwertdifferenz: 24,36 (SE: 25,57) Meter; 95 %-KI: [-25,75; 74,48]), der jedoch, vermutlich aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl an Convertern in der MDR-Gruppe, keine statistische Signifikanz erreichte. Ob es sich hierbei um eine klinisch relevante Verbesserung der Gehstrecke handelt, kann nicht abschließend bestätigt werden, da keine MID des 6MWT spezifisch für die Zielpopulation validiert ist. Ein Vergleich der erzielten Effektgrößen mit der bei erwachsenen Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen etablierten MID des 6MWT, einer Spanne von 25 bis 33 Metern, zeigt, dass die Verbesserung der Gehstrecke unter der Behandlung mit ALIS bei Convertern gegenüber Nicht-Convertern in einer klinisch relevanten Größenordnung liegt [20]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion für die Patienten höchstwahrscheinlich mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit verbunden ist.

In der einarmigen Extensionsstudie INS-312 wurde auf der Gesamtpopulation keine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Baseline beobachtet. Dort lag die durchschnittliche Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Baseline bei -16,1 (SD: 60,41) Metern an Monat 6 bzw. -27,5 (SD: 77,04) Metern an Monat 12. Bereits zu Beginn der Extensionsstudie unterschied sich die körperliche Belastbarkeit der eingeschlossenen Patienten deutlich, was sich in der hohen interindividuellen Variabilität der Messergebnisse widerspiegelt. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist insbesondere vor dem Hintergrund der fehlenden Kontrollgruppe in der Extensionsstudie nur begrenzt möglich.

Zusammenfassend ließen sich anhand der erzielten Ergebnisse zwar keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke auf der Gesamtpopulation nachweisen, dennoch konnte gezeigt werden, dass das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion die körperliche Belastbarkeit der Patienten höchstwahrscheinlich in einer klinisch relevanten Größenordnung begünstigt. Diese Ergebnisse bestätigen die kulturelle Sputumkonversion als einen wichtigen Therapiemeilenstein auf dem Weg zur Heilung der pulmonalen MAC-Infektion. Damit kann unter der Behandlung mit ALIS + MDR höchstwahrscheinlich ein höherer Anteil der Patienten (Konverter) von einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit profitieren. Für die 46 Patienten der ALIS + MDR-Gruppe, die für den letzten Erhebungszeitpunkt zu Monat 3 der Nachbeobachtungsphase zur Verfügung standen, wurde eine numerische Verbesserung gegenüber Baseline von durchschnittlich 20,9 (SD: 83,40) Metern beobachtet. Dies deutet auf einen langfristigen positiven Effekt, auch wenn aufgrund der geringen Patientenzahl in der Kontroll-Gruppe eine statistisch gesicherte Aussage nicht möglich ist. Die Ergebnisse für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke deuten damit auf einen Zusatznutzen für ALIS + MDR, der sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend quantifizieren lässt.

### ***Änderung des BMI***

Für den Endpunkt Änderung des BMI zeigten sich zu den maßgeblichen Erhebungszeitpunkten geringfügige Schwankungen zwischen beiden Behandlungsgruppen ohne einen erkennbaren

Trend. Die Veränderung gegenüber Baseline für die ALIS + MDR- bzw. MDR-Gruppe betrug -0,2 (SD: 0,95) bzw. -0,2 (SD: 0,90) zu Monat 6 und -0,4 (SD: 1,01) bzw. -0,2 (SD: 1,04) zu EOT. Zu Monat 3 nach Absetzen der Behandlung betrug die Veränderung des BMI gegenüber Baseline für die 50 untersuchten Patienten der ALIS + MDR-Gruppe 0,2 (SD: 1,04), wobei nur 1 Patient der MDR-Gruppe untersucht werden konnte. In der Hauptanalyse zu Monat 6 wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt festgestellt. Die untersuchten Patienten waren im Durchschnitt normalgewichtig und die Grenze zum Untergewicht (BMI < 18,5) wurde in beiden Gruppen im Mittel bei keinem der untersuchten Zeitpunkte unterschritten. In der Extensionsstudie INS-312 zeigte sich ein ähnliches Bild.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen des Endpunkt Änderung des BMI ein Zusatznutzen nicht ableiten.

### **Änderung der EQ-5D-3L VAS**

Bei der Untersuchung des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten mit dem patientenberichteten Fragebogen EQ-5D-3L VAS ließen sich auf Grundlage der bis einschließlich Monat 8 erhobenen Daten keine wesentlichen Unterschiede in der durchschnittlichen Veränderung der VAS gegenüber Baseline im Vergleich beider Behandlungsgruppen feststellen. Bei den späteren Erhebungszeitpunkten Monat 12 der Behandlung bzw. Monat 3 nach Absetzen der Behandlung wurde eine positive Veränderung gegenüber Baseline in der ALIS + MDR-Gruppe (Mittelwert: 9,9 (SD: 22,10) bzw. 11,2 (SD: 23,05)) beobachtet, die auf eine Verbesserung des subjektiv eingeschätzten Gesundheitszustands der Patienten hindeutet. In der Extensionsstudie INS-312 zeigte sich für die untersuchte Behandlungsgruppe zu keinem Erhebungszeitpunkt eine Veränderung der EQ-5D-3L VAS im Vergleich zu Baseline. Aufgrund der unter Abschnitt 4.3.1.3.1.5 beschriebenen Verzerrungsaspekte dieses Endpunkts – insbesondere das offene Studiendesign bei einem patientenberichteten Endpunkt und die unterschiedlich hohen Rücklaufzeiten in beiden Behandlungsgruppen – ist die Aussagekraft der beobachteten Unterschiede jedoch unklar.

Aus den genannten Gründen werden die Ergebnisse des Endpunkts Änderung der EQ-5D-3L VAS zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

### **Änderung des SGRQ**

Die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten in der Studie CONVERT erfolgte mit dem patientenberichteten Fragebogen SGRQ, einem etablierten Messinstrument zur Messung der subjektiv eingeschätzten gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen. In der vorliegenden Indikation ist dieses Messinstrument bisher nicht abschließend validiert worden. Wie auch beim Endpunkt EQ-5D-3L VAS ist beim patientenberichteten Fragebogen des SGRQ bei einem offenen Studiendesign von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieses Endpunkts ist insbesondere auch durch die unterschiedlich hohen Rücklaufzeiten in beiden Behandlungsgruppen eingeschränkt.

Im Studienverlauf der CONVERT wurde bei den Erhebungen zu Monat 3 und Monat 6 nach Behandlungsbeginn zunächst eine vorübergehende Verschlechterung der SGRQ-Scores

gegenüber Baseline in der ALIS + MDR Gruppe beobachtet. Dies ist wahrscheinlich auf die vorübergehende Inzidenzspitze der respiratorischen Nebenwirkungen zu Beginn der ALIS-Therapie (siehe Endpunkt Unerwünschte Ereignisse) und die vorübergehende zusätzliche Belastung durch die Add-On-Behandlung zurückzuführen. Zu Monat 8 war die durchschnittliche Veränderung der Scores gegenüber Baseline wieder vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Ab Monat 12 wurde sogar eine Verbesserung aller Scores in der ALIS + MDR-Gruppe beobachtet, die zum Zeitpunkt 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit einer Veränderung von -7,09 (SD: 14,61) Punkten gegenüber Baseline für den Gesamtscore besonders deutlich war. Da zu diesem Zeitpunkt in der MDR-Gruppe keine Patienten mehr für eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung standen, lassen die Ergebnisse keinen Behandlungsvergleich zwischen den Gruppen zu. Die Ergebnisse deuten jedoch auf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten nach Erreichen der Heilung und Absetzen der gesamten antibiotischen Therapie hin. Dies ist im Einklang mit neueren Erkenntnissen, wonach von der pulmonalen MAC-Infektion geheilte Patienten von einer langfristigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität profitieren [2].

Die Interpretation der Ergebnisse der Extensionsstudie INS-312 ist, neben den bereits genannten Verzerrungsaspekten, insbesondere durch das Fehlen der Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich.

Zusammenfassend haben die beobachteten Ergebnisse aufgrund zahlreicher Verzerrungsaspekte nur eine unklare Aussagekraft und werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Die meisten in CONVERT berichteten UE waren lokale respiratorische Ereignisse und pulmonale Infektionen, konsistent mit der erwarteten Krankheitssymptomatik durch die pulmonale MAC-Infektion und die Grunderkrankung sowie der inhalativen Anwendung eines Antibiotikums. Im Beobachtungszeitraum ist bei fast allen Patienten in beiden Behandlungsgruppen mindestens 1 UE aufgetreten (ALIS + MDR: 98,2 % Patienten; MDR: 91,1 % Patienten) wobei UE unter ALIS + MDR signifikant häufiger als in der MDR-Gruppe berichtet wurden. Wesentliche Unterschiede auf SOC/PT-Ebene waren insbesondere in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und den dazugehörigen PT Dysphonie, Husten, Dyspnoe und Schmerzen im Oropharynx zu verzeichnen. Dabei handelte es sich überwiegend um nicht-schwere UE – die Gesamtraten der schweren UE und SUE unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie schwere UE festgestellt. Unter der ALIS + MDR-Behandlung kam es zudem signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE als unter MDR (HR [95 %-KI]: 12,83 [3,11; 52,88]). In den meisten Fällen führten respiratorische UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu einem Therapieabbruch.

Statistisch signifikante Unterschiede in den UESI ließen sich in den Gesamtraten der respiratorischen UESI Bronchospasmus und sonstige respiratorische Ereignisse sowie Ototoxizität beobachten. Ototoxizität, die typischerweise mit der Anwendung von Makrolid- und Aminoglykosid-Antibiotika assoziiert ist, war durch ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten des PT Tinnitus in der ALIS + MDR-Gruppe bedingt. Von den insgesamt 6 Therapieunterbrechungen aufgrund von Tinnitus haben sich 4 Fälle innerhalb von 30 Tagen aufgelöst und nur 1 Fall führte zum Therapieabbruch. Andere UESI, die typischerweise mit der Anwendung von Aminoglykosiden assoziiert werden, Nephrotoxizität und neuromuskuläre Ereignisse, sowie das UESI allergische Alveolitis, wurden unter der Behandlung mit ALIS nicht signifikant häufiger berichtet. Damit zeigt sich, dass das Auftreten von systemischen Aminoglykosid-spezifischen Nebenwirkungen unter ALIS durch die liposomale Formulierung und inhalative Anwendung maßgeblich reduziert wird.

In der Extensionsstudie INS-312 zeigte sich unter ALIS + MDR-Behandlung ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie in CONVERT. Besonders auffällig war in beiden Studien das vorübergehend gehäufte Auftreten von respiratorischen UE nach erstmaliger Aufnahme der ALIS-Therapie. Dabei wurde im ersten Monat nach Beginn der Therapie mit ALIS 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. Diese unter der ALIS-Therapie gehäuft berichteten UE haben sich größtenteils bereits im gleichen Monat aufgelöst. In geringerer Ausprägung zeigte sich diese Entwicklung auch bei den anderen statistisch signifikant häufigeren PT Diarrhoe, Übelkeit und Ermüdung. In der Extensionsstudie INS-312 wurden in der ALIS-naiven Kohorte im Gegensatz zur ALIS-erfahrenen Kohorte zu Beginn der Behandlung mit ALIS ebenfalls gehäuft respiratorische UE berichtet, deren Neuaufreten anschließend wieder sank. Ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil ist bereits aus früheren Studien mit inhalativen Antibiotika bekannt 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 [3]. Sowohl die Vorbehandlung mit Bronchodilatoren als auch eine Unterbrechung der ALIS-Behandlung bis zum Abklingen der UE waren in Studienprotokollen der CONVERT und INS-312 als Empfehlungen aufgenommen.

Kann den pulmonalen Nebenwirkungen bei inhalativen Antibiotika nicht ausreichend begegnet werden, kann dies zu einer mangelnden Therapieadhärenz und einem frühen Behandlungsabbruch führen [3]. 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 [74-76]. Da eine inkorrekte Anwendung der ALIS-Therapie zu Therapieabbrüchen führen kann und da Therapieabbrüche in der Zielpopulation insbesondere vor dem Hintergrund der fehlenden Therapiealternativen und der schlechten Prognose bei Persistenz der pulmonalen MAC-Infektion besonders kritisch sind, wurde durch Insmed daraufhin ein optionales Patientenunterstützungsprogramm (PSP) ins Leben gerufen, welches

die korrekte und sichere Anwendung der ALIS-Therapie gewährleisten soll. 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 [77, 78].

Zusammenfassend zeigte sich unter ALIS-Behandlung ein Sicherheitsprofil, welches mit anderen inhalativen Antibiotikatherapien vergleichbar war und im Wesentlichen durch nicht schwere und zu Beginn der Therapie vorübergehend auftretende Nebenwirkungen und eine erhöhte Rate an Therapieabbrüchen gekennzeichnet war. Den unter ALIS auftretenden mehrheitlich respiratorischen Nebenwirkungen kann in der klinischen Praxis generell effektiv begegnet werden. Darüber hinaus können Patienten zur Förderung einer korrekten und sicheren Anwendung von ALIS im Rahmen des PSP unterstützt werden.

Mit dem Erreichen der Heilung kann die gesamte antibiotische Therapie abgesetzt werden und die mit einer protrahierten Therapie verbundenen Nebenwirkungen werden vermieden. Damit profitieren Patienten, die unter ALIS eine Heilung erreichen, zusätzlich von einer Begrenzung der Therapiedauer. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte, der bisher in einer kontrollierten Studie unerreichten Wirksamkeit mit der Aussicht auf Heilung der schwerwiegenden Erkrankung und ein Absetzen der toxischen antibiotischen Therapie, 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.

### ***Sonstige Aspekte***

Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von ALIS + MDR gegenüber der in CONVERT umgesetzten patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie MDR lassen sich auf die vom G-BA bestimmte zVT (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) übertragen. Die Ergebnisse der Hauptanalysen der Endpunkte Heilung und UE, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wurden in Sensitivitätsanalysen auf der Teilpopulation der Patienten unter der Eingrenzung der Wirkstoffauswahl des G-BA bestätigt.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, gab es für beide Studien keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in Bezug auf Patientencharakteristika, Studienbehandlung oder Erhebungsmethodik sprechen. Es kann daher von einer Übertragbarkeit ausgegangen werden.

### **Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens**

Die schwerwiegende Beeinträchtigung durch die chronische pulmonale MAC-Infektion und der hohe therapeutische Bedarf in der Zielpopulation wurden bereits mit der Ausweisung von ALIS als Orphan Drug durch die Europäische Kommission im Jahr 2014 und insbesondere der Genehmigung des Arzneimittelhärtefallprogramms für ALIS durch das BfArM in den Jahren 2016-2018 offiziell bestätigt. Nach Versagen der Initialtherapie bestehen bei den Patienten der

Zielpopulation kaum noch Heilungschancen, was bei der Betrachtung der Heilungsrate in der Kontrollgruppe in CONVERT deutlich wird: nur 2,7 % der Patienten erreichten Erregerfreiheit und konnten ihre Therapie gemäß Studienprotokoll absetzen. Bei der Verlaufskontrolle 3 Monate nach Absetzen der Behandlung war jedoch kein Patient der MDR-Gruppe nachweislich dauerhaft erregerefrei geblieben.

Unter der Add-On-Therapie mit ALIS konnte hingegen eine bisher in einer kontrollierten Studie unerreichte Heilungsrate erzielt werden. Gegenüber der MDR-Gruppe erreichten unter ALIS + MDR mehr als 3-mal so viele (29 %) Patienten eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 und fast 7-mal so viele (18,3 %) Patienten im Vergleich zu der MDR-Gruppe das geplante Therapieende und konnten die gesamte antibiotische Behandlung absetzen. Bei der überwiegenden Mehrheit dieser Patienten (87,8 %) wurde in der Verlaufskontrolle 3 Monate nach Absetzen der Behandlung MAC-negatives Sputum bestätigt, so dass man nachweislich von einem nachhaltigen therapeutischen Effekt ausgehen kann. Die etwa 3-mal höhere Rate der kulturellen Sputumkonversion unter ALIS + MDR gegenüber MDR bei Patienten mit nachweislich Makrolid-resistenten Erregern verdeutlicht den hohen therapeutischen Nutzen einer ALIS-Therapie auch für diese besonders schwer therapierbaren Patienten. Mit dem Absetzen der antibiotischen Behandlung entfiel die Belastung durch die antibiotische Therapie, was durch eine signifikante Verringerung der UE-Häufigkeit nach Absetzen der Behandlung in CONVERT gezeigt werden konnte. Obwohl aus methodischen Gründen anhand der übrigen Endpunkte der Studie CONVERT keine weiteren gesicherten Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind, so deuten die Ergebnisse dennoch höchstwahrscheinlich auf eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und eine subjektiv wahrgenommene Verbesserung des Gesundheitszustands und Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Erreichen der Heilung unter der Behandlung mit ALIS hin. Dies ist im Einklang mit neueren Erkenntnissen, wonach die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion durch Erreichen dauerhafter Erregerfreiheit eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit sich bringt [2].

Dem zu Beginn der ALIS-Therapie vorübergehend gehäuftem Auftreten nicht-schwerer respiratorischer UE, wie Dysphonie, Husten und Dyspnoe, kann durch einfache therapeutische Maßnahmen generell wirksam begegnet werden [3]. Um eine sichere Anwendung der ALIS-Therapie zu gewährleisten, werden Patienten derzeit mit einem optionalen Patientenunterstützungsprogramm begleitet. In der Summe zeigt sich unter ALIS ein akzeptables und für inhalative Antibiotika typisches Sicherheitsprofil, aus welchem sich kein Zusatznutzen, aber auch kein höherer Schaden für ALIS ableiten lässt. Anders als bei parenteral verabreichten Aminoglykosiden ist das Auftreten systemischer Nebenwirkungen, die üblicherweise den limitierenden Faktor für den klinischen Einsatz dieser Substanzen bei pulmonalen MAC-Infektionen darstellen, unter ALIS selten. Diese Eigenschaften erlauben es, ALIS als Add-On-Therapie im Rahmen einer antibiotischen Kombinationstherapie für die zum Erreichen der Heilung notwendige Therapiedauer einzusetzen.

In der kürzlich veröffentlichten internationalen Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen wird die Hinzunahme von ALIS als neuer

Therapiestandard beim Versagen der Initialtherapie aufgenommen [4]. Bei der Zielpopulation handelt es sich um schwer therapierbare und oft jahrelang erfolglos behandelte Patienten, deren chronisch progrediente Erkrankung mit bisherigen Therapien als unheilbar angesehen werden kann. Bei diesen Patienten konnte für ALIS eine mit bisherigem Therapiestandard MDR unerreichte klinische Wirksamkeit gegen MAC-Erreger gezeigt werden, die den Patienten der Zielpopulation eine nachgewiesene Chance auf Heilung und ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil bietet. Das Erreichen der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion ist von zentraler Bedeutung für die betroffenen Patienten, weil dadurch ein protrahierter Verlauf dieser schwerwiegenden Erkrankung vermieden wird [5]. Dabei sinkt das Mortalitätsrisiko, eine fortschreitende Zerstörung der Lungen durch die MAC-Erreger wird aufgehalten und ein MAC-bedingter Verlust der Lungenfunktion wird vermieden [12, 72, 73, 79-82]. Die patientenrelevanten Vorteile der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion spiegeln sich auch in einer langfristigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der geheilten Patienten wider [2]. Durch die Begrenzung der Therapiedauer auf einen definierten Zeitraum wird die mit einer protrahierten antibiotischen Therapie verbundene Belastung durch Nebenwirkungen aufgehoben und die Risikofaktoren für das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen maßgeblich minimiert [5, 13, 67, 83, 84]. Insbesondere Makrolid-Resistenzen, die bei längerer Therapiedauer auch unter der empfohlenen antibiotischen Kombinationstherapie auftreten können und mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert sind, kann so vorgebeugt werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte unter der Therapie mit ALIS bei einem relevanten Anteil der Patienten der Zielpopulation die Heilung einer schwerwiegenden und bisher unheilbaren chronischen Erkrankung erzielt werden. Nach § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 der AM-NutzenV liegt bei einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, ein erheblicher Zusatznutzen vor. Die mit der Heilung der Patienten der Zielpopulation verbundene Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer dient auch maßgeblich der Vermeidung von Antibiotika-Resistenzentwicklung und ist im Einklang mit den Zielen des *Antibiotic Stewardship*. Unter Berücksichtigung der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch ALIS gemäß § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 der AM-NutzenV sowie der positiven Auswirkungen auf die Resistenzsituation gemäß § 5 Abs. 5 Satz 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens von ALIS bei Patienten in der Zielpopulation als **erheblich** eingestuft.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Für eine vollständige und transparente Darstellung der verfügbaren Evidenz wurden auch Ergebnisse der offenen, einarmigen Extensionsstudie INS-312 im Dossier ergänzend präsentiert. Diese Studie liefert Daten, die es erlauben, sowohl die Reproduzierbarkeit des in CONVERT gezeigten therapeutischen Effekts von ALIS, als auch die Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS bei einer Therapiedauer von bis zu 20 Monaten aufzuzeigen. Da es sich um eine Extensionsstudie handelt, in die teilnahmeberechtigte Patienten aus CONVERT zu Monat 8 wechseln konnten, wurden die Ergebnisse der INS-312 im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse aus CONVERT in Abschnitt 4.3.1 präsentiert.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>29</sup>, Molenberghs 2010<sup>30</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>31</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>32</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

<sup>29</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>30</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>31</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>32</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

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. 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.
3. 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)
4. 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. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation (EU/3/14/1259) - Amikacin sulfate for the treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141259>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf).

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Patiromer. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20\\_AM-RL-XII\\_Patiromer\\_D-351\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
10. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W (2018): High mortality in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: a systematic review. BMC infectious diseases; 18(1):206.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Griffith DE, Adjemian J, Brown-Elliott BA, Philley JV, Prevots DR, Gaston C, et al. (2015): Semiquantitative Culture Analysis during Therapy for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. American journal of respiratory and critical care medicine; 192(6):754-60.
16. Moon SM, Jhun BW, Daley CL, Koh WJ (2019): Unresolved issues in treatment outcome definitions for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. The European respiratory journal; 53(5):1801636.
17. European Medicines Agency (EMA) (2015): Follow-up Protocol Assistance: Liposomal Amikacin for Inhalation (Procedure No.: EMEA/H/SA/1157/2/FU/1/2015/PA/SME/II).
18. Leitman A (2019): NTM Lung Disease: Patient Experiences & Preferences. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/124058/download>.
19. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (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: 08.10.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/96932/download>.
20. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. (2014): An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. European Respiratory Journal; 44(6):1447-78.
21. Yagi K, Asakura T, Namkoong H, Suzuki S, Asami T, Okamori S, et al. (2018): Association between six-minute walk test parameters and the health-related quality of

- life in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease. BMC pulmonary medicine; 18(1):114.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Macitentan. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Macitentan\\_2014-02-01-D-096\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf).
  23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_D-450\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf).
  24. American Thoracic Society (ATS) (2002): ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American journal of respiratory and critical care medicine; 166(1):111-7.
  25. Insmed Incorporated (2019): INS-212 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Subjects with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Final Analysis.
  26. Kimizuka Y, Hoshino Y, Nishimura T, Asami T, Sakakibara Y, Morimoto K, et al. (2019): Retrospective evaluation of natural course in mild cases of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. PloS one; 14(4):e0216034.
  27. 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.
  28. Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y (2015): Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. BMJ open; 5(8):e008058.
  29. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y (2012): Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine; 185(5):575-83.
  30. Jhun BW, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Yoo H, Carriere KC, et al. (2020): Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. The European respiratory journal; 55(1)
  31. Kumagai S, Ito A, Hashimoto T, Marumo S, Tokumasu H, Kotani A, et al. (2017): Development and validation of a prognostic scoring model for Mycobacterium avium complex lung disease: an observational cohort study. BMC infectious diseases; 17(1):436.
  32. Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, Itoh K, Ishizuka T, Matsumoto M, et al. (2019): Low body mass index and lymphocytopenia associate with Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology; 29(1):105-12.

33. Prevots DR, Marras TK (2015): Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*; 36(1):13-34.
34. EuroQol Group (2017): EQ-5D-3L | About. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>.
35. 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.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Nintedanib. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-813/2015-06-15-D-156\\_Nintedanib\\_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-813/2015-06-15-D-156_Nintedanib_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1627/2016-08-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Brentuximab-Vedotin\\_nAWG\\_D-253.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1627/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vedotin_nAWG_D-253.pdf).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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: Blinatumomab (AWG C). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab-D-429.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab-D-429.pdf).
39. Dr. Regina Klakow-Franck (2013): Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/HS13\\_Klakow-Franck\\_Die\\_Bedeutung\\_von\\_Lebensqualitaet\\_fuer\\_den\\_G-BA.pdf](https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf).
40. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf).
41. Asakura T, Ishii M, Ishii K, Suzuki S, Namkoong H, Okamori S, et al. (2018): Health-related QOL of elderly patients with pulmonary *M. avium* complex disease in a university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*; 22(6):695-703.
42. Mehta M, Marras TK (2011): Impaired health-related quality of life in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med*; 105(11):1718-25.
43. Kamata H, Asakura T, Suzuki S, Namkoong H, Yagi K, Funatsu Y, et al. (2017): Impact of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection on health-related quality of life in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMC pulmonary medicine*; 17(1):198.
44. 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.
45. Hütter B-O (2003): SGRQ St. Georges Respiratory Questionnaire (Deutsche Version). In: Diagnostik für Klinik und Praxis. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie; 280-5.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5186/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Fluticasonfuroat-Umeclidinium-Vilanterol\\_D-347\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5186/2018-08-16_AM-RL-XII_Fluticasonfuroat-Umeclidinium-Vilanterol_D-347_TrG.pdf).
47. 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.
48. 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.
49. Lacasse Y, Wong E, Guyatt G, Goldstein R (1997): Health Status Measurement Instruments in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Canadian Respiratory Journal*; 4:152-64.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-246.
51. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (2004): G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf).
52. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf).
53. Insmed Incorporated (2015): INS-212 - A Randomized, Open-label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients With Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infection Caused by Mycobacterium Avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02344004). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02344004>
54. Insmed Inc (2015): INS-212 - A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium complex (MAC) That are Refractory to Treatment - EU-CTR (2014-005010-31). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005010-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005010-31)
55. EU Clinical Trials Register (2020): Clinical trial results: A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium complex (MAC) That are Refractory to Treatment. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/zip/pdf/2014-005010-31/1>.
56. Insmed Incorporated (2015): INS-212 - A Randomized, Open-label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients With Nontuberculous

- Mycobacterial (NTM) Lung Infection Caused by Mycobacterium Avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment - WHO ICTRP (NCT02344004). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344004>
57. 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.
  58. Insmed Incorporated (2019): INS-312 - An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Amendment 1.
  59. Insmed Netherlands B.V. (2019): Module 2.5 - Clinical Overview for Amikacin Liposome Inhalation Suspension.
  60. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME (2013): Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. American journal of respiratory and critical care medicine; 188(6):647-56.
  61. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. (2006): Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine; 174(8):928-34.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
  67. 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.

68. Shulha JA, Escalante P, Wilson JW (2019): Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous Mycobacteria Infections. *Mayo Clinic proceedings*; 94(8):1567-81.
69. Insmed Netherlands B.V. (2020): EU Risk Management Plan for Arikayce (amikacin).
70. Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, et al. (2012): Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 16(4):539-45.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. (2012): Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 16(3):408-14.
80. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP (2008): Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. *Thorax*; 63(7):627-34.
81. 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.
82. Park TY, Chong S, Jung J-W, Park IW, Choi BW, Lim C, et al. (2017): Natural course of the nodular bronchiectatic form of Mycobacterium Avium complex lung disease: Long-term radiologic change without treatment. *PloS one*; 12(10):e0185774.

83. 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.
84. Loebinger M, Welte T (2016): Current Perspectives in the Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *European Respiratory & Pulmonary Diseases*; 2(2):54-7.
85. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
86. Aschenbrenner DS (2019): New Antibiotic Approved for Refractory Mycobacterium Avium Complex. *The American journal of nursing*; 119(1):26.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>33</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>33</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-81: Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE <1974 to 2020 October 05>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suchfilter für RCT nach Wong 2006 [85]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Arikayce.mp.	17
2	Arikace.mp.	104
3	ALIS.mp.	235
4	LAI.mp.	4392
5	amikacin.mp. or amikacin/	48876
6	liposome/ or liposom*.mp.	85804
7	SLIT*.mp.	37453
8	5 and 6	473
9	5 and 7	144
10	1 or 2 or 3 or 4 or 8 or 9	5242
11	mycobacterium avium complex.mp. or Mycobacterium avium complex/	4363
12	mycobacter*.mp.	142971
13	avium.mp.	17046
14	intracellulare.mp.	6339
15	Mycobacterium intracellulare avium/	3937
16	atypical mycobacteriosis/	5375
17	12 and 13	15643
18	12 and 14	6262
19	11 or 15 or 16 or 17 or 18	19449
20	random*.tw.	1581220
21	placebo*.mp.	460200
22	double-blind*.tw.	212880
23	20 or 21 or 22	1837617
24	10 and 19 and 23	23

Tabelle 4-82: Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE® <1946 to September Week 4 2020>, MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations <1946 to October 01, 2020>, MEDLINE® Daily Update <October 05, 2020>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suchfilter für RCT nach Wong 2006 [85]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Arikayce.mp.	5
2	Arikace.mp.	8
3	ALIS.mp.	148
4	LAI.mp.	2977
5	amikacin.mp. or Amikacin/	10530
6	Liposomes/ or liposom*.mp.	67539
7	SLIT*.mp.	22321
8	5 and 6	112
9	5 and 7	11
10	1 or 2 or 3 or 4 or 8 or 9	3229
11	mycobacterium avium complex.mp. or Mycobacterium avium Complex/	4295
12	mycobacter*.mp.	124754
13	avium.mp.	13939
14	intracellulare.mp.	5200
15	Mycobacterium avium-intracellulare Infection/	3133
16	12 and 13	12585
17	12 and 14	5052
18	11 or 15 or 16 or 17	12893
19	randomized controlled trial.pt.	514149
20	randomized.mp.	854101
21	placebo.mp.	217307
22	19 or 20 or 21	917700
23	10 and 18 and 22	6

Tabelle 4-83: Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	07.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	keine Einschränkung durch Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	arikayce	4
2	arikace	20
3	ALIS	45
4	LAI	3415
5	amikacin	944
6	MeSH descriptor: [Amikacin] explode all trees	375
7	#5 or #6	944
8	liposom*	3265
9	MeSH descriptor: [Liposomes] explode all trees	375
10	#8 or #9	3265
11	SLIT*	2567
12	#7 and #10	64
13	#7 and #11	2
14	#1 or #2 or #3 or #4 #12 or #13	90
15	mycobacterium avium complex	217
16	MeSH descriptor: [Mycobacterium avium Complex] explode all trees	48
17	mycobacter*	2132
18	avium	308
19	intracellulare	361
20	MeSH descriptor: [Mycobacterium avium-intracellulare Infection] explode all trees	88
21	#17 and #18	276
22	#17 and #19	155
23	#15 or #16 or #20 or #21 or #22	284
24	#14 and #23 in Trials	20

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-84: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search [Other Terms]
<b>Suchstrategie</b>	Arikayce OR Arikace OR liposomal amikacin OR amikacin liposome OR SLIT amikacin OR SLIT-amikacin
<b>Treffer</b>	12

Tabelle 4-85: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Arikayce OR Arikace OR *amikacin OR J01GB06
<b>Treffer</b>	28

Tabelle 4-86: Dokumentation der Suchstrategie in der International Clinical Trials Registry Platform

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Arikayce OR Arikace OR liposomal amikacin OR amikacin liposome OR SLIT amikacin OR SLIT-amikacin OR J01GB06
<b>Treffer</b>	15

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

nicht zutreffend

### **Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-87: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
[86]	Aschenbrenner DS. New Antibiotic Approved for Refractory Mycobacterium Avium Complex. Am J Nurs. 2019;119(1):26. doi:10.1097/01.NAJ.0000552604.35664.f5	A7

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

nicht zutreffend

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

nicht zutreffend

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datum der Suche: 08.10.2020

Tabelle 4-88: Ausgeschlossene Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov

#	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Insmed Incorporated (2019): TR02-105 Extension - Multidose Safety and Tolerability Study of Dose Escalation of Liposomal Amikacin for Inhalation (ARIKAYCE™) in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infections Due to Pseudomonas Aeruginosa - ClinicalTrials.gov (NCT03905642). Stand des Eintrags: 30.07.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03905642">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03905642</a>	NCT03905642	A1
2	Insmed Incorporated (2008): TR02-105 - Phase 2a Multidose Safety and Tolerability Study of Dose Escalation of Liposomal Amikacin for Inhalation (ARIKACE™) In Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infections Due To Pseudomonas Aeruginosa. - ClinicalTrials.gov (NCT00777296). Stand des Eintrags: 30.07.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00777296">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00777296</a>	NCT00777296	A1
3	Insmed Incorporated (2011): TR02-108 - Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Arikayce™ in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa - ClinicalTrials.gov (NCT01315678). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315678">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315678</a>	NCT01315678	A1
4	Insmed Incorporated (2011): TR02-112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Liposomal Amikacin for Inhalation in Patients With Recalcitrant Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease - ClinicalTrials.gov (NCT01315236). Stand des Eintrags: 21.08.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315236">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315236</a>	NCT01315236	A6
5	Insmed Incorporated (2011): TR02-109 - Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy,	NCT01315691	A1

	Safety and Tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa - ClinicalTrials.gov (NCT01315691). Stand des Eintrags: 31.07.2018. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315691">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315691</a>		
6	Insmed Incorporated (2008): TR02-107 - A Placebo Controlled, Randomized, Parallel Cohort, Safety And Tolerability Study Of 2 Dose Levels Of Liposomal Amikacin For Inhalation (Arikayce™) In Patients With Bronchiectasis Complicated By Chronic Infection Due To Pseudomonas Aeruginosa. - ClinicalTrials.gov (NCT00775138). Stand des Eintrags: 10.07.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00775138">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00775138</a>	NCT00775138	A1
7	Insmed Incorporated (2011): TR02-110 - Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Liposomal Amikacin for Inhalation (ARIKACE™) in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa - ClinicalTrials.gov (NCT01316276). Stand des Eintrags: 17.06.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01316276">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01316276</a>	NCT01316276	A1
8	Kevin Winthrop (2017): LAI/INS-IIR-01 - An Open-label Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) Once Daily in Addition to Standard Multi-antibiotic Therapy in the Treatment of Mycobacterium Abscessus Lung Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03038178). Stand des Eintrags: 04.03.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03038178">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03038178</a>	NCT03038178	A1
9	Insmed Incorporated (2007): TR02-106 - Phase 1b/2a Multidose Safety and Tolerability Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikayce™) in Cystic Fibrosis Patient With Chronic Infections Due to Pseudomonas Aeruginosa. - ClinicalTrials.gov (NCT00558844). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00558844">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00558844</a>	NCT00558844	A1
10	Insmed Incorporated (2015): INS-312 2015-003170-33 ( EudraCT Number ) - An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients With Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium Avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02628600). Stand des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628600">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628600</a>	NCT02628600	A5
11	University Hospital, Montpellier (2019): RECHMPL19_0487 - NTM-net Study: Liposomal Amikacin Inhalation in M.Abscessus Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04163601). Stand des Eintrags: 12.02.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04163601">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04163601</a>	NCT04163601	A1

Tabelle 4-89: Ausgeschlossene Studien aus dem Studienregister EU-CTR

#	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Transave, Inc. (2007): TR02-105 - MULTIDOSE SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF DOSE ESCALATION OF LIPOSOMAL AMIKACIN FOR INHALATION (ARIKACE™) IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH CHRONIC INFECTIONS DUE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA - EU-CTR (2006-006980-22). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006980-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006980-22</a>	2006-006980-22	A1
2	Insmed Incorporated (2011): TR02-109 - Randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas Aeruginosa - EU-CTR (2011-000442-38). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000442-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000442-38</a>	2011-000442-38	A1
3	Transave, Inc. (2008): TR02-107 - A PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED, PARALLEL COHORT, SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF TWO DOSE LEVELS OF LIPOSOMAL AMIKACIN FOR INHALATION (ARIKACE™) IN PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS COMPLICATED BY CHRONIC INFECTION DUE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA - EU-CTR (2007-007940-92). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007940-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007940-92</a>	2007-007940-92	A1
4	Insmed Incorporated (2011): TR02-110 - Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infection due to Pseudomonas aeruginosa - EU-CTR (2011-000443-24). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000443-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000443-24</a>	2011-000443-24	A1
5	Insmed Incorporated (2011): TR02-108 - Randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa - EU-CTR (2011-000441-20). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000441-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000441-20</a>	2011-000441-20	A1
6	Association pour la promotion de la réanimation médicale à Tours (2008): Dartagnan3 - D'ARTAGNAN 3 - EU-CTR (2008-000248-15). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000248-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000248-15</a>	2008-000248-15	A1

7	Aerogen, Inc. (2006): AMIK-04-02 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Phase 2 Dose-Ranging Study of Nebulized Amikacin Delivered Via the Pulmonary Drug Delivery System (PDDS) in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia Due to Gram-Negative Organisms - EU-CTR (2005-000060-16). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000060-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000060-16</a>	2005-000060-16	A1
8	Transave, Inc. (2006): TR02-104 - Safety and tolerability study of SLIT(TM) Amikacin 500 mg once daily for 14 days by inhalation in cystic fibrosis study subjects chronically infected with Pseudomonas aeruginosa. - EU-CTR (2005-004899-21). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004899-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004899-21</a>	2005-004899-21	A1
9	Transave, Inc (2005): TR02-103 - SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF SLIT AMIKACIN 500 MG ONCE DAILY FOR 14 DAYS BY INHALATION IN CYSTIC FIBROSIS STUDY SUBJECTS CHRONICALLY INFECTED WITH PSEUDOMONAS AERUGINOSA - EU-CTR (2005-004389-17). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004389-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004389-17</a>	2005-004389-17	A1
10	Nektar Therapeutics (2007): 06-IN-AK004 - An Open-Label, Multicenter, Multinational Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Aerosolized Amikacin in Intubated and Mechanically-Ventilated Patients with Nosocomial Pneumonia - EU-CTR (2006-005079-17). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005079-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005079-17</a>	2006-005079-17	A1
11	ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE MARSEILLE (2019): 2015-09 - Plasma and tissue pharmacokinetics of amikacin administrated by dressing impregnated in burns patients - EU-CTR (2015-003972-64). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003972-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003972-64</a>	2015-003972-64	A1
12	CHRU de Tours (2017): PHRN15-SE/AMIKINHAL - Double-blinded multicenter randomized controlled trial comparing inhaled amikacin versus placebo to prevent ventilator associated pneumonia - EU-CTR (2016-001054-17). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001054-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001054-17</a>	2016-001054-17	A1
13	Cardeas Pharma (2013): CAP-01-102 - A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 2 Study of Aerosolized Amikacin and Fosfomycin Delivered via the Investigational eFlow® Inline System in Mechanically Ventilated Patients with Gram-negative Bacterial Pneumonia (IASIS) - EU-CTR (2013-002855-13). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002855-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002855-13</a>	2013-002855-13	A1

14	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Paz (2014): FC/HULP-2014_01 - Pharmacokinetic and pharmacodynamic optimization of amikacin treatment in patients with terminal renal failure under conventional hemodialysis: randomized clinical trial of two model of administration - EU-CTR (2014-001296-32). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001296-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001296-32</a>	2014-001296-32	A1
15	Hospices Civils de Lyon (2018): 69HCL17_0843 - Dosage optimization of piperacillin/tazobactam in ICU patients based on therapeutic drug monitoring of amikacin - OPTIMA - EU-CTR (2018-003496-36). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003496-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003496-36</a>	2018-003496-36	A2
16	Insmed Inc. (2015): INS-312 - An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections caused by Mycobacterium avium complex (MAC) That are Refractory to Treatment - EU-CTR (2015-003170-33). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003170-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003170-33</a>	2015-003170-33	A5
17	Bayer AG (2013): BAY41-6551/13084 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BAY 41-6551 as Adjunctive Therapy in Intubated and Mechanically-Ventilated Patients with Gram-Negative Pneumonia - EU-CTR (2013-001048-73). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001048-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001048-73</a>	2013-001048-73	A1
18	Bayer Schering Pharma AG (2008): BAY41-6551/13085 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BAY 41-6551 as Adjunctive Therapy in Intubated and Mechanically-Ventilated Patients with Gram-Negative Pneumonia - EU-CTR (2008-000906-35). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000906-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000906-35</a>	2008-000906-35	A1
19	Polyphor Ltd. (2017): POL7080-011 - A multicenter, open-label, randomized, active-controlled, parallel group, pivotal study to investigate the efficacy, safety and tolerability, and pharmacokinetics of murepavadin combined with one anti-pseudomonal antibiotic versus two anti-pseudomonal antibiotics in adult subjects with ventilator-associated bacterial pneumonia suspected or confirmed to be due to Pseudomonas aeruginosa. - EU-CTR (2017-003933-27). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003933-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003933-27</a>	2017-003933-27	A1
20	ISTITUTO GIANNINA GASLINI (2006): Ematonco/divmalinf/2006.1 - Rescue therapy for indwelling central	2006-000595-32	A1

	venous Hickmann-Broviac catheter related infections with antibiotic lock technique - EU-CTR (2006-000595-32). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000595-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000595-32</a>		
21	Vall d'Hebron Institut de Recerca (2018): AB.OH.2018 - Phase IV, randomized, open, parallel groups clinical trial for evaluating the early Stop of antibiotic Treatment in febrile neutropenic Oncohematological Paediatric patients. - EU-CTR (2018-000775-32). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000775-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000775-32</a>	2018-000775-32	A1
22	Janssen Infectious Diseases BVBA (2011): TMC207TBC3001 - Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB - EU-CTR (2010-021125-12). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12</a>	2010-021125-12	A1
23	José Miguel Cisneros Herreros (2011): HOWLONG - Randomized open label clinical trial directed to optimize the duration of empirical antimicrobial therapy in haematologic patients with febrile neutropenia - EU-CTR (2011-005152-34). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005152-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005152-34</a>	2011-005152-34	A1
24	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO DI MILANO (2011): Duration - Individualizing duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a non-inferiority, randomized, controlled trial. - EU-CTR (2011-003176-36). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003176-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003176-36</a>	2011-003176-36	A1
25	CHRU de Tours (2010): PHRN09-LB / DATIPO - Etude multicentrique, de non infériorité, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité de deux Durées d'Antibiothérapie (6 semaines versus 12 semaines) dans le Traitement des Infections sur Prothèses Ostéo-articulaires, avec changement prothétique (en 1 temps ou 2 temps long) ou non (lavage articulaire) - EU-CTR (2010-021242-22). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021242-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021242-22</a>	2010-021242-22	A1
26	University of Florida Board of Trustees (2013): 10-0060+EU-Appendix5.0,11.12.2014 - Impact of Aggressive Empiric Antibiotic Therapy and Duration of Therapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance during the Treatment of Hospitalized Subjects with Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation - EU-CTR (2012-003483-46). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003483-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003483-46</a>	2012-003483-46	A1

27	Rempex Pharmaceuticals, Inc. (2014): Rempex-506 - A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF CARBAVANCE (MEROPENEM/RPX7009) VERSUS BEST AVAILABLE THERAPY IN SUBJECTS WITH SELECTED SERIOUS INFECTIONS DUE TO CARBAPENEM RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE - EU-CTR (2014-000546-30). [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000546-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000546-30</a>	2014-000546-30	A1
----	--	----------------	----

Tabelle 4-90: Ausgeschlossene Studien aus dem Studienregister ICTRP

#	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Transave, Inc (2005): TR02-103 - SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF SLIT AMIKACIN 500 MG ONCE DAILY FOR 14 DAYS BY INHALATION IN CYSTIC FIBROSIS STUDY SUBJECTS CHRONICALLY INFECTED WITH PSEUDOMONAS AERUGINOSA - WHO ICTRP (2005-004389-17). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004389-17-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004389-17-HU</a>	2005-004389-17	A1
2	Transave, Inc. (2007): TR02-105 - MULTIDOSE SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF DOSE ESCALATION OF LIPOSOMAL AMIKACIN FOR INHALATION (ARIKACE™) IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH CHRONIC INFECTIONS DUE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA - WHO ICTRP (2006-006980-22). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006980-22-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006980-22-HU</a>	2006-006980-22	A1
3	Insmmed Incorporated (2007): TR02-106 - Phase 1b/2a Multidose Safety and Tolerability Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patient With Chronic Infections Due to Pseudomonas Aeruginosa. - WHO ICTRP (NCT00558844). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558844</a>	NCT00558844	A1
4	Insmmed Incorporated (2011): TR02-109 - Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa - WHO ICTRP (NCT01315691). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315691</a>	NCT01315691	A1
5	Insmmed Incorporated (2008): TR02-107 - A Placebo Controlled, Randomized, Parallel Cohort, Safety And Tolerability Study Of 2	NCT00775138	A1

	Dose Levels Of Liposomal Amikacin For Inhalation (Arikayce™) In Patients With Bronchiectasis Complicated By Chronic Infection Due To Pseudomonas Aeruginosa. - WHO ICTRP (NCT00775138). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775138</a>		
6	Insmed Incorporated (2011): TR02-108 - Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Arikayce™ in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa - WHO ICTRP (NCT01315678). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315678</a>	NCT01315678	A1
7	Insmed Incorporated (2011): TR02-112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Liposomal Amikacin for Inhalation in Patients With Recalcitrant Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease - WHO ICTRP (NCT01315236). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315236">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315236</a>	NCT01315236	A6
8	Transave, Inc. (2008): TR02-107 - A PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED, PARALLEL COHORT, SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF TWO DOSE LEVELS OF LIPOSOMAL AMIKACIN FOR INHALATION (ARIKACE™) IN PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS COMPLICATED BY CHRONIC INFECTION DUE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA - WHO ICTRP (2007-007940-92). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007940-92-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007940-92-GB</a>	2007-007940-92	A1
9	University Hospital, Montpellier (2019): RECHMPL19_0487 - NTM-net Study: Liposomal Amikacin Inhalation in M.Abscessus Patients - WHO ICTRP (NCT04163601). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163601">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163601</a>	NCT04163601	A1
10	Kevin Winthrop (2017): LAI/INS-IIR-01 - An Open-label Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) Once Daily in Addition to Standard Multi-antibiotic Therapy in the Treatment of Mycobacterium Abscessus Lung Disease - WHO ICTRP (NCT03038178). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03038178">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03038178</a>	NCT03038178	A1
11	Insmed Incorporated (2011): TR02-110 - Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Liposomal Amikacin for Inhalation (ARIKACE™) in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa - WHO ICTRP (NCT01316276). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316276">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316276</a>	NCT01316276	A1

12	Insmmed Incorporated (2015): 2015-003170-33-DE INS-312 NCT02628600 - An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections caused by Mycobacterium avium complex (MAC) That are Refractory to Treatment. - Phase 3 extension study in patients with lung infections (INS-312). - WHO ICTRP (2015-003170-33). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003170-33-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003170-33-GB</a>	2015-003170-33	A5
13	Insmmed Incorporated (2008): TR02-105 - Phase 2a Multidose Safety and Tolerability Study of Dose Escalation of Liposomal Amikacin for Inhalation (ARIKACE™) In Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infections Due To Pseudomonas Aeruginosa. - WHO ICTRP (NCT00777296). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777296</a>	NCT00777296	A1
14	Insmmed Incorporated (2019): TR02-105 Extension - Multidose Safety and Tolerability Study of Dose Escalation of Liposomal Amikacin for Inhalation (ARIKAYCE™) in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Infections Due to Pseudomonas Aeruginosa - WHO ICTRP (NCT03905642). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905642</a>	NCT03905642	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONVERT (INS-212)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Gemäß Studienprotokoll war das <b>primäre Zielkriterium</b> der Studie die Bewertung der Wirksamkeit von ALIS (590 mg) einmal täglich (QD) zusätzlich zu einer antibiotischen Kombinationstherapie (ALIS + MDR), gegenüber einer antibiotischen Kombinationstherapie allein (<i>multidrug regimen</i>, MDR) im Erreichen der kulturellen Sputumkonversion (= 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen) bis Monat 6 der Behandlung. Im weiteren Verlauf wurde diese Auswertung als sekundäres Zielkriterium festgelegt.</p> <p>Im Rahmen der EU-Zulassung wurde ein <b>neues primäres Zielkriterium</b> der Studie definiert: Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung. Ursprünglich war dies als ein sekundären Zielkriterium festgelegt.</p> <p>Zur Beurteilung der Wirksamkeit von ALIS wurden weitere <b>sekundäre Ziele</b> der Studie definiert. Diese umfassten den Vergleich von ALIS + MDR gegenüber MDR auf Basis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. bis zum Ende der Behandlung (<i>End of Treatment</i>, EOT),</li> <li>• der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6</li> <li>• des kulturellen Erregernachweises zum Zeitpunkt 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion,</li> <li>• der Änderung in den Skalen des patientenberichteten Fragebogens <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) von Baseline bis Monat 6</li> </ul> <p>Die Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS + MDR wurden als <b>Zielkriterium der Sicherheit</b> definiert.</p> <p>Als <b>explorative Zielkriterien</b> wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen und für die gesamte Studienpopulation und der Vergleich von ALIS + MDR gegenüber MDR auf Basis:</li> <li>• der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 8 bzw. bis 3 Monate nach EOT</li> <li>• der Änderung des Body-Mass-Index (BMI) von Baseline bis Monat 6,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• der Änderung in den Skalen des SGRQ – Teil 2 (Aktivitäten des täglichen Lebens) von Baseline bis Monat 6</li> <li>• der Änderung des patientenberichteten Fragebogens <i>EuroQol 5-dimensional questionnaire</i> (EQ5D)</li> <li>• der Gesamtmortalität bis Studienende (<i>End of Study</i>, EOS) und</li> <li>• der Anzahl an Patienten, die einem neuen MAC-Erregerstamm während der Studie bis EOS entwickeln,</li> </ul> festgelegt. Zusätzlich wurden Ziele zur Evaluation <b>pharmakokinetischer Parameter</b> (PK) bei Anwendung von ALIS definiert.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>CONVERT ist eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ALIS als Teil einer antibiotischen Kombinationstherapie in erwachsenen Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung MAC-positiv geblieben sind. Nach einer Screening-Phase von bis zu 10 Wochen wurden 336 Patienten im Verhältnis 2:1 (224 in die ALIS + MDR-Gruppe vs. 112 in die MDR-Gruppe) auf die Behandlungsgruppen randomisiert. Ein offenes Studiendesign wurde als angemessen erachtet, da die Verwendung eines Placebos, wie z.B. normale Kochsalzlösung oder leere Liposomen, die Husten und andere respiratorische Ereignisse verursachen können, keine klare Beurteilung des Sicherheitsprofils von ALIS ermöglicht hätte. Darüber hinaus stützt sich der primäre Endpunkt der Studie auf eine objektive Analyse des Erregernachweises durch Sputumkulturen.</p> <p>Sputumproben wurden beim Screening, zu Baseline (Tag 1), monatlich zu Monat 1 bis einschließlich Monat 6, zu Monat 8, zu Monat 12, bei EOT und in der Nachbeobachtungsphase im Rahmen der 28 Tage-, Monat 3-, Monat 6- und Monat 12-Visiten (=EOS) erhoben. Alle Ergebnisse der kulturellen Sputumtestung bis einschließlich Monat 6 waren verblindet und wurden dem jeweiligen Studienzentrum erst mit Verfügbarkeit des Ergebnisses der Monat 6-Testung rechtzeitig zur Monat 8 Visite mitgeteilt.</p> <p>Alle Patienten erhielten die jeweilige Studienbehandlung für mindestens 8 Monate. Patienten mit einer bestätigten kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 (<b>Konverter</b>) führten ihre Studienbehandlung für 12 weitere Monate, beginnend ab dem Zeitpunkt der ersten von 3 aufeinanderfolgenden negativen Sputumkulturen, fort. Nach Absetzen der Behandlung erfolgte eine einjährige Nachbeobachtungsphase mit Visiten zu Tag 28 und Monat 3, 6 und 12 nach EOT. Patienten, die keine nachgewiesene kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 hatten (<b>Nicht-Konverter</b>) oder Konverter mit erneutem positivem Erregernachweis nach erfolgter Konversion bis Monat 6, verließen die Studie zu Monat 8 und konnten in die offene einarmige Extensionsstudie INS-312 wechseln, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten. Ein positiver Erregernachweis wurde definiert als mindestens 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-positive flüssige Sputumkulturen (Agar-negativ) oder mindestens eine MAC-positive feste Sputumkultur (Agar-positiv) nach Erreichen der Sputumkonversion.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die die Studie vor der Monat 12-Visite vorzeitig verließen (außer Patienten, die in die INS-312 wechselten) hatten eine EOT-Visite, telefonischen Kontakt 28 Tage nach EOT sowie Nachuntersuchungen der Sicherheit zu Monat 12 (ab Baseline) und 12 Monate nach der EOT-Visite. Patienten, die die Studie mit oder nach der Monat 12-Visite vorzeitig verließen, hatten eine EOT-Visite und telefonischen Kontakt 28 Tage und 12 Monate nach EOT zu Nachuntersuchungen der Sicherheit.</p>
<b>3b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das Studienprotokoll wurde nach der ursprünglichen Freigabe 3-mal geändert. Im Folgenden werden die relevanten methodischen Änderungen zusammengefasst:</p> <p><u>Protokoll-Amendment 1 (vom 16. Januar 2015)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine PK-Teilstudie für japanische Studienpatienten wurde aufgesetzt, um den Empfehlungen des PMDA zu entsprechen.</li> <li>• Eine zusätzliche Erhebung des 6MWT sollte zur Monat 4-Visite stattfinden, um robustere Daten zur funktionellen Untersuchung zu liefern.</li> <li>• Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung wurden eindeutig definiert.</li> <li>• Eine verpflichtende Schwangerschaftstestung zu bestimmten Studienvisiten für gebärfähige Frauen wurde aufgenommen, um den Zulassungsvoraussetzungen in bestimmten Regionen zu entsprechen.</li> <li>• Änderungen in Bezug auf Erhebung von Laborparametern und Biomarkern</li> <li>• Für eine bessere Charakterisierung von UEs im Zusammenhang mit Husten sollten hierfür zusätzliche detailliertere Daten erhoben werden.</li> </ul> <p><u>Protokoll-Amendment 2 (vom 11. Juni 2015)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Endpunkt "Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe" wurde nach Empfehlungen der <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (MHRA) von Platz 4 auf Platz 2 vorgezogen.</li> <li>• Aufnahme und Umnummerierung explorativer Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Änderung des 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern</li> <li>○ Änderung des BMI als Surrogat für das klinische Ergebnis</li> <li>○ Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung</li> </ul> </li> <li>• Aufnahme zusätzlicher PK-Zielkriterien nach Empfehlungen der MHRA</li> <li>• Das Screening-Zeitfenster wurde von 6 auf 10 Wochen verlängert, um die zur Überprüfung eines Ausschlusskriteriums notwendige RNA-Sequenzierung durchführen zu können.</li> <li>• Kontaktaufnahme per Telefon mit Patienten, die zu oder nach Monat 12 die Studie verlassen haben, zum Zeitpunkt 28 Tage nach EOT zur Nachbeobachtung der Sicherheit festgelegt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterium 3 wurde auf den Einschluss von Patienten mit zugrundeliegender Lungenerkrankung im Allgemeinen erweitert, um nicht zu restriktiv zu sein</li> <li>• Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für Patienten, die bei der Screening-Visite auf die kontinuierliche Gabe von Sauerstoff angewiesen sind, um mit dem Abschnitt des Studienprotokolls über untersagte Medikationen konform zu sein.</li> <li>• Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für die Diagnose von <i>Myasthenia gravis</i> nach Empfehlungen der italienischen Zulassungsbehörde</li> <li>• Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für Patienten mit disseminierter MAC-Infektion nach Empfehlungen der MHRA</li> <li>• Aufnahme einer Bewertung der notwendigen statistischen Power für den Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit</li> <li>• Aufnahme von Sensitivitäts- und Zusatzanalysen zum Endpunkt Änderung des 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline zu Monat 6 nach Empfehlungen der FDA</li> <li>• Hinzufügen eines Kriteriums zum Screening von Patienten vor Einschluss in die Studie: Bei Vorliegen einer zweiten negativen Sputumkultur bei wiederholtem Screening werden Patienten nicht erneut gescreent.</li> <li>• Klarstellung in Bezug auf die notwendige Anzahl an (induzierten) Sputumproben: Eine induzierte Sputumprobe ist ausreichend, da wiederholte Sputuminduktionen von Ärzten nicht empfohlen werden; Patienten, die nicht in der Lage sind, Sputum zu produzieren, gelten nur als MAC-negativ, wenn sie bereits die Definition eines Konverters erfüllen.</li> <li>• Aufnahme einer sprachlichen Anpassung gemäß Empfehlungen der FDA, dass das Studienpersonal, welches den 6MWT durchführt, gegenüber der zugewiesenen Behandlung der Patienten verblindet sein sollte.</li> <li>• Laborparameter, die Ausschlusskriterien treffen, durften nach Ermessen des Prüfarztes während der Screening-Periode reevaluiert werden.</li> <li>• Definition der ITT- und PP-Populationen, Deletion der <i>evaluable patient population</i></li> <li>• Aufnahme einer CT-Scan-Teilstudie für mindestens 60 Patienten zur Untersuchung radiologischer Veränderungen Studienbeginn bis EOT.</li> </ul> <p>Protokoll-Amendment 3 (vom 22. Februar 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen im Studienablauf zur besseren Umsetzbarkeit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergrößerung des Zeitfensters für Studienvisite der Monate 10, 12, 14, EOT und 28-Tage Nachbeobachtung von <math>\pm 3</math> Tage auf <math>\pm 5</math> Tage.</li> <li>○ Körperuntersuchung und Erhebung der Vitalwerte wurde für die Visite zu Monat 1, 2 und 5 gestrichen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme des zusätzlichen Zeitpunkts EOT des explorativen Endpunkts Änderung zu Baseline in den Skalen des EQ-5D-3L Fragebogens aus Konsistenzgründen</li> <li>• Änderung der Dauer des Aussetzens der Behandlung bei Abgabe der Sputumprobe für die PK-Untersuchung von 72 Stunden auf 2 Tage, aufgrund von Fehlinterpretation der Dauer durch das Studienpersonal</li> <li>• Das Einschlusskriterium 2 wurde um erlaubte Ausnahmen von der Behandlung mit einem MDR für 6 aufeinanderfolgende Monate ergänzt, um der klinischen Praxis zu entsprechen</li> <li>• Das Alter von Patienten aus Japan für den Einschluss in die Studie wurde von 18 auf 20 Jahre hochgesetzt.</li> <li>• Ausschlusskriterien wurden überarbeitet <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kriterium 2: Patienten mit MAC-Erregern mit einer Amikacin-MHK &gt; 64µg/ml sind ausgeschlossen, mit einer Amikacin-MHK = 64µg/ml können eingeschlossen werden</li> <li>○ Kriterium 22: Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe als Ausschlusskriterium wurde überarbeitet, um Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes morbiditätsbedingt die Dauer der Studie wahrscheinlich nicht überleben würden, auszuschließen.</li> </ul> </li> <li>• Gründe für das Ausscheiden aus der Studie wurden angepasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Definition der <i>Noncompliance</i> durch Patienten</li> <li>○ Die Entscheidung für Ausscheiden aus der Studie aufgrund von UE oder <i>Noncompliance</i> soll nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen. Kurze Unterbrechungen in der Behandlung mit ALIS sind bei Auftreten von respiratorischen UEs erlaubt.</li> <li>○ Aufnahme des Gebrauchs der Rescue-Medikation als Ausscheidungsgrund</li> </ul> </li> <li>• Spezifikation der Analysen für den primären Endpunkt und andere Schlüsselendpunkte auf Basis der Monat 6-Daten entsprechend der Vereinbarungen mit der FDA</li> <li>• Analysemethoden für die primäre Analyse und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 wurden auf Anraten der FDA getauscht.</li> <li>• Aufnahme von Definitionen für Konverter, Nicht-Konverter und positivem Erregernachweis nach Konversion (Rückfälle bzw. Neuinfektionen) zur besseren Verständlichkeit</li> <li>• Aufnahme der Bedingung, dass kulturelle Sputumkonversion durch zentrale mikrobiologische Laboratorien untersucht werden soll, um Verzerrungen in der Patientenbehandlung durch Sputum-Untersuchungen in studienzentrumnahen Laboratorien zu vermeiden</li> <li>• Aufnahme der Bedingung für die Teilnahme an der Nachbeobachtungsphase nur für Patienten, die die erforderlichen 12 Monate Behandlung nach Einsetzen der Sputumkonversion abgeschlossen haben</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausnahme von der Erhebung der Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen für die Studienvisiten zu Monat 10, 14 und in der Nachbeobachtungsphase</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Um für den Einschluss in die Studie in Frage zu kommen, mussten Patienten alle folgenden Kriterien erfüllt haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter (20 Jahre oder älter in Japan)</li> <li>kulturell MAC-positiv, wie in Einschlusskriterium Nr. 4 definiert, nach einer Behandlung mit einem MDR (aus mindestens 2 Antibiotika) für eine Mindestdauer von 6 aufeinander folgenden Monaten, die entweder noch andauerte oder nicht mehr als 12 Monate vor dem Screening gestoppt worden war. Als erlaubte Ausnahmen von der Behandlung mit einem MDR für 6 aufeinanderfolgende Monate galten Behandlungen mit Dosen oder Frequenzen, die unter den in den Leitlinien empfohlenen liegen und/oder kurze Unterbrechungen der Therapie, beide aufgrund von Sicherheits-/Verträglichkeitsproblemen</li> <li>diagnostiziert mit einer pulmonalen MAC-Infektion mit Nachweis einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung, wie z.B. noduläre Bronchiektasen und/oder fibrokavitäre Läsionen durch Thorax-Röntgen oder -CT. Ein hochauflösender CT-Scan wurde, sofern verfügbar, bevorzugt.</li> <li>pulmonale MAC-Lungeninfektion, dokumentiert durch mindestens 2 positive Kulturen (MAC-Erreger oder gemischte Infektion mit MAC als dominante Erreger), davon mindestens 1 positive Kultur innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening und 1 positive Kultur beim Screening (im Abstand von mindestens 1 Monat). Die Kulturen wurden aus Sputum oder durch Bronchoskopie gewonnen.</li> <li>MAC-positives Sputum beim Screening</li> <li>Bereitschaft, die Behandlung mit einem MDR während des gesamten Studienverlaufs aufrechtzuerhalten</li> <li>In der Lage, etwa 3 ml Sputum zu produzieren oder bereit zu einer Sputuminduktion von etwa 3 ml Sputum für die Mykobakteriologie</li> <li>Gebärfähige Frauen erklärten sich zu einer akzeptablen Methode der Geburtenkontrolle bereit (z.B. echte Abstinenz [Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Studie], Hormon- oder Barrieremethoden, Partnersterilisation oder Intrauterinpeessar [IUD]), während sie an der Studie teilnehmen. Periodische Abstinenz (z.B. nach Kalender, Eisprung, sympto-thermaler Methode, nach Eisprung), Abstinenzklärung für die Dauer der Studie und <i>Coitus interruptus</i> waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.</li> <li>Vor der Durchführung einer studienbezogenen Prozedur wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben</li> <li>Bereitschaft, Serumproben einlagern zu lassen</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Nach Ansicht des Prüfarztes in der Lage, den festgelegten Studienmedikationskonsum, die Studienvisite und die Studienprozeduren einzuhalten.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien wurden Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit zystischer Fibrose (CF)</li> <li>2. Patienten, mit einer gegen Amikacin resistenten pulmonalen MAC-Infektion (Minimale Hemmkonzentration, MHK &gt; 64 µg/ml)</li> <li>3. Patienten, die nicht in der Lage waren, den 6MWT durchzuführen</li> <li>4. Positiver Schwangerschaftstest oder Stillen beim Screening. Alle gebärfähigen Frauen wurden getestet. Postmenopausale (amenorrhöisch für mindestens 1 Jahr) oder chirurgisch oder natürlich sterile Frauen wurden als nicht gebärfähig definiert.</li> <li>5. Aktive Lungenmalignität (primär oder metastatisch) oder jede andere Malignität, die eine Chemotherapie oder eine Strahlentherapie innerhalb von 1 Jahr vor dem Screening oder voraussichtlich während der Studienzeit erforderte.</li> <li>6. Aktive allergische bronchopulmonale Mykose oder jede andere Erkrankung, mit einer erforderlichen chronischen systemischen Kortikosteroid-Gabe in einer Dosis äquivalent zu &gt; 10 mg Prednison pro Tag innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening</li> <li>7. Aktive Lungentuberkulose, die beim Screening behandelt werden musste</li> <li>8. Vorgeschichte von Lungentransplantation</li> <li>9. Einleitung einer chronischen Therapie (z.B. hochdosiertes Ibuprofen, inhalierte entzündungshemmende Mittel einschließlich Steroide, niedrig dosierte Erhaltungstherapie mit Steroiden, rekombinante menschliche Desoxyribonuklease [rhDNase]) innerhalb von 28 Tagen vor Baseline (Tag 1)</li> <li>10. Verabreichung eines beliebigen Prüfpräparats innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening</li> <li>11. Frühere Exposition gegenüber ALIS (einschließlich im Rahmen klinischer Studien)</li> <li>12. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden</li> <li>13. Anwendung von inhalierten oder systemischen Aminoglykosiden mit Aktivität gegen MAC-Erreger (z.B. Amikacin, Kanamycin oder Streptomycin) innerhalb von 28 Tagen vor Baseline (Tag 1)</li> <li>14. Erworbene und primäre Immunschwächesyndrome (z.B. HIV-positive Personen unabhängig von CD4-Zahlen)</li> <li>15. Signifikanter Hörverlust (durch Prüfarzt festgestellt), vestibuläre Dysfunktion, neuromuskuläre Schwäche oder eine Diagnose der <i>Myasthenia gravis</i> Erkrankung, bei der das potenzielle Risiko der Aminoglykosid-Toxizität den potenziellen Nutzen überwiegt</li> <li>16. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) beim Screening <math>\geq</math> 3-fach höher als der obere Normalwert (ULN) oder Gesamtbilirubin <math>\geq</math> 2-fach höher als ULN</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Absolute Neutrophilenzahl <math>\leq 500/\mu\text{l}</math> beim Screening</p> <p>18. Serumkreatinin <math>&gt; 2</math>-fach höher als ULN beim Screening</p> <p>19. Gegenwärtiger Alkohol-, Medikamenten- oder illegaler Drogenmissbrauch</p> <p>20. Jede Bedingung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit zum sicheren Abschluss der Studie oder dem Einhalten von Studienanforderungen entgegenspricht</p> <p>21. Personen, die in eine Institution aufgrund einer Verfügung entweder der Justiz- oder Verwaltungsbehörden eingewiesen wurden</p> <p>22. Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes erwarteter Weise die Gesamtdauer der Studie nicht überleben würden</p> <p>23. Patienten mit disseminierter MAC-Infektion</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit an insgesamt 127 Studienzentren in 18 Ländern (Deutschland, Österreich, Frankreich, Niederlande, Italien, Spanien, Schweden, Polen, Israel, Großbritannien, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Japan, Thailand, Taiwan, Korea) durchgeführt. Der Sponsor war Insmed Incorporated und die Studienleitung wurde durch David Griffith, MD übernommen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Alle Patienten setzten in der Studie ihre antibiotische Kombinationstherapie (MDR) bis zur EOT-Visite fort. In der Nachbeobachtungsphase wurde keine Behandlung gegen NTM verabreicht. MDR musste aus mindestens 2 Antibiotika und gemäß Empfehlungen der ATS/IDSA-Leitlinie oder einschlägiger regionaler Leitlinien zusammengesetzt sein und sollte während der Behandlungsphase nicht verändert werden, außer bei Sicherheitsbedenken oder Notwendigkeit einer Rescue-Medikation.</p> <p><b>MDR-Gruppe</b></p> <p>Patienten der MDR-Gruppe erhielten MDR gemäß der obigen Beschreibung.</p> <p><b>ALIS + MDR-Gruppe</b></p> <p>Patienten der ALIS + MDR-Gruppe erhielten MDR und das Studienmedikament ALIS 590 mg QD als Add-On Therapie durch Inhalation mit einem eFlow-Vernebler. Das Studienmedikament bestand aus einer Amikacinsulfat-Liposomen-Dispersion mit Konzentration äquivalent zu 70 mg/ml Amikacin in 10 ml Injektionslösung pro Ampulle. ALIS wurde vom Patienten täglich etwa zur gleichen Uhrzeit verabreicht, mit Ausnahme der 2 Tage vor einer geplanten Studienvisite, bei der Sputum gesammelt wurde.</p> <p>Die Patienten wurden bei der Baseline-Visite in der Anwendung des Studienmedikaments geschult. Während des Baseline-Besuchs und bei allen nachfolgenden Visiten wurde das Studienmedikament nach der Sputum-Entnahme durch das Studienpersonal verabreicht. Patienten erhielten schriftliche Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung des Studienmedikaments. Kurze Unterbrechungen der ALIS-Behandlung waren bei Auftreten lokaler respiratorischer Ereignisse, beispielsweise Dysphonie, Oropharynx-Schmerz und Husten, die Patienten als quälend</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>empfanden, nach Absprache mit dem Studienzentrum und dem medizinischen Monitor erlaubt.</p> <p><b>Rescue-Medikationen und untersagte Medikationen</b></p> <p>Als Rescue Medikation galten Behandlungen mit intravenösem (i.v.) Amikacin (oder inhalierter i.v.-Amikacin-Lösung) und andere Aminoglykoside mit Aktivität gegen MAC-Erreger, wie z.B. Streptomycin oder Kanamycin. Patienten, die Rescue-Medikation bekamen, haben die Studie verlassen.</p> <p>Falls während der Studie ein inhalatives Antibiotikum zur medizinischen Behandlung einer akuten Lungenexazerbation in Folge Gram-negativer Bakterien benötigt wurde, wurde die Behandlung mit ALIS für die Dauer der Behandlung mit dem inhalativen Antibiotikum bis zum Abklingen des akuten Ereignisses unterbrochen. Inhalierte Antibiotika ohne Aktivität gegen MAC-Erreger, wie Tobramycin, waren erlaubt. ALIS sollte ab dem Zeitpunkt wieder verabreicht werden, an dem das inhalierte Antibiotikum abgesetzt und das akute Ereignis abgeklungen war. Während der Behandlung mit dem inhalierten Antibiotikum blieben die Patienten in der Studie und schlossen nach Möglichkeit alle verbleibenden Studiervisiten ab. Ausgenommen waren die Rescue-Medikationen (s.o.). Als untersagte Medikationen galten alle inhalierten Antibiotika und Aminoglykoside mit Aktivität gegen MAC-Erreger ab 28 Tage vor Baseline und sollten für die Dauer der Studie nicht eingesetzt werden, außer bei Indikationsstellung durch den Prüfarzt. Solche Aminoglykoside für die Behandlung von pulmonalen NTM-Infektionen wurden als Rescue-Medikation betrachtet. Wenn eine der untersagten Medikationen nach Ansicht des Prüfarztes notwendig war, sollte deren Einsatz mit dem zuständigen medizinischen Monitor besprochen werden, und der betroffene Patient die Studienmedikation absetzen und/oder die Studie verlassen. Alle Fragen zu untersagten Medikationen sollten mit dem zuständigen medizinischen Monitor für die Studie besprochen werden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der initialen Analyse (FDA)</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die initiale Analyse war der Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion (3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen) bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe. In der späteren Analyse (FDA und EMA) wurde dieser Wirksamkeitsendpunkt als ein sekundäres Zielkriterium definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sputumproben wurden beim Screening, zu Baseline (Tag 1) und zwischen Monat 1 und Monat 6 monatlich erhoben. Um die Wahrscheinlichkeit auf eine eindeutige Sputumtestung zu erhöhen, wurden bei jeder Untersuchung mindestens 2, vorzugsweise 3 Sputumproben entnommen. War ein Patient nicht in der Lage, spontan Sputum zu produzieren, war eine am Studienzentrum induzierte Sputumprobe akzeptabel. Mit Ausnahme der Screening-Proben (die in der Woche nach der Screening-Visite entnommen wurden) wurde jede Sputumprobe an aufeinander folgenden Tagen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor der geplanten Visite entnommen. Zu Visiten, vor denen Sputum entnommen werden sollte, unterbrachen die Patienten ab 2 Tagen vor der geplanten Visite auf ALIS-Behandlung, auch wenn sie zu Hause kein spontanes Sputum erzeugen konnten. Alle Ergebnisse der kulturellen Sputumtestung bis einschließlich Monat 6 waren verblindet und wurden dem jeweiligen Studienzentrum erst mit Verfügbarkeit des Ergebnisses der Monat 6-Testung rechtzeitig zur Monat 8 Visite mitgeteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sputumproben wurden auf festen Medien (Agar) und zusätzlich in Flüssigkultur angezüchtet. Wenn die Ergebnisse auf Agar negativ waren, wurden die Flüssigkulturen 6 Wochen lang inkubiert, bevor sie als MAC-negativ gemeldet wurden. Patienten mit fehlenden Daten für eine monatliche Testung wurden in dem jeweiligen Monat als MAC-positiv gewertet, es sei denn, sie waren nach der Sputuminduktion nicht in der Lage, Sputum zu produzieren.</li> </ul> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der späteren Analyse (FDA und EMA)</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die spätere Analyse war der Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung im ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe. In der initialen Analyse (FDA) wurde dieser Wirksamkeitsendpunkt als ein sekundäres Zielkriterium definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als dauerhaft erregerfrei wurden Patienten gewertet, die eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 (Konverter) erreichten und bei denen bis zum Zeitpunkt 3 Monate nach Absetzen der Behandlung MAC-Erreger im Sputum sich kulturell nicht nachweisen ließen. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts erfolgte sowohl auf Grundlage von Patienten, die die empfohlene Behandlungsdauer (von 12 Monaten nach Beginn der kulturellen Sputumkonversion) einhielten, als auch unter Einschluss von Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer. Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch Sensitivitätsanalysen mit alternativen Operationalisierungen zur Darstellung der dauerhaften Erregerfreiheit adressiert.</li> <li>• Der positive Nachweis des MAC-Erregers, um als nicht dauerhaft erregerfrei gewertet zu werden, setzte 1 MAC-positive Sputumkultur auf festen Medien oder mindestens 3 aufeinanderfolgende monatliche MAC-positive Sputumkulturen auf flüssigen Medien voraus.</li> <li>• Alle randomisierten Patienten sind in die Analyse eingegangen; Eine Visite wurde bei Tod, fehlender Visite oder fehlender Sputumprobe (außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) ebenfalls als MAC-positiv betrachtet.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <p>Änderung in der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe verglichen zur MDR-Gruppe</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäß Studienprotokoll sollte der 6MWT bei der Baseline-, Monat 4-, Monat 6-, Monat 8-, der EOT- und bei der 3-monatigen Nachbeobachtungsvisite durchgeführt werden.</li> <li>• Der Ablauf des 6MWT entsprach dem standardisierten Protokoll der ATS-Leitlinie</li> <li>• Der 6MWT wurde von Mitarbeitern der Studienzentren durchgeführt, die für die zugewiesene Behandlung der Patienten verblindet waren.</li> <li>• Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch Sensitivitätsanalysen adressiert.</li> </ul> <p>Änderung in der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis EOT in der ALIS + MDR-Gruppe verglichen zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis EOT wurde im Studienprotokoll und dem ursprünglichen SAP geplant. Gemäß dem zum späteren Zeitpunkt aufgesetzten EU-SAP sollte diese Analyse jedoch nicht durchgeführt werden. Dies wurde dadurch begründet, dass EOT ein variabler Zeitpunkt ist und daher die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt ist. Entsprechend wurde dieser Endpunkt nicht ausgewertet.</li> </ul> <p>Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieser Endpunkt entspricht dem primären Wirksamkeitsendpunkt für die initiale Analyse (FDA) und ist weiter oben im Detail beschrieben</li> </ul> <p>Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieser Endpunkt entspricht dem primären Wirksamkeitsendpunkt für die spätere Analyse (FDA und EMA) und ist weiter oben im Detail beschrieben</li> </ul> <p>Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sputumproben wurden nach Baseline zwischen Monat 1 und Monat 6 monatlich erhoben. Um als Konverter definiert zu sein, musste die erste von 3 negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 der Behandlung auftreten.</li> <li>• Die Erhebungsmethodik ist in der Darstellung des primären Wirksamkeitsendpunkts für die initiale Analyse (FDA) genauer beschrieben.</li> </ul> <p>Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als erregerfrei wurden nur Patienten bewertet, die eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 hatten und mindestens 12 Monate nach Beginn der kulturellen Sputumkonversion ohne einen positiven Erregernachweis weiterbehandelt wurden. Patienten, die ihre Behandlung vor den empfohlenen 12 Monaten nach Beginn der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kulturellen Sputumkonversion beendeten oder bei denen mindestens eine MAC-positive Agar-Kultur oder mindestens 3 MAC-positive aufeinanderfolgende Flüssigkulturen innerhalb der 12 Behandlungsmonate festgestellt wurden, galten nicht als erregerefrei.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ähnlich wie bei der Analyse der dauerhaften Erregerefreiheit (siehe „Primärer Wirksamkeitsendpunkt der späteren Analyse [FDA und EMA]“) sind alle randomisierten Patienten in die Analyse eingegangen; eine Visite konnte bei Tod, fehlender Visite oder fehlender Sputumprobe (außer bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) als MAC-positiv angesehen werden;</li> </ul> <p>Änderung in der Gesamtskala des SGRQ-Fragebogens von Baseline zu Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe verglichen zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der SGRQ ist ein patientenberichteter Fragebogen für Patienten mit diversen Atemwegserkrankungen und beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen durch die Bewertung von 3 Gesundheitsbereichen (Subskalen): Krankheitssymptome (<i>symptoms</i>), Aktivität (<i>activity</i>) und Belastung (<i>impact</i>). Ein Gesamtestwert wird aus der Summe der Subskalenergebnisse für die 3 Bereiche Symptome, Aktivität und Belastung abgeleitet, wobei 0 die bestmögliche und 100 die schlechteste Punktzahl ergibt. Bei der obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) wird eine Reduktion des Testwerts um 4 Punkte allgemein als klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität anerkannt. Die Größe eines klinisch bedeutsamen Unterschieds bei der pulmonalen NTM-Infektion ist jedoch nicht bekannt.</li> <li>• Der Fragebogen wurde während der Studienvisiten vor der Verabreichung des Studienmedikaments ausgefüllt.</li> </ul> <p>Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte hierarchisch. War ein Endpunkt nicht signifikant, wurden die hierarchisch nachstehenden Endpunkte nicht mehr getestet.</p> <p><b>Sicherheitskriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs wurde bei jeder Studienvisite durch Beobachtung, Untersuchung der Sicherheitsparameter und offene Fragen an die Patienten erhoben und bis zum Abklingen des UEs nachverfolgt</li> <li>• UEs wurden nach Schweregraden gemäß CTCAE v4,0 eingeteilt. Zusätzlich beurteilte der Studienarzt die Kausalität eines UEs auf Grundlage des zeitlichen Verhältnisses zwischen der Einnahme der Studienmedikation und dem jeweiligen UE sowie klinischer Erfahrung</li> <li>• Die Analyse umfasste alle UEs die unter der Behandlung (<i>treatment emergent</i>, TEAE), d.h. ab der 1. Gabe der Studienmedikation bis 28 Tage nach EOT aufgetreten sind. UE, die vor der 1. Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, wurden als medizinische Vorgeschichte definiert</li> <li>• Zusätzlich wurden UEs von besonderem Interesse (UESI) der Kategorien Bronchospasmus, Hämoptoe, Ototoxizität, Allergische</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alveolitis, Nephrotoxizität, Neuromuskuläre Ereignisse, Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, Superinfektion einer COPD und Sonstige respiratorische Ereignisse erhoben.</p> <p>Die <b>explorativen</b> Zielkriterien der Studie sind in Item 2b benannt.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Änderungen der Zielkriterien wurden nach Studienbeginn vorgenommen:</p> <p>Protokoll-Amendment 2 (vom 11. Juni 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die sekundären Endpunkte wurden in der Testhierarchie neu geordnet, um den Endpunkt "Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe" auf Platz 2 vorzuziehen.</li> <li>• Explorative Zielkriterien wurden hinzugefügt (Änderung in der 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern, Änderung des BMI als Surrogat für das klinische Ergebnis und dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung).</li> </ul> <p>Protokoll-Amendment 3 (vom 22. Februar 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das explorative Zielkriterium „Änderung in den Skalen des EQ-5D-3L -Fragebogens von Baseline zu Monat 6“ wurde aktualisiert um auch die Änderung zu EOT zu berücksichtigen</li> </ul> <p>EMA SAP, Version 1 (vom 13. November 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den EU-Zulassungsantrag sollte das primäre Zielkriterium die Wirksamkeit von ALIS (590 mg) QD als Add-On zu einer MDR im Erreichen dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung untersuchen, d.h. anhaltend MAC-negative Sputumkulturen bis zur Monat 3 Nachbeobachtungsvisite ohne Rückfälle oder Neuinfektionen. Aus diesem Grund wurde der Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung im ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe als neuer primärer Endpunkt der Studie definiert. Das anfängliche primäre Zielkriterium „kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6“ wurde zu einem sekundären Zielkriterium.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Bestimmung der Fallzahlen erfolgte unter Verwendung von nQuery Advisor® 7,0 für den primären Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen ALIS + MDR und MDR in Bezug auf den Anteil der Patienten, die eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 erreichen. Unter der Annahme einer kulturellen Sputumkonversionsrate von nicht weniger als 20 % für die ALIS + MDR-Gruppe bzw. 5 % für die MDR-Gruppe und einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 ergab sich bei einer Fallzahl von 261 Patienten (174 für die ALIS + MDR-Gruppe und 87 für die MDR-Gruppe) eine Power von mindestens 90 % für den Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Fallzahl wurde auch für den sekundären Endpunkt der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bewertet. Unter der Annahme einer gepoolten Standardabweichung von 100 und eines Zuteilungsverhältnisses von 2:1 entweder für ALIS + MDR oder MDR, liefert eine Fallzahl von 192 Patienten (128 für ALIS + MDR und 64 für MDR) eine Power von mindestens 90 %, um einen Unterschied von 50 Metern zwischen den Behandlungsgruppen in der durchschnittlichen Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 unter Verwendung eines zweiarmligen t-Tests auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen.</p> <p>Aufgrund der bis dato fehlenden Daten zu dauerhafter Erregerfreiheit war es schwierig, die statistische Power bei einer Fallzahl von 261 Probanden für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der Behandlung, abzuschätzen. Unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit bei 16 % bzw. 4 % für die ALIS + MDR-Gruppe bzw. MDR-Gruppe liegt und bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1, liefert eine Fallzahl von 261 Patienten (174 für ALIS + MDR und 87 für MDR) eine Power von mindestens 83 % für den exakten Fisher-Test auf dem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die Studie wurde so konzipiert, dass genügend Patienten aufgenommen würden, um sicherzustellen, dass mindestens 261 auswertbare Patienten Monat 6 erreichen. Unter Berücksichtigung von Abbrüchen wurde davon ausgegangen, dass potenziell bis zu 351 randomisierte Patienten erforderlich wären. Als auswertbar galten Patienten, die mindestens ein Sputumkultur-Ergebnis zu Baseline (Tag 1) und für jeden Monat bis Monat 6 hatten.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden zwei Zwischenanalysen der Studienergebnisse entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörden FDA und EMA durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine initiale Analyse für die Einreichung des Antrags auf beschleunigte Zulassung bei der FDA mit dem Stichtag 07. Juli 2017. Diese Analyse umfasste nur Endpunkte, die bis Monat 6 erhoben wurden, wie z.B. den Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6; die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 und die durchschnittliche Änderung von Baseline (Tag 1) bis Monat 6 in der 6-Minuten-Gehstrecke sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS in Kombination mit MDR für Patienten mit Daten bis zum Stichtag.</li> <li>• Eine spätere Analyse mit Ergebnissen zur dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der Behandlung entsprechend der Anforderungen an den Zulassungsantrag bei der EMA mit Stichtag 25. Oktober 2018. Diese Analyse umfasste alle Endpunkte bis Monat 6 der Nachbeobachtungsphase sowie Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS bis zum Stichtag (Die letzte Monat 6 Nachbeobachtungsvisite erfolgte am 15. Oktober 2018)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die finale Analyse bei Abschluss der Studie umfasst alle Endpunkte sowie finale Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS (letzte Visite des letzten Patienten am 03.April 2019).</p> <p>Folgende Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden im Studienprotokoll festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Prüfarzt kann die Studienbehandlung oder -teilnahme vorzeitig beenden, sofern dies im Interesse der Sicherheit der Patienten ist. Der Prüfarzt muss spezifische UEs (abnormale Laborwerte, interkurrente Erkrankung, anderer Krankheitszustand oder Situation) im eCRF identifizieren, die zum vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlung oder -teilnahme führen.</li> <li>2. Patienten, die ihre Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation zurückziehen, dürfen gemäß dem protokollierten Visitenplan nachbeobachtet werden. Es muss alles unternommen werden, um die EOT-Visite durchzuführen.</li> <li>3. Patienten, bei welchen die folgenden Kriterien gemäß <i>Hy's Law</i> zutreffen, werden aus der Studie ausgeschlossen: Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase <math>\geq 3x</math> ULN (obere Normalgrenze) UND Gesamtbilirubinwert <math>&gt; 2x</math> ULN.</li> <li>4. Patienten, die eine Rescue-Medikation (siehe Item 5 „Interventionen“) benötigen, werden ausgeschlossen.</li> <li>5. Schwangere werden aus der Studie ausgeschlossen und bis zum Abschluss der Schwangerschaft nachbeobachtet.</li> <li>6. Die Verabreichung der Studienmedikation wird bei allen Patienten eines Prüfarztes abgebrochen, der die Studienteilnahme vorzeitig beendet.</li> </ol> <p>Die Verabreichung der Studienmedikation wird bei allen Patienten abgebrochen, wenn die Studie endet.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Laut Studienbericht erfolgte die Randomisierung mit einem <i>interactive web response system</i> (IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden beim Screening nach Raucher-Status (derzeitiger Raucher oder nicht) und MDR-Vortherapie (unter Behandlung oder Behandlung seit mindestens 3 Monaten abgesetzt) stratifiziert und in Blöcken von jeweils 3 Patienten auf die Behandlungsgruppen ALIS + MDR und MDR im Verhältnis 2:1 randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Laut Studienbericht erfolgte die Randomisierung mit einem IWRS, so dass von einer adäquaten Umsetzung der Randomisierung und verdeckten Zuteilung ausgegangen werden kann.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt. Teilnahmeberechtigte Patienten wurden mithilfe eines IWRS nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1 entweder der Behandlung mit ALIS + MDR oder dem MDR zugeteilt. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach Raucher-Status (derzeitiger Raucher oder nicht) und MDR-Vortherapie (unter Behandlung oder Behandlung seit mindestens 3 Monaten abgesetzt).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Um das Verzerrungspotenzial in einer offenen Studie zu reduzieren, wurden endpunktspezifisch Maßnahmen getroffen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Ergebnisse der kulturellen Sputumtestung bis einschließlich Monat 6 waren verblindet und wurden dem jeweiligen Studienzentrum erst mit Verfügbarkeit des Ergebnisses der Monat 6-Testung rechtzeitig zur Monat 8 Visite mitgeteilt. Gemäß Studienprotokoll sollte die Untersuchung der Sputumproben durch zentrale und nicht studienzentrumsnahe mikrobiologische Testlaboratorien erfolgen, um Verzerrungen in der Patientenbehandlung durch vorzeitiges Bekanntwerden der Ergebnisse der Sputumtestung zu vermeiden.</li> <li>• Das Studienpersonal, welches den 6MWT durchführte, musste gegenüber der zugewiesenen Behandlung der Patienten verblindet sein.</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Intent-to-Treat-Population (ITT) enthielt die Gesamtheit aller randomisierten Patienten.</li> <li>• Die Safety-Population enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ALIS + MDR oder MDR).</li> <li>• Die Per-Protokoll (PP)-Population entspricht einer Teilmenge der ITT-Population mit Patienten, die folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ erhielten mindestens eine Dosis ALIS + MDR oder MDR bis zum Stichtag 07. Juli 2017,</li> <li>○ hatten Erhebungen der 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline (Tag 1) und Monat 6,</li> <li>○ gaben mindestens 3 aufeinanderfolgende monatliche Sputumproben nach Baseline ab ([Tag 1]; mindestens eine induzierte oder mindestens zwei spontane Sputumproben in jedem Monat) und</li> <li>○ hatten eine Compliance <math>\geq 60\%</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten wurden aus der PP-Population ausgeschlossen, wenn sie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ das Einschlusskriterium Nr. 5 verletzten (mit MAC-positivem Sputum beim Screening) oder</li> <li>○ die Ausschlusskriterien Nr. 2 oder Nr. 3 erfüllten oder</li> <li>○ eine größere Protokollverletzung aufwiesen.</li> </ul> <p><b>Multiples Testen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Multiplizität über Endpunkte hinweg zu berücksichtigen, sollten die sekundären Endpunkte hierarchisch getestet werden. Die Testreihenfolge wurde für jede Analyse in dem jeweiligen SAP festgelegt.</li> <li>• Die Überlegenheit der Behandlung von ALIS + MDR gegenüber MDR wurde jeweils auf dem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 bewertet.</li> </ul> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Werte wurden nur für den Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke imputiert. Für die Hauptanalyse erfolgte eine multiple Imputation unter Missing-Not-at-Random (MNAR)-Annahme mit einem Pattern-Mixture-Modell. In Sensitivitätsanalysen wurde LOCF als alternative Imputationsmethode verwendet.</li> </ul> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</b></p> <p><u>Ursprünglich geplanter primärer Wirksamkeitsendpunkt (FDA)</u></p> <p>Der ursprünglich geplante primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion (3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen) bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die ITT-Population mit dem Cochran Mantel Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie (unter Behandlung oder Behandlung seit mindestens 3 Monaten abgesetzt) durchgeführt. Unter der Nullhypothese</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde angenommen, dass die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 unabhängig von der Behandlung ist, und unter der Alternativhypothese, dass die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 mit der Behandlung assoziiert ist. Patienten mit fehlenden Sputumkulturen, wurden als Nicht-Konverter bewertet.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt gemäß EMA-Anforderungen sowie in der finalen Analyse für die FDA</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt gemäß EMA-Anforderungen sowie in der finalen Analyse für die FDA war der Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe. Die Analyse wurde ebenfalls für die ITT-Population mit dem Cochran Mantel Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie, durchgeführt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Änderung von Baseline zu Monat 6 in der 6-Minuten-Gehstrecke in der ALIS + MDR-Gruppe verglichen zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die primäre Analyse des Endpunktes umfasste eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Verwendung eines Pattern-Mixture-Modells mit multipel imputierten Daten.</li> </ul> <p>Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieser Endpunkt entspricht dem ursprünglich geplanten primären Wirksamkeitsendpunkt (FDA) und ist weiter oben im Detail beschrieben</li> </ul> <p>Anteil der Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analysemethodik ist in der Darstellung der Analysemethodik des primären Wirksamkeitsendpunkts gemäß EMA-Anforderungen sowie in der finalen Analyse für die FDA beschrieben</li> </ul> <p>Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier-Schätzer der Kurven der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurden für die beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Die mediane Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurde zusammen mit dem 25. und 75. Perzentil und den zugehörigen 95 % KIs nach Behandlungsgruppe einschließlich des p-Werts für den Log-Rank-Test dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurde in einer Abbildung dargestellt.</li> <li>• Die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurde auch mithilfe eines Cox-Regressionsmodells analysiert, um den Behandlungseffekt (Hazard Ratio) adjustiert nach den beiden binären Stratifizierungsfaktoren (Raucher-Status und MDR-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vortherapie) zu schätzen. Das Hazard Ratio wurde zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion in der ALIS + MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Analysemethodik dieses Endpunktes entspricht der Analysemethodik des primären Wirksamkeitsendpunkts für die spätere Analyse (FDA und EMA) und ist weiter oben beschrieben.</li> </ul> <p>Änderung von Baseline zu Monat 6 in der Gesamtskala des SGRQ-Fragebogens in der ALIS + MDR-Gruppe verglichen zur MDR-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM -Verfahrens, Beim verwendeten Modell wurden Behandlung, der Monat, die Interaktion der Behandlung pro Monat und Randomisierungsstrata als fixe Effekte, der Baseline-Wert (Tag 1) als Kovariate sowie die Baseline-Monat Interaktion. Es wurden die Kenward-Rogers-Korrektur für Nenner-Freiheitsgrade, SEs, und Teststatistiken verwendet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde als <i>LS mean change</i> (durchschnittliche Änderung mit der Kleinste-Quadrate-Methode) von Baseline zu Monat 6, mit den entsprechenden 95 %-KIs für die tatsächliche Differenz zwischen den Behandlungen und dem p-Wert sowohl für die ITT- als auch für die PP-Population dargestellt.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Per Protocol (PP)-Population</b></p> <p>Unterstützende Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden für die PP-Population in ähnlicher Weise durchgeführt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Weitere Sensitivitätsanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts und der sekundären Endpunkte zur Darstellung der (dauerhaften) Erregerfreiheit wurden unter Verwendung alternativer Kriterien durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit derselben Methodik, die auch für die primäre Wirksamkeitsanalyse angewandt wurde:</p> <p>Kriterium der Hauptanalyse:</p> <p>Als dauerhaft erregerfrei wurden Patienten gewertet, die Konverter waren und bei denen sich bis zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT nicht mehr als 2 aufeinanderfolgende MAC-positive Flüssigkulturen und keine MAC-positive Festkultur aus dem Sputum anzüchten ließen. Bei fehlenden Sputumkultur-Ergebnissen zwischen Monat 6 und 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT, wurden Patienten nicht als dauerhaft erregerfrei gewertet, außer Patienten, die, wie in der Dokumentation vermerkt, trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren.</p> <p>Alternatives Kriterium 1:</p> <p>Sofern Ergebnisse der Sputumkulturen (Flüssig- oder Festkulturen) einzelner Visiten zwischen Monat 6 und 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT fehlten, wurden diese als MAC-negativ imputiert, wenn die Visite mit fehlendem Ergebnis zwischen zwei Visiten mit nachgewiesenen MAC-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>negativen Sputumkulturen lag. Bei Patienten, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren wurden fehlende Ergebnisse ebenfalls als MAC-negativ gewertet. In anderen Fällen wurden fehlende Ergebnisse der Sputumkulturen als MAC-positiv auf Festkultur gewertet.</p> <p>Alternatives Kriterium 2:</p> <p>Sofern für Patienten das Ergebnis der Sputumkultur (Flüssig- oder Festkultur) für nicht mehr als 1 Visite nach Monat 6 fehlte, wurden diese Patienten als dauerhaft erregerefrei gewertet. Im Übrigen gleicht dieses Kriterium dem Kriterium 1.</p> <p>Alternatives Kriterium 3:</p> <p>Unter Kriterium 3 galten Patienten nur dann als dauerhaft erregerefrei, wenn sie Konverter waren und bis zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 12 Monate nach EOT weder eine MAC-positive Sputumkultur noch eine fehlende Visite bzw. ein fehlendes Ergebnis der Sputumkultur (einschließlich fehlender Ergebnisse bei Patienten, die trotz einer Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren) hatten. Alle anderen Patienten wurden als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet.</p> <p>Der Endpunkt Änderung von Baseline zu Monat 6 in der 6-Minuten-Gehstrecke in der ALIS + MDR-Gruppe verglichen zur MDR-Gruppe wurde zusätzlich mittels ANCOVA mit LOCF-imputierten Daten und MMRM analysiert.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Im Studienprotokoll wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Laut EU-SAP sollte der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach Region (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien) untersucht werden.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Es wurden insgesamt 336 Patienten randomisiert. Entsprechend dem Zuteilungsverhältnis von 2:1 wurden 224 Patienten der ALIS + MDR-Gruppe bzw. 112 Patienten der MDR-Gruppe zugewiesen.</p> <p>b) Von 336 randomisierten Patienten erhielten 335 Patienten eine Behandlung. Ein Patient wurde auf die ALIS + MDR-Gruppe randomisiert, wurde jedoch nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung ausgeschlossen, da dieser eine in der Studie untersagte Medikation erhielt.</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden alle randomisierten Patienten vollständig berücksichtigt (ITT-Population).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 336 randomisierten Patienten beendeten 246 Patienten (73,2 %) ihre geplante Behandlung gemäß Studienprotokoll (ALIS + MDR-Gruppe: 146 Patienten [65,2 %]; MDR-Gruppe: 100 Patienten [89,3 %]). 90 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>• 78 Patienten (34,8 %) in der ALIS+MDR-Gruppe: 42 Patienten (18,8 %) aufgrund von UE, 22 Patienten (9,8 %) haben die Zustimmung widerrufen, 5 Patienten (2,2 %) sind verstorben, 3 Patienten (1,3 %) aufgrund von Arztentscheidung, 2 Patienten (0,9 %) erhielten die Rescue-Medikation, 1 Patient (0,4 %) aufgrund von Protokollabweichungen, 1 Patient (0,4 %) aufgrund von Non-Compliance mit der Studienmedikation, sowie 2 Patienten (0,9 %) aufgrund anderer, nicht näher bezeichneter Gründe.</li> <li>• 12 Patienten (10,7 %) in der MDR-Gruppe: 1 Patient (0,9 %) aufgrund von UE, 6 Patienten (5,4 %) haben die Zustimmung widerrufen, 4 Patienten (3,6 %) sind verstorben und 1 Patient (0,9 %) aufgrund von Arztentscheidung.</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 5. März 2015 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 3. April 2019
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

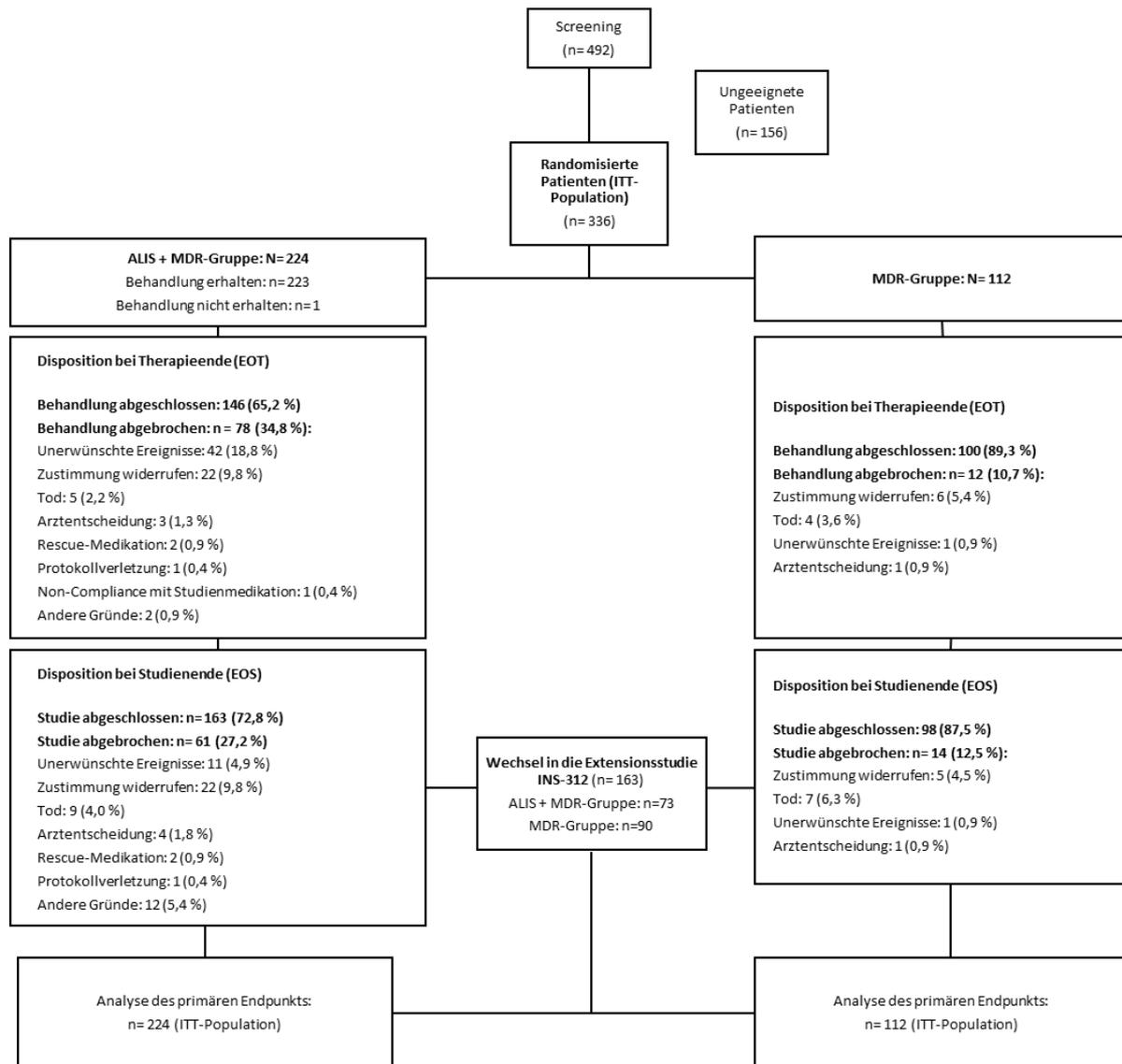


Abbildung 4-41: Patientenfluss in der Studie CONVERT

EOT: *End of Treatment*; EOS: *End of Study*; ITT: *Intention to Treat*; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Extensionsstudie INS-312

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
2	<p>Hintergrund</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von</li> </ul>	<p>Die Studie INS-312 ist eine offene Extensionsstudie zur Phase 3-RCT CONVERT (INS-212) die konzipiert wurde, um die Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS 590 mg QD als Add-on zu MDR bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion zu untersuchen, die auf die Therapie in CONVERT nicht angesprochen haben. In INS-312 teilnahmeberechtigte Patienten nahmen vorher an der CONVERT-Studie teil, in der sie keine kulturelle Sputumkonversion (d.h. 3 aufeinanderfolgende monatliche MAC-negativ Sputumkulturen) bis Monat 6 erreichten, oder einen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
	Verhaltensinterventionen (für diese Studie nicht zutreffend)	erneuten positiven Erregernachweis (definiert als MAC-positive Ergebnisse aus 1 Agar-Kultur oder mind. 2 aufeinanderfolgenden Flüssigkulturen, jeweils nach erreichter kultureller Sputumkonversion) bis Monat 6 hatten, der bis zur geplanten Monat 8-Visite bestätigt sein musste.  Somit sollte die INS-312 Langzeitdaten zur Sicherheit von ALIS liefern.
3	<p>Probanden / Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>• Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde</li> <li>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>• Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Die Studie INS-312 wurde an insgesamt 77 Studienzentren in 16 Ländern weltweit durchgeführt: USA, Kanada, Japan, Korea, Thailand, Großbritannien, Italien, Frankreich, Polen, Israel, Deutschland, Österreich, Spanien, Niederlande, Australien, Neuseeland.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patienten alle nachfolgend aufgeführten Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erfolgreiche Beendigung der Monat 6- und EOT-Visiten in der Studie CONVERT</li> <li>2. Keine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 gemäß der Definition im Studienprotokoll von CONVERT (d.h. 3 aufeinanderfolgende monatliche MAC-negative Sputumkulturen) ODER ein erneuter positiver Erregernachweis nach Konversion (d.h. MAC-positive Ergebnisse aus 1 Agar-Kultur oder mind. 2 aufeinanderfolgenden Flüssigkulturen, jeweils nach erreichter kultureller Sputumkonversion) bis Monat 6 in der Studie CONVERT</li> <li>3. Compliance mit der Studienmedikation in CONVERT, einschließlich in der Anwendung von ALIS, falls zutreffend</li> <li>4. Einwilligung, gegenüber der antibiotischen Sockeltherapie (<i>Multi-drug regimen</i>, MDR) adhärent zu sein</li> <li>5. Gebärfähige Frauen erklärten sich zu einer akzeptablen Methode der Geburtenkontrolle bereit (z.B. echte Abstinenz [Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Studie], Hormon- oder Barrieremethoden, Partnersterilisation oder Intrauterinpeessar [IUD]), während sie an der Studie teilnahmen. Periodische Abstinenz (z.B. nach Kalender, Eisprung, symptothermaler Methode, nach Eisprung), Abstinenzklärung für die Dauer der Studie und <i>Coitus interruptus</i> waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.</li> <li>6. Abgabe einer schriftlichen Einwilligungserklärung</li> <li>7. Bereitschaft, Serumproben einlagern zu lassen</li> <li>8. Nach Ansicht des Prüfarztes in der Lage, den festgelegten Studienmedikationskonsum, die Studienvisite und die Studienprozeduren einzuhalten.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der nachfolgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erreichen der kulturelle Sputumkonversion ohne einen erneuten positiven Erregernachweis bis Monat 6 in der Studie CONVERT</li> <li>2. Vorzeitiger Abbruch der CONVERT-Studie (vor der Monat 6-Visite)</li> <li>3. Zutreffen eines der Ausschlusskriterien der Studie CONVERT, außer: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Nicht in der Lage, den 6MWT durchzuführen</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>b. Frühere Exposition gegenüber ALIS (einschließlich im Rahmen klinischer Studien)</li> <li>c. Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes die Gesamtdauer der Studie nicht überleben würden</li> <li>d. Aktive allergische bronchopulmonale Mykose oder jede andere Erkrankung, mit einer erforderlichen chronischen systemischen Kortikosteroid-Gabe in einer Dosis äquivalent zu &gt; 10 mg Prednison pro Tag innerhalb der letzten 3 Monate vor Baseline (Tag 1)</li> </ul> <p>4. Positiver Schwangerschaftstest oder Stillen beim Screening. Alle gebärfähigen Frauen wurden getestet. Als Frauen, die nicht gebärfähig sind, wurden postmenopausale (amenorrhöisch für mindestens 1 Jahr) oder chirurgisch oder natürlich sterile Frauen definiert.</p> <p>5. Signifikanter Hörverlust (durch Prüfarzt festgestellt), vestibuläre Dysfunktion, neuromuskuläre Schwäche, bei der das potenzielle Risiko der Aminoglykosid-Toxizität den potenziellen Nutzen überwiegt</p> <p>6. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\geq</math> 3-fach höher als der obere Normalwert (ULN) oder Gesamtbilirubin <math>\geq</math> 2-fach höher als ULN bei der Monat 6-Visite in CONVERT</p> <p>7. Gegenwärtiger Alkohol-, Medikamenten- oder illegaler Drogenmissbrauch</p> <p>8. Jede Bedingung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit zum sicheren Abschluss der Studie oder dem Einhalten von Studienanforderungen entgegenspricht</p> <p>9. Eine Diagnose der <i>Myasthenia gravis</i> Erkrankung</p> <p>Patienten, die für den Einschluss in die Studie INS-312 in Frage kamen, und sich für die Teilnahme entschieden haben, wurden gebeten, eine schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben und wurden bei Erfüllung aller Einschlusskriterien direkt in die Studie INS-312 eingeschlossen. Alle Untersuchungen, die in CONVERT bei der EOT-Visite durchgeführt worden sind, wurden als Baseline-Untersuchungen in INS-312 übernommen und mussten nicht wiederholt werden. Es war möglich und annehmbar, dass Untersuchungen in CONVERT vor der Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligungserklärung für INS-312 durchgeführt werden konnten.</p> <p>Patienten, die in die Studie INS-312 eingeschlossen wurden, kamen aus beiden Behandlungsgruppen in CONVERT. Dadurch war der Umfang der Exposition gegenüber ALIS zwischen diesen beiden Kohorten unterschiedlich. Patienten aus der ehemals ALIS + MDR-Gruppe erhielten ALIS bereits für bis zu 8 Monate und setzten ihre Einnahme in INS-312 fort. Patienten, die aus der MDR-Gruppe kamen, erhielten ALIS zum ersten Mal.</p>
4	<p>Interventionen</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalt: Was wurde gegeben?</li> </ul>	<p>Alle Patienten setzten in der Studie ihre antibiotische Sockeltherapie (MDR) fort, die sie in der Studie CONVERT erhielten. Diese war aus mindestens 2 Antibiotika und auf Grundlage der ATS/IDSA-Leitlinien von 2007 oder einschlägiger regionaler Leitlinien bzw. Therapieempfehlungen zusammengesetzt. Änderungen der Sockeltherapie standen im Ermessen des jeweiligen Studienarztes.</p> <p>Das Studienmedikament ALIS 590 mg QD wurde als Add-On Therapie durch Inhalation mit einem PARI eFlow<sup>®</sup>-Vernebler appliziert. ALIS wurde von Patienten selbst täglich etwa zur gleichen Uhrzeit verabreicht, mit Ausnahme der 2 Tage vor einer geplanten Studienvisite, zu der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize)</li> </ul>	<p>Sputum gesammelt wurde. Die Patienten wurden bei der Baseline-Visite in der Anwendung des Studienmedikaments geschult. Bei allen nachfolgenden Visiten wurde das Studienmedikament nach der Sputum-Entnahme durch das Studienpersonal verabreicht. Patienten erhielten schriftliche Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung des Studienmedikaments.</p> <p>ALIS + MDR wurde über die gesamte Behandlungsphase für bis zu 12 Monate verabreicht. In der Nachbeobachtungsphase erfolgte keine ALIS-Gabe, MDR wurde weiterhin verabreicht.</p> <p>Unterbrechungen der ALIS-Behandlung waren bei Auftreten lokaler respiratorischer Ereignisse, beispielsweise Dysphonie, Oropharynx-Schmerz und Husten, die Patienten als quälend empfanden, nach Absprache mit dem Studienzentrum und dem medizinischen Monitor erlaubt. Da in früheren ALIS-Studien die Häufigkeit dieser lokalen respiratorischen Ereignisse mit fortschreitendem Gebrauch von ALIS abnahm, war empfohlen, die Einnahme von ALIS nach einer kurzen Unterbrechung wiederaufzunehmen, sobald die Symptome abgeklungen waren.</p> <p>Die Einnahme von ALIS wurde für jeden Patienten zu jeder Studienvisite anhand der Anzahl abgegebener, zurückgegebener, beschädigter, verlorener oder nicht zurückgegebener Ampullen dokumentiert.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische Studienziele und Hypothesen</li> </ul>	<p>Die Zielsetzung der Studie INS-312 bestand darin, die Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS 590 mg QD zusätzlich zum MDR bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion zu untersuchen, die auf die Therapie in CONVERT bis Monat 6 nicht angesprochen haben.</p> <p>Somit sollte die INS-312 Langzeitdaten zur Sicherheit von ALIS bei Patienten, die ALIS für bis zu 20 Monate eingenommen hatten, liefern.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente</li> </ul>	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <p>Das primäre Zielkriterium bestand darin, die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS 590 mg QD für bis zu 12 Monate bei Patienten zu untersuchen, bei denen sich eine initiale antibiotische Kombinationstherapie als unwirksam erwies und die keine kulturelle Sputumkonversion in der Studie CONVERT erreichten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs wurde bei jeder Studienvisite durch Beobachtung, Untersuchung der Sicherheitsparameter und offene Fragen an die Patienten erhoben und bis zum Abklingen des UEs nachverfolgt</li> <li>• UEs wurden nach Schweregraden gemäß CTCAE v4,0 eingeteilt. Zusätzlich beurteilte der Studienarzt die Kausalität eines UEs auf Grundlage des zeitlichen Verhältnisses zwischen der Einnahme der Studienmedikation und dem jeweiligen UE sowie klinischer Erfahrung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
	wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs die in CONVERT aufgetreten sind und noch anhielten, wurden als medizinische Vorgeschichte für die Studie INS-312 dokumentiert. UE, die vor der 1. Gabe der Studienmedikation zu Baseline (Tag 1) aufgetreten und abgeklungen sind, wurden als UEs in der Studie CONVERT definiert</li> <li>• Zusätzlich wurden UEs von besonderem Interesse (UESI) der Kategorien Bronchospasmus, Hämoptoe, Ototoxizität, Allergische Alveolitis, Nephrotoxizität, Neuromuskuläre Ereignisse, Superinfektion einer COPD, Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, Sonstige respiratorische Ereignisse erhoben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <p>Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 12</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sputumproben wurden bei der Baseline-Visite und monatlich zu jeder Visite bis einschließlich Monat 12 erhoben.</li> <li>• Um als Konverter bis Monat 12 gewertet zu werden, mussten Patienten 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen bis Monat 12 erreicht haben, d.h. die erste der 3 negativen Sputumkulturen musste bis Monat 10 erreicht worden sein.</li> <li>• Um die Wahrscheinlichkeit auf eine aussagekräftige Sputumtestung zu erhöhen, wurden zu jeder Visite mindestens 2 Sputumproben entnommen. Eine der beiden Proben wurde von den Patienten in den letzten zwei Tage vor jeder Visite zu Hause entnommen. Patienten unterbrachen in diesen 2 Tagen vor der geplanten Visite die ALIS-Behandlung, auch wenn sie zu Hause kein spontanes Sputum erzeugen konnten. Eine weitere Sputumprobe wurde bei der Visite entnommen. War ein Patient zu Hause nicht in der Lage, spontan Sputum zu produzieren, war eine am Studienzentrum induzierte Sputumprobe akzeptabel.</li> <li>• Sputumproben wurden auf festen Medien (Agar) und zusätzlich in Flüssigkultur angezchtet. Wenn die Ergebnisse auf Agar negativ waren, wurden die Flüssigkulturen 6 Wochen lang inkubiert, bevor sie als MAC-negativ gemeldet wurden.</li> </ul> <p>Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um als Konverter bis Monat 6 gewertet zu werden, mussten Patienten 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen bis Monat 6 erreicht haben, d.h. die erste der 3 negativen Sputumkulturen musste bis Monat 4 erreicht worden sein.</li> <li>• Die Erhebungsmethodik entspricht der Methodik des zuvor genannten sekundären Zielkriteriums (kulturelle Sputumkonversion bis Monat 12)</li> </ul> <p>Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. Monat 12 erhoben. Der Zeitpunkt des Erreichens der kulturellen Sputumkonversion wurde durch die erste der 3 aufeinanderfolgenden monatlich erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bestimmt.</li> <li>• Die Erhebungsmethodik entspricht der Methodik der zuvor genannten sekundären Zielkriterien (kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. Monat 12 bzw. EOT)</li> </ul> <p>Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline zu Monat 6 und Monat 12</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der 6MWT wurde bei der Baseline-, Monat 6-, und Monat 12-Visite durchgeführt.</li> <li>• Der Ablauf des 6MWT entsprach dem standardisierten Protokoll der ATS-Leitlinie</li> </ul> <p>Als <b>explorative Zielkriterien</b> wurden die Änderungen in patientenberichteten Fragebögen SGRQ und EQ-5D-3L von Baseline bis Monat 6 und Monat 12/EOT untersucht.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</li> </ul>	<p>Es erfolgte keine Fallzahlplanung, da es sich hierbei um eine Extensionsstudie handelt. Die Fallzahl wurde durch alle teilnahmeberechtigten Patienten bestimmt, die nach Monat 6 in CONVERT für die Teilnahme an der Extensionsstudie einwilligten und eine EOT-Visite hatten.</p> <p>Es wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt. Diese Analyse umfasste nur Endpunkte, die bis Monat 6 erhoben wurden, wie den Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6; Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6, die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline zu Monat 6 und eine Zwischenauswertung der Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit bis zum Stichtag.</p> <p>Die finale Analyse bei Abschluss der Studie umfasst alle Endpunkte sowie finale Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von ALIS (letzte Visite des letzten Patienten am 17. Oktober 2019).</p> <p>Patienten konnten die Studienteilnahme jederzeit vorzeitig beenden, unabhängig vom Grund und ohne Beeinträchtigung der nachfolgenden Versorgung oder Behandlung durch den Prüfarzt. Prüfarzte konnten Patienten vorzeitig von der Studienteilnahme freistellen, sofern, nach Ansicht des Prüfarztes die weitere Studienteilnahme nicht im Interesse der Patienten gewesen sei. Zusätzlich wurde die Studienbehandlung abgebrochen sofern eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ein Patient verstarb</li> <li>2. Ein Patient erlitt ein UE und der Prüfarzt oder Patient stellten fest, dass ein Studienabbruch angemessen war</li> <li>3. Jede Art einer groben Protokollverletzung, die die Datenintegrität für die jeweiligen Patienten verletzte</li> <li>4. Ein Patient zog die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück</li> <li>5. Das Studienzentrum konnte nach Ausschöpfung aller zumutbaren Bemühungen keinen Kontakt mit den Patienten herstellen (<i>Lost to Follow-up</i>)</li> <li>6. Patienten, für die die folgenden Kriterien gemäß Hy's Law zutrafen: Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase <math>\geq 3x</math> ULN (obere Normalgrenze) UND Gesamtbilirubinwert <math>&gt; 2x</math> ULN.</li> <li>7. Ein Patient wurde schwanger</li> <li>8. Jede Bedingung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit der Patienten beeinträchtigte, das Studienprotokoll einzuhalten oder die Studie abzuschließen (ärztliche Entscheidung)</li> <li>9. Patienten, stellten die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft ein</li> </ol> <p>Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurden gemäß den Vorgaben für die EOT- und die <i>End of Study</i> (EOS)-Visite untersucht.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)</li> </ul>	Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten ALIS 590 mg QD zusätzlich zu MDR (ALIS + MDR)
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	Nicht zutreffend; es handelt sich um eine offene Studie
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> </ul>	Die kleinste analysierte Einheit war ein Patient

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</li> </ul>	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable (n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Werte</li> <li>• Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p><b>Analysepopulation</b> Die Safety-Population enthält alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ALIS + MDR)</p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</b> Nicht zutreffend, da alle Wirksamkeitsendpunkte der Studie INS-312 sekundäre bzw. explorative Endpunkte waren</p> <p><b>Verwendete statistische Methoden für weitere Analysen</b> Der Anteil der Patienten mit kultureller Sputumkonversion bis Monat 6 bzw. Monat 12 wurde für die Gesamtgruppe und aufgetrennt nach den beiden Behandlungsgruppen aus der Studie CONVERT deskriptiv analysiert. Für die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion wurden Kaplan-Meier Schätzer für die beiden Behandlungsgruppen aus CONVERT erstellt. Die Änderungen in der 6-Minuten-Gehstrecke, dem SGRQ und EQ-5D-3L wurden für alle Visiten für die Gesamtgruppe und aufgetrennt nach den beiden Behandlungsgruppen aus CONVERT deskriptiv analysiert.</p> <p>Alle weiteren Analysen wurden ebenfalls getrennt nach den beiden Behandlungsgruppen in CONVERT (ALIS + MDR-Vortherapie bzw. MDR-Vortherapie) durchgeführt.</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten</b> Per Definition wurden bei der Untersuchung der Endpunkte zur kulturellen Sputumkonversion alle Patienten entweder als Konverter oder Nicht-Konverter klassifiziert. Fehlende Ergebnisse der Sputumkulturen wurden als MAC-positiv für die jeweilige Visite gewertet. Für alle anderen Endpunkte wurden fehlende Werte nicht ersetzt.</p> <p><b>Verwendete Software</b> Alle Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup> Version 9,4 (oder höher) durchgeführt</p>
12	<p>Patientenfluss Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und</p>	<p>Da es sich um eine Extensionsstudie zur Studie CONVERT handelt, fand keine Screening-Visite statt. 163 Patienten waren teilnahmeberechtigt, gaben eine schriftliche Einwilligungserklärung ab und wurden in die Studie INS-312 eingeschlossen (ALIS + MDR-Vortherapie: 73 Patienten; MDR-Vortherapie: 90 Patienten). 173 Patienten aus CONVERT waren nicht teilnahmeberechtigt oder haben sich nicht in die Studie INS-312 eingeschrieben.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
	<p>Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gesichtet werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abgeschlossen oder das Follow-up nicht abgeschlossen (<i>lost to follow-up</i>) haben, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> </ul> <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</p>	<p>Alle 163 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis ALIS.</p> <p>Zum Studienende (EOS) beendeten die Studie 107 Patienten (ALIS + MDR-Vortherapie: 49 Patienten; MDR-Vortherapie: 58 Patienten) gemäß Protokoll und 56 Patienten (ALIS + MDR-Vortherapie: 24 Patienten; MDR-Vortherapie: 32 Patienten) brachen die Studie ab.</p> <p>Die Abbruchgründe für die Gesamtgruppe (und jeweils nach ALIS + MDR- bzw. MDR-Vortherapie) waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 3 (2 bzw. 1)</li> <li>• UE: 23 (3 bzw. 20)</li> <li>• Protokollverletzung: 1 (0 bzw. 1)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 2 (2 bzw. 0)</li> <li>• Freiwilliger Austritt: 21 (13 bzw. 8)</li> <li>• Lost to Follow-up: 1 (1 bzw. 0)</li> <li>• Arztentscheidung: 4 (2 bzw. 2)</li> <li>• Andere Gründe: 1 (1 bzw. 0)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
13	Rekrutierung <ul style="list-style-type: none"> <li>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</li> </ul>	Erster Patient, erste Untersuchung: 5. Februar 2016 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 17. Oktober 2018

a: Nach TREND 2004.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

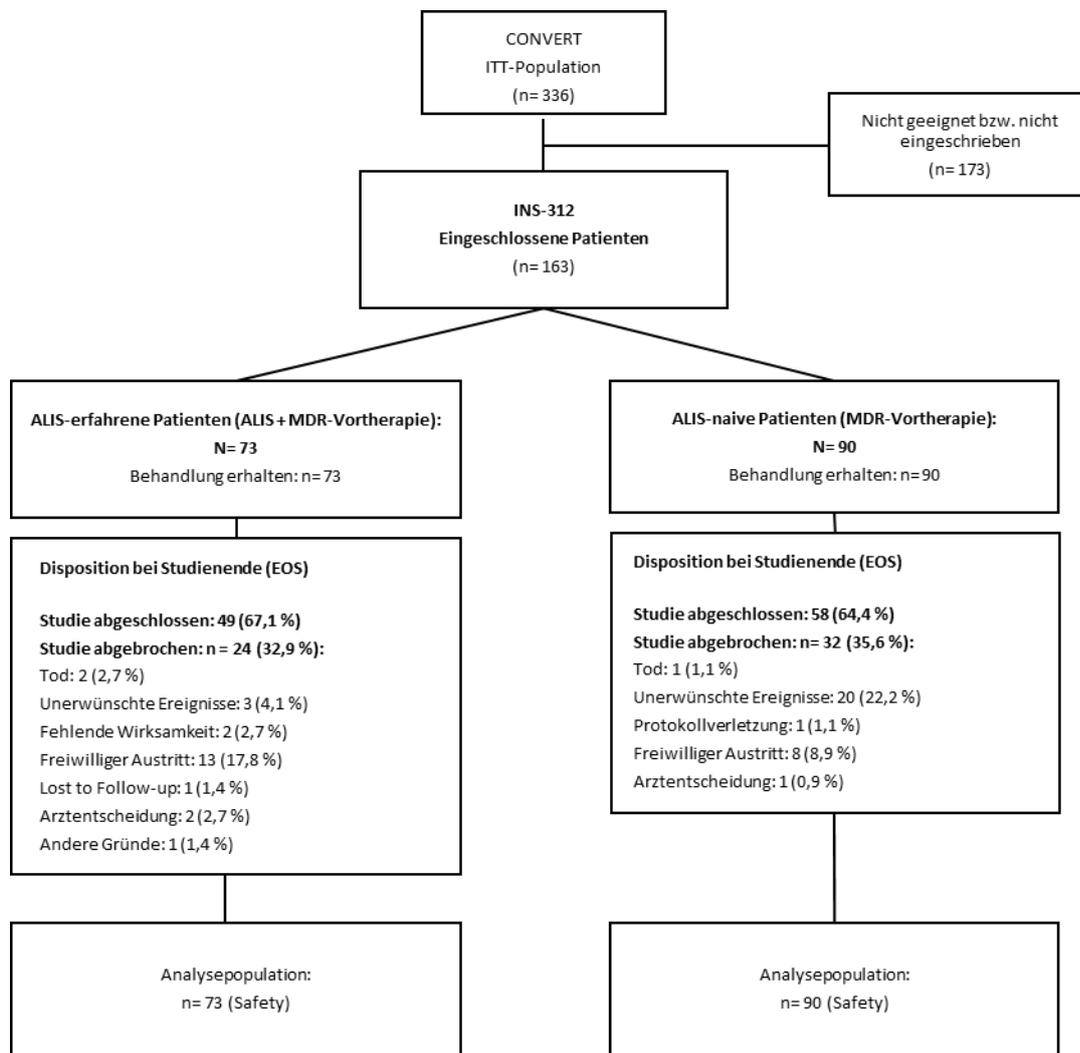


Abbildung 4-42: Patientenfluss in der Extensionsstudie INS-312

EOT: *End of Treatment*; EOS: *End of Study*; ITT: *Intention to Treat*; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONVERT (INS-212)

Studie: **CONVERT**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht inkl. Appendizes	B
Für das Nutzendossier durchgeführte <i>post hoc</i> Analysen	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei CONVERT um eine randomisierte, offene Phase 3-Studie (A,B,C)

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines *interactive web response system* (IWRS) computergeneriert erzeugt (A, B).

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral über ein IWRS (A,B).

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CONVERT ist eine Studie mit offenem Design, Patienten waren für die ihnen zugeteilte Behandlung nicht verblindet. Zur Reduktion möglicher Verzerrungsaspekte wurden die Ergebnisse der Sputumkulturen den Studienzentren erst mit Bekanntwerden der Ergebnisse der Monat 6-Testung rechtzeitig zur Monat 8 Visite zur Verfügung gestellt (A).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist eine Studie mit offenem Design, allerdings waren einzelne endpunktspezifische Erhebungen zur Reduktion des Verzerrungspotenzials aufgrund des offenen Studiendesigns für behandelnde Personen verblindet.

- Die Ergebnisse der Sputumkulturen wurden den Studienzentren erst mit Bekanntwerden der Ergebnisse der Monat 6-Testung rechtzeitig zur Monat 8 Visite zur Verfügung gestellt (A). Die kulturelle Anzucht und Untersuchung der Sputumproben auf Mykobakterien sollte nicht in den Laboren des Studienzentren durchgeführt werden (A).
  - Der 6MWT musste durch Mitarbeiter des Studienzentrums durchgeführt werden, welche für die zugewiesene Behandlung der Patienten verblindet waren (A).
- 

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Entsprechend dem geplanten Studiendesign sollten alle Patienten, die bis Monat 6 der Studie keine kulturelle Sputumkonversion hatten (Nicht-Konverter), zum Monat 8 aus der Studie ausscheiden, mit der Möglichkeit, sofern die Einschlusskriterien erfüllt waren, in die Extensionsstudie INS-312 zu wechseln (A). Durch das Ausscheiden der Nicht-Konverter zu Monat 8 sind ab diesem Zeitpunkt nur noch geringe Patientenzahlen in der Studie enthalten (B). Der Patientenabgang ist in der Kontrollgruppe (MDR) höher als in der Verum-Gruppe (ALIS+MDR), sodass sich signifikant unterschiedliche Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen ergeben (B, D). Folglich wird von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse der Endpunkte „Änderung des 6MWT“, „Änderung des BMI“, Änderung des EQ-5D-3L VAS“ und „Änderung des SGRQ“ ausgegangen. Daher werden die Ergebnisse der betroffenen Endpunkte nach Monat 8 im vorliegenden Dossier nur deskriptiv dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für den Endpunkt Heilung ergibt sich hieraus jedoch keine relevante Verzerrung, da alle Patienten, die die Studie zu dem jeweiligen Zeitpunkt bereits verließen, als Non-Responder gewertet werden und somit unter Wahrung des ITT-Prinzips in die Analyse eingehen. Bezüglich der Ergebnisse zur Sicherheit besteht durch eine kürzere Beobachtungszeit in der MDR-Gruppe eine potenzielle Verzerrung zuungunsten von ALIS, der jedoch durch die für die vorliegende Bewertung durchgeführte Auswertung der UE mittels Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen wird. Dieser Verzerrungsaspekt wird endpunktspezifisch unter „B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt“ diskutiert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

CONVERT ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Design. Die Randomisierung erfolgte unter Anwendung eines computergestützten IWRS-Systems, so dass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckten Gruppenzuteilung ausgegangen wird. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist endpunktspezifisch von unterschiedlichem Verzerrungspotenzial auszugehen. Der für die Ableitung des Zusatznutzens vorrangig herangezogene Endpunkt Heilung basiert auf objektiven Erhebungskriterien und ist robust gegenüber einer Verzerrung durch ein offenes Studiendesign. Zudem wurden endpunktspezifische Maßnahmen zur Verringerung einer möglichen Verzerrung getroffen (siehe Punkt A3 sowie Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene der Endpunkte Heilung und 6MWT). Bedingt durch das Studiendesign schied ein Großteil der Patienten nach Monat 8 aus der Studie aus. Unter Berücksichtigung der dadurch entstandenen Verzerrung werden die Ergebnisse der betroffenen Endpunkte nach Monat 8 im vorliegenden Dossier nur deskriptiv dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Des Weiteren wurden die durch unterschiedlich starken Patientenabgang in beiden Studienarmen begründeten unterschiedlichen Beobachtungszeiten im vorliegenden Dossier durch adäquate Analysen gemäß der Modulvorlage adressiert (Ereigniszeitanalysen der Daten zur Sicherheit). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Studienergebnisse. In der Gesamtschau wird unter Berücksichtigung aller genannten Aspekte von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse besitzen eine hohe Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird damit als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtmortalität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bedingt durch das offene Studiendesign war das bei der Erhebung des Endpunkts beteiligte Studienpersonal bzgl. der zugewiesenen Behandlung nicht verblindet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Gesamtmortalität erfolgte als Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod bis zum Studienende. Alle randomisierten Patienten wurden bei der Auswertung berücksichtigt. Patienten, die die Studie zu Monat 8 verließen und in die INS-312 Extensionsstudie wechselten, wurden zensiert.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten, die nach Monat 8 aus der Studie ausschieden und in die Studie INS-312 wechselten, wurden in der Hauptanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität zensiert. Patienten aus der MDR-Gruppe, die in die Studie INS-312 wechselten, begannen in INS-312 eine Therapie mit ALIS + MDR und standen unter ihrer ursprünglich zugeteilten Behandlung nicht mehr für eine Erhebung der Überlebensdaten zur Verfügung. Für eine Untersuchung der Gesamtmortalität ohne die Limitierung durch die Zensierung von Patienten in Monat 8, wurde die Zeit bis zum Tod zusätzlich auf Grundlage der kombinierten Überlebensdaten aus der CONVERT-Studie und der INS-312-Extensionsstudie mit einem RPFST-Modell analysiert.

---

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Gesamtmortalität ist robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Verblindung anzusehen, da die Erhebung des Endpunkts auf objektiven Kriterien, d.h. einer Feststellung des Todeszeitpunktes durch einen Arzt erfolgt. In der Analyse des Endpunkts wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Patienten, die die Studie vorzeitig verließen und in die Extensionsstudie wechselten, wurden zensiert. Mit der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum Tod auf Grundlage der

kombinierten Überlebensdaten aus der CONVERT-Studie und der INS-312-Extensionsstudie mit dem RPSFT-Modell werden auch Überlebensdaten aus der Extensionsstudie berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere endpunktspezifische verzerrungsrelevante Aspekte.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Heilung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunkts war weder das beteiligte Studienpersonal noch die Patienten bzgl. der zugewiesenen Behandlung verblindet. Um das damit zusammenhängende Verzerrungspotenzial zu reduzieren, wurden die Ergebnisse der Sputumkulturen bis einschließlich Monat 6 den Studienzentren erst zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der Ergebnisse der Monat 6-Kultur mitgeteilt (A,B). Des Weiteren sollte die Anzucht der Sputumkulturen in Testlaboren außerhalb des Studienzentrums erfolgen (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (ITT-Population) vollständig in der Analyse berücksichtigt wurden (ggf. als Non-Responder). Fehlende Visiten oder Sputumkulturen vor der bestätigten Sputumkonversion wurden grundsätzlich als MAC-positiv, nach der Konversion in Abhängigkeit von dem jeweiligen Kriterium gewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz des offenen Studiendesigns wird der Endpunkt Heilung als robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Verblindung angesehen, da die Erhebung der Sputumkulturen auf objektiven Kriterien erfolgt. Um eine mögliche Verzerrung zu minimieren, sollte die Anzucht und Untersuchung der Sputumkulturen in Testlaboren außerhalb der Studienzentren erfolgen und die Ergebnisse der Sputumtests bis Monat 6 wurden den Studienzentren erst mit Verfügbarkeit des Ergebnisses zu Monat 6 mitgeteilt. Bei der Analyse der Ergebnisse wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie oder fehlenden Visiten wurden die Patienten zur Wahrung des ITT-Prinzips ggf. als Non-Responder (Nicht-Konverter bzw. nicht erregerfrei) gewertet. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere endpunktspezifische verzerrungsrelevante Aspekte.

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Heilung wird folglich als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Zur Verringerung des Verzerrungspotenzials aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber des 6MWT für die zugewiesene Behandlung der Patienten verblindet (A, B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts berücksichtigt alle Patienten, die die randomisierte Behandlung erhielten und für die mindestens ein Post-Baseline Wert erhoben worden ist (ALIS+MDR-Gruppe: N=223; MDR-Gruppe: N=112). Ein Patient in der ALIS+MDR-Gruppe wurde randomisiert, erhielt jedoch nach Ermessen des Prüfarztes keine Studienmedikation, da dieser eine in der Studie untersagte Medikation einnahm (B). Zur Wahrung des ITT-Prinzips wurde die Hauptanalyse des Endpunkts auf Grundlage eines multipel imputierten Datensets durchgeführt (B, C) und durch zwei Sensitivitätsanalysen unter Verwendung einer alternativen Imputationsmethode (LOCF) bzw. eines alternativen Auswertungsverfahrens (MMRM) geprüft (B,C).

Eine Imputation fehlender Werte wurde bis einschließlich Monat 8 durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen nach Monat 8 ist eine Imputation fehlender Werte für spätere Zeitpunkte nicht sinnvoll. Unter Berücksichtigung der dadurch entstandenen Verzerrung werden die Ergebnisse des Endpunkts nach Monat 8 im vorliegenden Dossier nur deskriptiv dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz des offenen Studiendesigns wird der Endpunkt Änderung von Baseline der 6-Minuten-Gehstrecke als robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Verblindung angesehen, da die Erhebung des 6-Minuten-Gehstrecke anhand von objektiven Kriterien, d.h. die in einem definierten Zeitraum von Patienten zurückgelegte Strecke, erfolgt. Um eine mögliche Verzerrung zu minimieren, wurde der 6MWT von Mitarbeitern der Studienzentren erhoben, die für die zugeteilte Behandlung der Patienten verblindet waren. Im offenen Studiendesign kann eine motivationsabhängige Verzerrung der Ergebnisse aufseiten der Patienten, beispielsweise aufgrund von subjektiver Wahrnehmung der Wertigkeit der zugeteilten Intervention, jedoch nicht ausgeschlossen werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts wurden bis auf einen Protokollverletzer alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Fehlende Werte bis einschließlich Monat 8 wurden imputiert. Bedingt durch das Studiendesign erfolgt die Auswertung der späteren Zeitpunkte rein deskriptiv und wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke wird folglich als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Änderung des BMI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gewichtsmessung des Patienten erfolgte im Rahmen der körperlichen Untersuchung durch den Studienarzt bei der jeweiligen Visite, die Messung der Körpergröße während der Baseline-Visite (A). Bedingt durch das offene Studiendesign fand eine Verblindung der Endpunkterheber nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 war als ein exploratives Zielkriterium der Studie definiert (A). Eine Imputation fehlender Werte war a priori nicht geplant (A). Für das vorliegende Dossier wird zur Wahrung des ITT-Prinzips eine Analyse des Endpunkts auf einem imputierten Datensatz auf Grundlage aller randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und für die ein Wert zu Baseline erhoben worden ist (ALIS+MDR-Gruppe: N=223; MDR-Gruppe: N=112), durchgeführt (C). Ein Patient in der ALIS+MDR-Gruppe wurde randomisiert, erhielt jedoch nach Ermessen des Prüfarztes keine Studienmedikation, da dieser eine in der Studie untersagte Medikation (Makrolide) einnahm (B).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz des offenen Studiendesigns wird der Endpunkt Änderung des BMI als robust gegenüber einer Verzerrung durch fehlende Verblindung angesehen, da die Erhebung des BMI anhand von objektiven Kriterien, d.h. Körpergröße und Gewicht der Patienten, erfolgt. Die für das vorliegende Dossier herangezogene Analyse des Endpunkts der Änderung von Baseline bis Monat 6 basiert auf einem imputierten Datensatz und berücksichtigt bis auf einen Protokollverletzer alle randomisierten Patienten. Die Auswertung der Erhebungen zu weiteren Zeitpunkten erfolgt deskriptiv und wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Gesamtschau bestehen für diesen Endpunkt keine relevanten Verzerrungsaspekte. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Änderung des BMI wird folglich als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Änderung in der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Beim EQ-5D-3L VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, d.h. die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch die Patienten selbst. Bedingt durch das offene Studiendesign waren Patienten gegenüber der ihnen zugeteilten Behandlung nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Rücklaufzeiten des Fragebogens unterschieden sich ab Monat 6 maßgeblich (>15 Prozentpunkte bezogen auf die ITT-Population) zwischen den beiden Behandlungsgruppen und lagen für alle Erhebungen nach Monat 8 bei unter 70 %. Gemäß dem Vorgehen des G-BA und IQWiG sind unter diesen Umständen die Ergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet und werden deshalb nicht herangezogen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungsrisiko, da die durch die Patienten berichteten Ergebnisse durch die subjektive Wahrnehmung der Wertigkeit der zugeteilten Intervention beeinflusst sein können.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Änderung des EQ-5D-3L VAS spiegelt die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustands der Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung wider. Patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign haben grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung

des eigenen Gesundheitszustandes durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Durch die unterschiedlichen Anteile nicht berücksichtigter Patienten in beiden Behandlungsgruppen nach Monat 3 und insbesondere die niedrigen Rücklaufquoten nach Monat 8 ist die Aussagekraft der Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung zudem stark eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird daher als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Änderung des SGRQ****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Beim SGRQ handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, d.h. die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch die Patienten selbst. Bedingt durch das offene Studiendesign fand eine Verblindung der Patienten nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Rücklaufzeiten des Fragebogens unterschieden sich ab Monat 6 maßgeblich (>15 Prozentpunkte bezogen auf die ITT-Population) zwischen den beiden Behandlungsgruppen und lagen für alle Erhebungen nach Monat 8 bei unter 70 %. Gemäß dem Vorgehen des G-BA sind unter diesen Umständen die Ergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet und werden deshalb nicht herangezogen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungsrisiko, da die durch die Patienten berichteten Ergebnisse durch die subjektive Wahrnehmung der Wertigkeit der zugeteilten Intervention beeinflusst sein können.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Eine Änderung des SGRQ spiegelt die subjektive Wahrnehmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung wider. Patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign haben grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential, da die subjektive Wahrnehmung der

eigenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Kenntnis und die wahrgenommene Wertigkeit der zugewiesenen Intervention beeinflusst sein kann. Durch die unterschiedlichen Anteile nicht berücksichtigter Patienten in beiden Behandlungsgruppen nach Monat 3 und insbesondere die niedrigen Rücklaufzeiten nach Monat 8 ist die Aussagekraft der Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung zudem stark eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird daher als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bedingt durch das offene Studiendesign fand eine Verblindung der Endpunkterheber nicht statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse sind alle randomisierten Patienten eingegangen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population) (A). Die Auswertung umfasst, wie a priori definiert, alle UEs, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 28 Tage nach Ende der Behandlung aufgetreten sind („*Treatment-emergent adverse events*“) (A). Da ein Großteil der Patienten die Studie zu Monat 8 verließ, wurden die UEs für diese Patienten für einen kürzeren Zeitraum erhoben (C). Die tatsächlichen Beobachtungszeiten für UEs sind in der MDR-Gruppe signifikant kürzer als in der ALIS+MDR-Gruppe, so dass UEs, die bei gleicher Beobachtungsdauer in der MDR-Gruppe eventuell aufgetreten wären, nicht erfasst wurden. Daraus ergibt sich ein potenzieller Verzerrungsaspekt zuungunsten von ALIS. Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurden UEs für das vorliegende Dossier mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet (C).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Berichten von unerwünschten Ereignissen, die objektiv schwer erfassbar sind, kann durch die Kenntnis der zugeteilten Intervention in einem offenen Studiendesign beeinflusst werden. Dies kann beispielsweise zu Verzerrungen bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE führen, gilt jedoch nicht für schwere UE bzw. SUE, da diese per Definition schweren bzw. lebensbedrohlichen Charakters und deshalb objektiv erfassbar sind.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Potenzielle Verzerrungsaspekte für den Endpunkt UE sind die fehlende Verblindung und die durch das Studiendesign bedingten geringen Patientenzahlen nach Monat 8 sowie unterschiedlichen Beobachtungszeiten. Durch die fehlende Verblindung können Verzerrungen beim Berichten von UE, die zu Studienabbrüchen führen, auftreten. Bei UE, die objektiv erfassbar sind, insbesondere schweren UE oder SUE, ist eine Verzerrung durch offenes Studiendesign jedoch unwahrscheinlich. Um die durch unterschiedlich langen Beobachtungszeiten auftretende Verzerrung zu berücksichtigen, wurden UE für die vorliegende Bewertung mittels Ereigniszeitanalysen untersucht.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann dennoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass sich die Ergebnisse zur Sicherheit von ALIS in Abwesenheit der genannten Verzerrungsaspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UEs insgesamt als niedrig eingestuft.

---

Studie: INS-312

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Extensionsstudie INS-312 enthielt nur eine Behandlungsgruppe (A).

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Extensionsstudie INS-312 enthielt nur eine Behandlungsgruppe (A).

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

INS-312 ist eine einarmige Extensionsstudie mit offenem Design. Patienten waren für die ihnen zugeteilte Behandlung (ALIS + MDR) nicht verblindet. (A).

---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

INS-312 ist eine einarmige Extensionsstudie mit offenem Design. Behandelndes Personal war für die den Patienten zugeteilte Behandlung (ALIS + MDR) nicht verblindet. (A).

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: kulturelle Sputumkonversion****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, vollständig in der Analyse berücksichtigt wurden (ggf. als Non-Responder). Fehlende Visiten oder Sputumkulturen vor der bestätigten Sputumkonversion wurden grundsätzlich als MAC-positiv gewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts „Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke“ erfolgt deskriptiv, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Ergebnisse des Endpunkts werden ergänzend dargestellt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Änderung des BMI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts „Änderung des BMI“ erfolgt deskriptiv, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Ergebnisse des Endpunkts werden ergänzend dargestellt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Änderung in der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts „Änderung der EQ-5D-3L VAS“ erfolgt deskriptiv, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Ergebnisse des Endpunkts werden ergänzend dargestellt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungsrisiko.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

**Endpunkt: Änderung des SGRO****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts „Änderung der EQ-5D-3L VAS“ erfolgt deskriptiv, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Ergebnisse des Endpunkts werden ergänzend dargestellt.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungsrisiko.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INS-312 ist eine einarmige Extensionsstudie mit offenem Design. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A).

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt deskriptiv auf Grundlage der Safety-Population. Die Ergebnisse des Endpunkts werden ergänzend dargestellt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Berichten von unerwünschten Ereignissen, insbesondere Therapieabbrüche aufgrund von UE, kann durch die Kenntnis der zugeteilten Intervention in einem offenen Studiendesign beeinflusst sein. Dies gilt jedoch nicht für objektiv erfassbare UE, schwere UE bzw. SUE.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CONVERT**

### **Analyse der Gesamtpopulation**

#### **Endpunkt Unerwünschte Ereignisse**

#### ***Kaplan-Meier-Kurven***

Siehe Kaplan Meier-Kurven

**Subgruppenanalysen****Endpunkt Gesamtmortalität****Ergebnistabellen**

Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Effektmodifikator Merkmal Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
Gesamtmortalität bis Studienende (EOS) – CONVERT Patienten		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (3,8 %)	2 (3,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	101 (96,2 %)	50 (96,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [440,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,69 [0,11; 4,25]	
p-Wert	0,6893	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (5,9 %)	6 (10,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	112 (94,1 %)	54 (90,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [430,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,36 [0,11; 1,17]	
p-Wert	0,0901	
<b>Geschlecht</b>		
Männlich		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (11,9 %)	6 (13,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	52 (88,1 %)	38 (86,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	430,00 [327,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,53 [0,16; 1,82]	
p-Wert	0,3161	
Weiblich		
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (2,4 %)	2 (2,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	161 (97,6 %)	66 (97,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,54 [0,09; 3,24]	
p-Wert	0,4974	
<b>Region</b>		
Nordamerika		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (4,8 %)	5 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	99 (95,2 %)	50 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [327,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,31 [0,08; 1,18]	
p-Wert	0,0863	
Europa		
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (8,3 %)	1 (3,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	44 (91,7 %)	27 (96,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [440,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,04 [0,21; 19,50]	
p-Wert	0,5369	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Asien exkl. Japan Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	1 (7,1 %) 13 (92,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (16,7 %) 5 (83,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]
Japan Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	0 (0,0 %) 34 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 14 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
Ozeanien Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	1 (4,2 %) 23 (95,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (11,1 %) 8 (88,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]
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 der <i>exact partial likelihood</i> -Methode zur Korrektur von Bindungen. ITT: <i>Intent-to-treat</i> ; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)		

**Kaplan-Meier-Kurven**

Siehe Kaplan Meier-Kurven

**Endpunkt Heilung****Ergebnistabellen**

Tabelle 4-95 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT			
	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)	Behandlungseffekt	
Parameter	n / n <sub>s</sub> (%) <sup>a</sup>	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup> RR [95 %-KI] <sup>b</sup> RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Effektmodifikator Merkmal Parameter				
Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>d</sup>				
Alter			3,93 [1,43; 10,80] 3,10 [1,27; 7,58] 0,20 [0,08; 0,32]	0,0050
< 65 Jahre Konverter	31 / 105 (29,5 %)	5 / 52 (9,6 %)		
≥ 65 Jahre Konverter	34 / 119 (28,6 %)	5 / 60 (8,3 %)	4,80 [1,74; 13,19] 3,59 [1,48; 8,70] 0,20 [0,10; 0,31]	0,0013
Geschlecht			1,93 [0,54; 6,87] 1,78 [0,58; 5,48] 0,08 [-0,05; 0,21]	0,3073
Männlich Konverter	10 / 59 (17,0 %)	4 / 44 (9,1 %)		
Weiblich Konverter	55 / 165 (33,3 %)	6 / 68 (8,8 %)	5,74 [2,32; 14,19] 4,05 [1,82; 8,97] 0,25 [0,15; 0,34]	<0,0001
Region			3,70 [1,42; 9,65] 2,84 [1,25; 6,45] 0,20 [0,08; 0,32]	0,0056
Nordamerika Konverter	32 / 104 (30,8 %)	6 / 55 (10,9 %)		
Europa Konverter	9 / 48 (18,8 %)	3 / 28 (10,7 %)	1,80 [0,46; 7,03] 1,69 [0,50; 5,68] 0,08 [-0,08; 0,24]	0,3802
Asien exkl. Japan Konverter	1 / 14 (7,1 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.] 0,07 [-0,06; 0,21]	0,5186
Japan Konverter	9 / 34 (26,5 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.] 0,26 [0,12; 0,41]	0,0316
Ozeanien Konverter	14 / 24 (58,3 %)	1 / 9 (11,1 %)	12,96 [1,30; 129,54] 5,41 [0,83; 35,30] 0,47 [0,19; 0,76]	0,0157
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>e</sup>				
Alter			n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.] 0,24 [0,16; 0,32]	0,0001
< 65 Jahre Erregerfreie Patienten	25 / 105 (23,8 %)	0 / 52 (0,0 %)		
≥ 65 Jahre Erregerfreie Patienten	16 / 119 (13,5 %)	3 / 60 (5,0 %)	3,11 [0,85; 11,36] 2,78 [0,84; 9,25] 0,08 [0,00; 0,17]	0,0771

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Geschlecht			4,09 [0,42; 39,61]	
Männlich			3,82 [0,41; 35,75]	
Erregerfreie Patienten	5 / 59 (8,5 %)	1 / 44 (2,3 %)	0,06 [-0,02; 0,15]	0,2065
Weiblich			11,23 [2,47; 51,11]	
Erregerfreie Patienten	36 / 165 (21,8 %)	2 / 68 (2,9 %)	8,43 [2,01; 35,37] 0,19 [0,11; 0,26]	0,0002
Region			6,44 [1,44; 28,91]	
Nordamerika			5,35 [1,27; 22,56]	
Erregerfreie Patienten	21 / 104 (20,2 %)	2 / 55 (3,6 %)	0,17 [0,07; 0,26]	0,0067
Europa			2,42 [0,26; 22,64]	
Erregerfreie Patienten	4 / 48 (8,3 %)	1 / 28 (3,6 %)	2,42 [0,24; 24,28] 0,05 [-0,06; 0,15]	0,4257
Asien exkl. Japan			n.a. [n.a.; n.a.]	
Erregerfreie Patienten	1 / 14 (7,1 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,07 [-0,06; 0,21]	0,5186
Japan			n.a. [n.a.; n.a.]	
Erregerfreie Patienten	4 / 34 (11,8 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,12 [0,01; 0,23]	0,1779
Ozeanien			n.a. [n.a.; n.a.]	
Erregerfreie Patienten	11 / 24 (45,8 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,46 [0,26; 0,66]	0,0168
Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung für Patienten mit Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>f</sup>				
Alter				
< 65 Jahre			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	23 / 105 (21,9 %)	0 / 52 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,22 [0,14; 0,30]	0,0002
≥ 65 Jahre			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	13 / 119 (10,9 %)	0 / 60 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,11 [0,05; 0,17]	0,0080
Geschlecht				
Männlich			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	2 / 59 (3,4 %)	0 / 44 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,03 [-0,01; 0,08]	0,2236
Weiblich			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	34 / 165 (20,6 %)	0 / 68 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,21 [0,14; 0,27]	<0,0001
Region				
Nordamerika			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	19 / 104 (18,3 %)	0 / 55 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,18 [0,11; 0,26]	0,0009
Europa			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	3 / 48 (6,3 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,06 [-0,01; 0,13]	0,1879
Asien exkl. Japan			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	0 / 14 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,00 [0,00; 0,00]	n.a.
Japan			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	4 / 34 (11,8 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,12 [0,01; 0,23]	0,1779
Ozeanien			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerfreie Patienten	10 / 24 (41,7 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.] 0,42 [0,22; 0,61]	0,0271
Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung für Patienten mit Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion <sup>f</sup>				

Alter				
< 65 Jahre			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	19 / 105 (18,1 %)	0 / 52 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,0010
			0,18 [0,11; 0,25]	
≥ 65 Jahre			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	11 / 119 (9,2 %)	0 / 60 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,0155
			0,09 [0,04; 0,14]	
Geschlecht				
Männlich			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	2 / 59 (3,4 %)	0 / 44 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,2236
			0,03 [-0,01; 0,08]	
Weiblich			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	28 / 165 (17,0 %)	0 / 68 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,0002
			0,17 [0,11; 0,23]	
Region				
Nordamerika			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	16 / 104 (15,4 %)	0 / 55 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,0029
			0,15 [0,08; 0,22]	
Europa			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	2 / 48 (4,2 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,2880
			0,04 [-0,01; 0,10]	
Asien exkl. Japan			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	0 / 14 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
			0,00 [0,00; 0,00]	
Japan			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	3 / 34 (8,8 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,2487
			0,09 [-0,01; 0,18]	
Ozeanien			n.a. [n.a.; n.a.]	
Dauerhaft erregerefreie Patienten	9 / 24 (37,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,0423
			0,38 [0,18; 0,57]	

a: n=Anzahl Patienten mit Subgruppenmerkmal und Ereignis. n<sub>s</sub>=Anzahl Patienten mit Subgruppenmerkmal. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl Patienten mit Subgruppenmerkmal (n<sub>s</sub>).

b: Relatives Risiko und Odds Ratio sind nach den präspezifizierten Faktoren Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifiziert. Zusätzlich wurde die nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz berechnet. Im Falle, dass einer oder mehrere Strata keine Patienten bzw. Ereignisse aufweisen, können stratifizierte RR oder OR nicht berechnet werden. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz indiziert ein RR bzw. OR > 1 einen besseren Behandlungseffekt für die ALIS + MDR-Gruppe, < 1 für die MDR-Gruppe.

c: Der p-Wert wurde mit dem nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH)-Test berechnet.

d: Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet.

e: Als erregerefrei wurden nur Patienten gewertet, die Konverter bis Monat 6 waren (gemäß Bedingung in d) und ihre Behandlung für 12 weitere Monate nach Erreichen der ersten der 3 MAC-negativen Sputumkulturen der kulturellen Sputumkonversion bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen fortgesetzt haben. Patienten, die keine Konverter waren, oder Konverter, die ihre Behandlung vor den erforderlichen 12 Monaten nach Erreichen der Sputumkonversion abgesetzt oder einen positiven Erregernachweis nach Erreichen der kulturellen Konversion hatten, wurden als nicht erregerefrei gewertet.

f: Als dauerhaft erregerefrei wurden nur Patienten gewertet, die erregerefrei waren (gemäß der Bedingung in e) und bis zum Zeitpunkt 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung anhaltend MAC-negative Sputumkulturen hatten. Patienten, die keine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten (gemäß der Bedingung in d), oder nicht erregerefrei (gemäß der Bedingung in e) waren, wurden ebenfalls als nicht dauerhaft erregerefrei gewertet.

ITT: *Intent-to-treat*, ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: nicht-stratifizierte (absolute) Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: *Mycobacterium avium*-Komplex; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel

Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 des Endpunkts Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Zeitpunkt Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 <sup>a</sup>		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	31 (29,5 %)	5 (9,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	74 (70,5 %)	47 (90,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [4,17; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,58 [1,38; 9,25]	
p-Wert	0,0085	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	34 (28,6 %)	5 (8,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	85 (71,4 %)	55 (91,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,48 [1,74; 11,54]	
p-Wert	0,0019	
<b>Geschlecht</b>		
Männlich		
Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (17,0 %)	4 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	49 (83,1 %)	40 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,04 [0,62; 6,68]	
p-Wert	0,2397	
Weiblich		
Patienten mit Ereignis: n (%)	55 (33,3 %)	6 (8,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	110 (66,7 %)	62 (91,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [4,17; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,98 [2,13; 11,63]	
p-Wert	0,0002	
<b>Region</b>		
Nordamerika		
Patienten mit Ereignis: n (%)	32 (30,8 %)	6 (10,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	72 (69,2 %)	49 (89,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,33 [1,38; 8,02]	
p-Wert	0,0074	
Europa		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (18,8 %)	3 (10,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	39 (81,3 %)	25 (89,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,00 [0,52; 7,65]	
p-Wert	0,3095	
Asien exkl. Japan		
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (7,1 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	13 (92,9 %)	6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1184099269,95 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	

Japan		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (26,5 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	25 (73,5 %)	14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	8843,24 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
Ozeanien		
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (58,3 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	10 (41,7 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	2,07 [1,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	7,98 [1,02; 62,27]	
p-Wert	0,0475	
<p>a: Als maßgeblicher Zeitpunkt für das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion gilt der Zeitpunkt des ersten der 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen.</p> <p>Patienten, die bis Monat 4 noch keine MAC-negative Sputumkultur hatten, konnten die kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 nicht erreichen und wurden zensiert.</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 der <i>exact partial likelihood</i>-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.</p> <p>Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt; 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ITT: <i>Intent-to-treat</i>; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht); MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex</p>		

### ***Kaplan-Meier-Kurven***

Siehe Kaplan Meier-Kurven

**Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke****Ergebnistabellen**

Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bzw. Monat 8		
Zeitpunkt bzw. Merkmal Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Alter</b>		
<b>Baseline</b>		
< 65 Jahre		
n	104	52
Mittelwert (SD)	464,54 (1,45)	451,12 (0,00)
≥ 65 Jahre		
n	119	60
Mittelwert (SD)	388,93 (1,46)	394,67 (1,13)
<b>Monat 6</b>		
< 65 Jahre		
n	104	52
Mittelwert (SD)	467,80 (4,39)	468,64 (3,22)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	104	52
Mittelwert (SD)	3,25 (4,03)	17,53 (2,38)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,68 (14,41)	11,27 (16,76)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-11,94 (12,75)
[95 %-KI]		[-36,93; 13,04]
p-Wert		0,3503
≥ 65 Jahre		
n	119	60
Mittelwert (SD)	379,29 (6,71)	378,47 (3,34)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	119	60
Mittelwert (SD)	-9,64 (4,18)	-16,20 (7,26)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-7,87 (21,23)	-14,85 (21,51)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		6,98 (14,11)
[95 %-KI]		[-20,67; 34,64]
p-Wert		0,6213
<b>Monat 8</b>		
< 65 Jahre		
n	104	52
Mittelwert (SD)	473,74 (5,31)	463,71 (3,79)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	104	52
Mittelwert (SD)	9,20 (4,86)	12,60 (3,14)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	7,61 (15,90)	10,11 (17,94)

LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-2,51 (14,04) [-30,02; 25,00] 0,8585
<b>≥ 65 Jahre</b>		
n	119	60
Mittelwert (SD)	384,75 (7,61)	392,07 (4,10)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	119	60
Mittelwert (SD)	-4,18 (5,99)	-2,60 (2,30)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	5,52 (23,86)	7,33 (24,14)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-1,80 (15,64) [-32,45; 28,85] 0,9084
<b>Geschlecht</b>		
<b>Baseline</b>		
<b>Männlich</b>		
n	58	44
Mittelwert (SD)	412,43 (0,00)	432,98 (0,00)
<b>Weiblich</b>		
n	165	68
Mittelwert (SD)	428,33 (1,62)	413,04 (0,83)
<b>Monat 6</b>		
<b>Männlich</b>		
n	58	44
Mittelwert (SD)	405,09 (9,72)	432,96 (5,88)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	58	44
Mittelwert (SD)	-7,35 (6,38)	-0,02 (9,42)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-5,70 (18,19)	8,85 (19,08)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-14,55 (18,43) [-50,67; 21,57] 0,4316
<b>Weiblich</b>		
n	165	68
Mittelwert (SD)	426,01 (3,59)	412,17 (2,48)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	165	68
Mittelwert (SD)	-2,32 (2,98)	-0,88 (2,13)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-9,46 (21,08)	-12,19 (23,27)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		2,72 (11,75) [-20,31; 25,76] 0,8168
<b>Monat 8</b>		
<b>Männlich</b>		
n	58	44
Mittelwert (SD)	413,37 (10,14)	426,06 (5,24)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	58	44
Mittelwert (SD)	0,94 (7,08)	-6,92 (2,35)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	7,30 (20,65)	10,00 (21,97)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-2,71 (21,84) [-45,50; 40,09] 0,9016
<b>Weiblich</b>		
n	165	68
Mittelwert (SD)	430,78 (4,71)	424,86 (3,43)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	165	68
Mittelwert (SD)	2,45 (4,76)	11,82 (3,08)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	-7,23 (21,87)	-2,16 (23,82)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-5,07 (12,45) [-29,47; 19,33] 0,6843
<b>Region</b>		
<b>Baseline</b>		
<b>Nordamerika</b>		
n	104	55
Mittelwert (SD)	409,71 (1,21)	419,25 (0,91)
<b>Europa</b>		
n	47	28
Mittelwert (SD)	384,28 (3,60)	398,18 (0,00)
<b>Asien exkl. Japan</b>		
n	14	6
Mittelwert (SD)	500,07 (0,00)	389,83 (0,00)
<b>Japan</b>		
n	34	14
Mittelwert (SD)	488,00 (0,00)	487,86 (0,00)
<b>Ozeanien</b>		
n	24	9
Mittelwert (SD)	430,50 (0,00)	417,89 (0,00)
<b>Monat 6</b>		
<b>Nordamerika</b>		
n	104	55
Mittelwert (SD)	404,68 (6,39)	404,88 (3,74)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	104	55
Mittelwert (SD)	-5,03 (4,10)	-14,37 (6,75)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	-8,03 (33,16)	-15,12 (34,82)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		7,08 (15,86) [-24,00; 38,17] 0,6558
<b>Europa</b>		
n	47	28
Mittelwert (SD)	387,04 (7,07)	414,79 (4,90)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	47	28
Mittelwert (SD)	2,76 (7,04)	16,61 (3,33)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	-0,83 (17,06)	14,25 (16,27)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-15,08 (17,22) [-48,83; 18,67] 0,3843
<b>Asien exkl. Japan</b>		
n	14	6
Mittelwert (SD)	474,73 (12,27)	382,77 (22,46)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 6 n Mittelwert (SD) ANCOVA LS-Mittelwert (SE) LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	14 -25,34 (14,82) -23,06 (34,83)	6 -7,06 (18,81) -10,56 (41,45)
Japan n Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 6 n Mittelwert (SD) ANCOVA LS-Mittelwert (SE) LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	34 474,27 (5,57) -13,73 (5,11) -12,96 (37,32)	14 503,36 (0,00) 15,50 (0,00) 16,29 (42,18)
		-12,51 (39,08) [-89,11; 64,10] 0,7534
Ozeanien n Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 6 n Mittelwert (SD) ANCOVA LS-Mittelwert (SE) LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	24 447,42 (10,87) 16,92 (6,56) 24,39 (22,87)	9 427,89 (0,00) 10,00 (0,00) 18,41 (29,94)
		5,98 (24,39) [-41,83; 53,79] 0,8081
<b>Monat 8</b> Nordamerika n Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 8 n Mittelwert (SD) ANCOVA LS-Mittelwert (SE) LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	104 407,69 (6,84) -2,02 (5,41) 1,30 (36,78)	55 422,95 (3,82) 3,69 (2,47) 11,04 (38,77)
		-9,74 (17,39) [-43,82; 24,34] 0,5761
Europa n Mittelwert (SD) Veränderung von Baseline bis Monat 8 n Mittelwert (SD) ANCOVA LS-Mittelwert (SE) LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	47 398,34 (8,82) 14,06 (8,11) 14,57 (20,04)	28 407,71 (4,34) 9,53 (3,97) 9,98 (19,09)
		4,59 (21,22) [-37,01; 46,19] 0,8294
Asien exkl. Japan n	14 491,18 (16,24)	6 378,20 (25,73)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwert (SD)		
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	14	6
Mittelwert (SD)	-8,89 (15,46)	-11,64 (16,33)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-18,24 (43,16)	-23,34 (50,09)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		5,10 (48,78)
[95 %-KI]		[-90,51; 100,71]
p-Wert		0,9181
Japan		
n	34	14
Mittelwert (SD)	479,74 (6,98)	485,21 (0,00)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	34	14
Mittelwert (SD)	-8,26 (7,46)	-2,64 (0,00)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-9,77 (35,60)	-4,27 (40,25)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-5,50 (23,33)
[95 %-KI]		[-51,23; 40,23]
p-Wert		0,8147
Ozeanien		
n	24	9
Mittelwert (SD)	447,72 (13,24)	433,00 (13,87)
Veränderung von Baseline bis Monat 8		
n	24	9
Mittelwert (SD)	17,22 (8,48)	15,11 (13,54)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	24,27 (29,32)	22,00 (38,03)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		2,27 (28,80)
[95 %-KI]		[-54,18; 58,72]
p-Wert		0,9378
<p>Für Baseline entspricht n der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mindestens 1 Wert für einen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkt. Für Monat 6 bzw. Monat 8 entspricht n der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und einem Post-Baseline-Wert zu Monat 6 bzw. Monat 8.</p> <p>Fehlende Werte wurden unter der Annahme von <i>Missing-Not-At-Random</i> mit einem <i>Pattern-Mixture</i>-Modell multipel imputiert. Dabei wurde angenommen, dass fehlende Werte in der ALIS + MDR-Gruppe der Zielgrößenverteilung in der MDR-Gruppe folgen. Für einen in die ALIS + MDR-Gruppe randomisierten Patienten wurden Werte nicht imputiert, da dieser nach Maßgabe des Prüfarztes keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite hatte.</p> <p>ANCOVA enthielt Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als feste Effekte und 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate.</p> <p>Die erreichte Distanz wird in Metern angegeben.</p> <p>ITT: <i>Intent-to-treat</i>; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung; LS: <i>Least-Squares</i> (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall</p>		

Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der ALIS + MDR-Gruppe		
Zeitpunkt/Merkmal Analyse Parameter	Konverter (N = 65)	Nicht-Konverter (N = 159)

<b>Alter</b>		
<b>Baseline</b>		
< 65 Jahre		
n	30	72
Mittelwert (SD)	501,40 (90,58)	450,85 (121,49)
≥ 65 Jahre		
n	34	84
Mittelwert (SD)	416,47 (116,49)	380,73 (131,91)
<b>Monat 6</b>		
< 65 Jahre		
n	31	54
Mittelwert (SD)	524,06 (72,35)	471,83 (104,80)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	30	53
Mittelwert (SD)	22,53 (62,49)	-4,32 (53,33)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	13,40 (14,50)	-16,21 (11,65)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		29,61 (11,78)
[95 %-KI]		[6,53; 52,69]
p-Wert		0,0140
Hedges' g [95 %-KI]		0,52 [0,06; 0,97]
≥ 65 Jahre		
n	33	52
Mittelwert (SD)	428,88 (114,66)	361,92 (136,01)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	33	51
Mittelwert (SD)	5,48 (58,46)	-22,84 (79,99)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	14,76 (16,95)	-12,17 (15,08)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		26,93 (16,37)
[95 %-KI]		[-5,16; 59,02]
p-Wert		0,1039
<b>Geschlecht</b>		
<b>Baseline</b>		
Männlich		
n	10	48
Mittelwert (SD)	465,20 (92,63)	401,44 (156,58)
Weiblich		
n	54	108
Mittelwert (SD)	454,63 (116,76)	418,27 (119,23)
<b>Monat 6</b>		
Männlich		
n	10	28
Mittelwert (SD)	481,50 (70,96)	439,64 (115,81)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	10	28
Mittelwert (SD)	16,30 (87,76)	-13,18 (55,17)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	30,81 (26,42)	-1,45 (19,75)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		32,26 (23,93)
[95 %-KI]		[-14,63; 79,16]
p-Wert		0,1870

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Weiblich</b>		
n	54	78
Mittelwert (SD)	473,78 (113,00)	410,12 (137,96)
<b>Veränderung von Baseline bis Monat 6</b>		
n	53	76
Mittelwert (SD)	13,09 (55,08)	-13,49 (72,53)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	-6,76 (20,85)	-31,61 (18,95)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		24,86 (11,77) [1,78; 47,93]
p-Wert		0,0368
Hedges' g [95 %-KI]		0,37 [0,02; 0,73]
<b>Region</b>		
<b>Baseline</b>		
<b>Nordamerika</b>		
n	31	71
Mittelwert (SD)	453,26 (96,25)	390,83 (135,72)
<b>Europa</b>		
n	9	37
Mittelwert (SD)	369,67 (131,16)	394,38 (128,03)
<b>Asien exkl. Japan</b>		
n	1	13
Mittelwert (SD)	540,00 (n.a.)	497,00 (143,01)
<b>Japan</b>		
n	9	25
Mittelwert (SD)	525,11 (112,29)	474,64 (92,72)
<b>Ozeanien</b>		
n	14	10
Mittelwert (SD)	468,43 (112,57)	377,40 (107,77)
<b>Monat 6</b>		
<b>Nordamerika</b>		
n	31	48
Mittelwert (SD)	487,74 (71,03)	391,25 (147,15)
<b>Veränderung von Baseline bis Monat 6</b>		
n	30	47
Mittelwert (SD)	24,30 (60,69)	-18,17 (84,45)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	15,87 (17,94)	-27,56 (14,98)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		43,44 (18,35) [7,46; 79,41]
p-Wert		0,0207
Hedges' g [95 %-KI]		0,56 [0,10; 1,03]
<b>Europa</b>		
n	9	23
Mittelwert (SD)	363,33 (152,66)	412,35 (125,61)
<b>Veränderung von Baseline bis Monat 6</b>		
n	9	22
Mittelwert (SD)	-6,33 (86,15)	7,36 (47,87)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	-42,11 (31,07)	-11,06 (22,44)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		-31,05 (24,42) [-78,92; 16,83]
p-Wert		0,2154

Asien exkl. Japan		
n	1	8
Mittelwert (SD)	500,00 (n.a.)	503,13 (130,26)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	1	8
Mittelwert (SD)	-40,00 (n.a.)	-37,25 (43,56)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-56,99 (52,53)	-47,87 (23,12)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		-9,12 (49,02)
[95 %-KI]		[-105,19; 86,95]
p-Wert		0,8614
Japan		
n	9	20
Mittelwert (SD)	521,33 (87,65)	455,65 (104,82)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	9	20
Mittelwert (SD)	-3,78 (45,86)	-22,95 (56,76)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	7,78 (33,76)	-16,34 (28,43)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		24,12 (22,88)
[95 %-KI]		[-20,72; 68,96]
p-Wert		0,3018
Ozeanien		
n	14	7
Mittelwert (SD)	486,93 (119,01)	413,86 (72,66)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	14	7
Mittelwert (SD)	18,50 (49,01)	7,86 (31,42)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	34,08 (20,97)	10,03 (22,98)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		24,05 (23,60)
[95 %-KI]		[-22,21; 70,30]
p-Wert		0,3243
Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der MDR-Gruppe		
<b>Zeitpunkt/Merkmal Analyse Parameter</b>	<b>Konverter (N = 10)</b>	<b>Nicht-Konverter (N = 102)</b>
<b>Alter</b>		
<b>Baseline</b>		
< 65 Jahre		
n	5	47
Mittelwert (SD)	519,20 (52,95)	443,87 (122,65)
≥ 65 Jahre		
n	5	54
Mittelwert (SD)	362,80 (247,34)	396,22 (114,47)
<b>Monat 6</b>		
< 65 Jahre		
n	5	44
Mittelwert (SD)	542,00 (64,97)	467,55 (126,86)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	5	44
Mittelwert (SD)	22,80 (35,99)	17,98 (83,91)

ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	44,17 (39,93)	26,66 (21,23)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		17,51 (38,86) [-58,64; 93,67]
p-Wert		0,6544
≥ 65 Jahre		
n	4	51
Mittelwert (SD)	287,25 (41,74)	393,88 (124,80)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	4	50
Mittelwert (SD)	33,75 (55,23)	-14,80 (62,87)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	3,52 (39,65)	-33,06 (20,55)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		36,58 (35,90) [-33,78; 106,93]
p-Wert		0,3133
<b>Geschlecht</b>		
<b>Baseline</b>		
Männlich		
n	4	40
Mittelwert (SD)	483,75 (248,88)	427,90 (105,63)
Weiblich		
n	6	61
Mittelwert (SD)	412,50 (154,31)	412,16 (129,26)
<b>Monat 6</b>		
Männlich		
n	3	36
Mittelwert (SD)	438,00 (136,18)	455,03 (98,84)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	3	36
Mittelwert (SD)	59,67 (61,16)	6,72 (52,23)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	53,51 (35,79)	5,03 (18,97)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		48,48 (31,76) [-13,77; 110,73]
p-Wert		0,1365
Weiblich		
n	6	59
Mittelwert (SD)	424,17 (160,54)	411,51 (144,71)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	6	58
Mittelwert (SD)	11,67 (22,40)	-3,29 (86,24)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	26,33 (35,61)	14,19 (17,21)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		12,13 (35,57) [-57,57; 81,84]
p-Wert		0,7342
<b>Region</b>		
<b>Baseline</b>		
Nordamerika		
n	6	48
Mittelwert (SD)	432,50 (235,68)	416,54 (125,04)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Europa		
n	3	25
Mittelwert (SD)	425,00 (119,03)	394,96 (108,33)
Asien exkl. Japan		
n	0	6
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)	389,83 (126,24)
Japan		
n	0	14
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)	487,86 (111,34)
Ozeanien		
n	1	8
Mittelwert (SD)	540,00 (n.a.)	402,63 (118,32)
<b>Monat 6</b>		
Nordamerika		
n	5	46
Mittelwert (SD)	394,40 (170,49)	412,98 (141,36)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	5	45
Mittelwert (SD)	35,40 (54,60)	-12,22 (77,43)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	67,08 (45,35)	18,94 (28,73)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		48,13 (36,64) [-23,68; 119,94]
p-Wert		0,1956
Europa		
n	3	24
Mittelwert (SD)	449,00 (123,60)	418,08 (113,19)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	3	24
Mittelwert (SD)	24,00 (28,00)	14,17 (48,11)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	9,20 (30,18)	1,92 (15,48)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		7,29 (30,48) [-52,45; 67,03]
p-Wert		0,8133
Asien exkl. Japan		
n	0	3
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)	423,67 (101,42)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	0	3
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)	-15,33 (28,38)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		n.a. (n.a.) [n.a.; n.a.]
p-Wert		n.a.
Japan		
n	0	14
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)	503,36 (106,96)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	0	14
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)	15,50 (106,45)
ANCOVA		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LS-Mittelwert (SE)	n.a. (n.a.)	n.a. (n.a.)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		n.a. (n.a.) [n.a.; n.a.]
p-Wert		n.a.
<b>Ozeanien</b>		
n	1	8
Mittelwert (SD)	540,00 (n.a.)	413,88 (142,28)
<b>Veränderung von Baseline bis Monat 6</b>		
n	1	8
Mittelwert (SD)	0,00 (n.a.)	11,25 (74,70)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	13,59 (104,75)	23,90 (46,81)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		-10,31 (100,86) [-208,00; 187,38]
p-Wert		0,9226
<b>Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern in der Gesamtpopulation</b>		
<b>Zeitpunkt/Merkmal Analyse Parameter</b>	<b>Konverter (N = 75)</b>	<b>Nicht-Konverter (N = 261)</b>
<b>Alter</b>		
<b>Baseline</b>		
< 65 Jahre		
n	35	119
Mittelwert (SD)	503,94 (85,84)	448,09 (121,48)
≥ 65 Jahre		
n	39	138
Mittelwert (SD)	409,59 (136,21)	386,79 (125,18)
<b>Monat 6</b>		
< 65 Jahre		
n	36	98
Mittelwert (SD)	526,56 (70,78)	469,91 (114,63)
<b>Veränderung von Baseline bis Monat 6</b>		
n	35	97
Mittelwert (SD)	22,57 (59,02)	5,79 (69,42)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	20,68 (16,53)	-3,77 (13,24)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		24,46 (12,61) [-0,25; 49,16]
p-Wert		0,0546
≥ 65 Jahre		
n	37	103
Mittelwert (SD)	413,57 (117,56)	377,75 (130,92)
<b>Veränderung von Baseline bis Monat 6</b>		
n	37	101
Mittelwert (SD)	8,54 (58,07)	-18,86 (71,78)
<b>ANCOVA</b>		
LS-Mittelwert (SE)	0,52 (21,42)	-22,84 (18,88)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI]		23,37 (13,11) [-2,33; 49,07]
p-Wert		0,0771

<b>Geschlecht</b>		
<b>Baseline</b>		
Männlich		
n	14	88
Mittelwert (SD)	470,50 (142,51)	413,47 (135,73)
Weiblich		
n	60	169
Mittelwert (SD)	450,42 (120,11)	416,07 (122,60)
<b>Monat 6</b>		
Männlich		
n	13	64
Mittelwert (SD)	471,46 (85,03)	448,30 (106,00)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	13	64
Mittelwert (SD)	26,31 (82,23)	-1,98 (54,03)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	22,51 (19,86)	-3,60 (13,21)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		26,11 (18,12)
[95 %-KI]		[-9,40; 61,62]
p-Wert		0,1539
Weiblich		
n	60	137
Mittelwert (SD)	468,82 (117,81)	410,72 (140,38)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	59	134
Mittelwert (SD)	12,95 (52,57)	-9,07 (78,61)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-4,92 (22,24)	-26,81 (20,31)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		21,88 (11,16)
[95 %-KI]		[0,01; 43,76]
p-Wert		0,0514
<b>Region</b>		
<b>Baseline</b>		
Nordamerika		
n	37	119
Mittelwert (SD)	449,89 (124,48)	401,20 (131,59)
Europa		
n	12	62
Mittelwert (SD)	383,50 (125,35)	394,61 (119,54)
Asien exkl. Japan		
n	1	19
Mittelwert (SD)	540,00 (n.a.)	463,16 (143,81)
Japan		
n	9	39
Mittelwert (SD)	525,11 (112,29)	479,38 (98,55)
Ozeanien		
n	15	18
Mittelwert (SD)	473,20 (110,04)	388,61 (109,91)
<b>Monat 6</b>		
Nordamerika		
n	36	94
Mittelwert (SD)	474,78 (93,37)	401,88 (143,99)

Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	35	92
Mittelwert (SD)	25,89 (59,23)	-15,26 (80,70)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	20,91 (16,00)	-18,23 (12,27)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		39,15 (15,22)
[95 %-KI]		[9,31; 68,99]
p-Wert		0,0113
Hedges' g [95 %-KI]		0,52 [0,12; 0,91]
Europa		
n	12	47
Mittelwert (SD)	384,75 (145,70)	415,28 (118,15)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	12	46
Mittelwert (SD)	1,25 (75,69)	10,91 (47,58)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-12,55 (19,24)	1,53 (12,79)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		-14,08 (17,62)
[95 %-KI]		[-48,61; 20,46]
p-Wert		0,4279
Asien exkl. Japan		
n	1	11
Mittelwert (SD)	500,00 (n.a.)	481,45 (123,74)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	1	11
Mittelwert (SD)	-40,00 (n.a.)	-31,27 (39,93)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-59,06 (44,80)	-45,48 (19,68)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		-13,59 (40,68)
[95 %-KI]		[-93,33; 66,15]
p-Wert		0,7482
Japan		
n	9	34
Mittelwert (SD)	521,33 (87,65)	475,29 (106,78)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	9	34
Mittelwert (SD)	-3,78 (45,86)	-7,12 (81,78)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	2,31 (44,95)	-11,47 (37,64)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern		13,78 (28,24)
[95 %-KI]		[-41,58; 69,13]
p-Wert		0,6284
Ozeanien		
n	15	15
Mittelwert (SD)	490,47 (115,49)	413,87 (111,29)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	15	15
Mittelwert (SD)	17,27 (47,46)	9,67 (56,71)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	30,90 (23,66)	15,15 (23,54)

LS-Mittelwertsdifferenz (SE) zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern [95 %-KI] p-Wert	15,75 (21,73) [-26,83; 58,33] 0,4755
--	--

Als Konverter wurden Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet, d.h. Patienten konnten die erste der 3 MAC-negativen Sputumkulturen spätestens zu Monat 4 haben. Alle anderen Patienten wurden als Nicht-Konverter gewertet.

Für Baseline entspricht n der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mindestens 1 Wert für einen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkt, für Monat 6 der Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten für Monat 6. Für die Veränderung von Baseline bis Monat 6 entspricht n der Anzahl der Patienten, für die Daten sowohl zu Baseline als auch zu Monat 6 erhoben wurden. Für diese Analyse wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

ANCOVA mit Konverter-Status, den beiden Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) als feste Effekte und der 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate

ITT: *Intent-to-treat*; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung; LS: *Least-Squares* (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; MAC: *Mycobacterium avium*-Komplex

## Änderung des BMI

### Ergebnistabellen

Tabelle 4-99 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: ITT	
Veränderung des BMI von Baseline bis Monat 6		
Zeitpunkt/Merkmal Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 224)	MDR (N = 112)
<b>Alter</b>		
<b>Baseline</b>		
< 65 Jahre		
n	104	51
Mittelwert (SD)	20,88 (3,80)	20,98 (3,55)
≥ 65 Jahre		
n	119	60
Mittelwert (SD)	21,57 (3,99)	20,88 (3,96)
<b>Monat 6</b>		
< 65 Jahre		
n	104	51
Mittelwert (SD)	20,66 (3,92)	20,84 (3,60)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	104	51
Mittelwert (SD)	-0,23 (0,99)	-0,15 (0,76)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,14 (0,17)	-0,06 (0,19)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE) [95 %-KI] p-Wert		-0,08 (0,16) [-0,39; 0,23] 0,6216
≥ 65 Jahre		
n	119	60
Mittelwert (SD)	21,15 (3,97)	20,74 (3,91)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	119	60
Mittelwert (SD)	-0,43 (0,97)	-0,15 (0,97)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,23 (0,20)	0,01 (0,22)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-0,25 (0,15)
[95 %-KI]		[-0,55; 0,06]
p-Wert		0,1140
<b>Geschlecht</b>		
<b>Baseline</b>		
<b>Männlich</b>		
n	58	44
Mittelwert (SD)	22,00 (4,15)	21,26 (3,89)
<b>Weiblich</b>		
n	165	67
Mittelwert (SD)	20,99 (3,80)	20,71 (3,68)
<b>Monat 6</b>		
<b>Männlich</b>		
n	58	44
Mittelwert (SD)	21,35 (4,25)	21,10 (4,01)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	58	44
Mittelwert (SD)	-0,65 (1,43)	-0,16 (0,95)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,39 (0,22)	0,21 (0,26)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-0,60 (0,25)
[95 %-KI]		[-1,10; -0,10]
p-Wert		0,0199
Hedges' g [95 %-KI]		-0,48 [-0,88; -0,08]
<b>Weiblich</b>		
n	165	67
Mittelwert (SD)	20,77 (3,84)	20,57 (3,60)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	165	67
Mittelwert (SD)	-0,22 (0,74)	-0,14 (0,84)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,19 (0,21)	-0,14 (0,23)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-0,05 (0,11)
[95 %-KI]		[-0,27; 0,17]
p-Wert		0,6450
<b>Region</b>		
<b>Baseline</b>		
<b>Nordamerika</b>		
n	104	54
Mittelwert (SD)	22,02 (4,32)	21,56 (3,41)
<b>Europa</b>		
n	47	28
Mittelwert (SD)	20,73 (3,63)	21,65 (4,24)
<b>Asien exkl. Japan</b>		
n	14	6
Mittelwert (SD)	20,44 (2,23)	16,98 (2,90)
<b>Japan</b>		
n	34	14
Mittelwert (SD)	19,34 (2,51)	18,58 (2,87)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ozeanien		
n	24	9
Mittelwert (SD)	22,14 (4,02)	21,22 (3,44)
<b>Monat 6</b>		
Nordamerika		
n	104	54
Mittelwert (SD)	21,63 (4,48)	21,38 (3,54)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	104	54
Mittelwert (SD)	-0,39 (1,02)	-0,18 (1,02)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,19 (0,28)	0,06 (0,31)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-0,25 (0,17)
[95 %-KI]		[-0,60; 0,09]
p-Wert		0,1460
Europa		
n	47	28
Mittelwert (SD)	20,38 (3,53)	21,46 (4,17)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	47	28
Mittelwert (SD)	-0,35 (0,95)	-0,19 (0,67)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,34 (0,18)	-0,15 (0,19)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-0,19 (0,21)
[95 %-KI]		[-0,59; 0,22]
p-Wert		0,3719
Asien exkl. Japan		
n	14	6
Mittelwert (SD)	20,17 (2,85)	17,25 (3,23)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	14	6
Mittelwert (SD)	-0,28 (1,39)	0,27 (0,92)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	-0,46 (0,60)	0,71 (0,78)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		-1,17 (0,81)
[95 %-KI]		[-2,76; 0,42]
p-Wert		0,1701
Japan		
n	34	14
Mittelwert (SD)	19,20 (2,46)	18,47 (2,89)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	34	14
Mittelwert (SD)	-0,14 (0,63)	-0,11 (0,77)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	0,01 (0,34)	0,02 (0,39)
LS-Mittelwertsdifferenz (SE)		0,00 (0,22)
[95 %-KI]		[-0,43; 0,43]
p-Wert		0,9865
Ozeanien		
n	24	9
Mittelwert (SD)	21,79 (3,74)	21,03 (3,02)
Veränderung von Baseline bis Monat 6		
n	24	9
Mittelwert (SD)	-0,34 (1,02)	-0,19 (0,75)
ANCOVA		
LS-Mittelwert (SE)	0,27 (0,32)	0,43 (0,42)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LS-Mittelwertsdifferenz (SE)	-0,16 (0,33)
[95 %-KI]	[-0,80; 0,49]
p-Wert	0,6381

n gibt die Anzahl der Patienten mit erhobenen Daten zu Baseline wieder. Fehlende Werte für Monat 6 wurden mit LOCF imputiert. Für einen in die ALIS + MDR-Gruppe randomisierten Patienten wurden Werte nicht imputiert, da dieser nach Maßgabe des Prüfarztes keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite hatte.

ANCOVA mit Randomisierungsstrata (Raucher-Status bzw. MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) und Behandlung als feste Effekte und BMI zu Baseline als Kovariate.

BMI: Body-Mass-Index; ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung; LS: *Least-Squares* (Methode der kleinsten Quadrate); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

## Unerwünschte Ereignisse

### Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten

#### Ergebnistabellen

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Gesamtraten der UE, schwerer UE, SUE und UE, die zu Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Effektmodifikator/Merkmal Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 UE – Gesamtraten		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	102 (98,1 %)	48 (92,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	2 (1,9 %)	4 (7,7 %)
Median [95 %-KI]	4,00 [4,00; 7,00]	91,00 [57,00; 119,00]
HR [95 %-KI]	2,83 [1,96; 4,08]	
p-Wert	<0,0001	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	117 (98,3 %)	54 (90,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	2 (1,7 %)	6 (10,0 %)
Median [95 %-KI]	5,00 [4,00; 9,00]	53,00 [29,00; 64,00]
HR [95 %-KI]	2,61 [1,85; 3,68]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	55 (94,8 %)	42 (95,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	3 (5,2 %)	2 (4,6 %)
Median [95 %-KI]	6,50 [3,00; 22,00]	82,00 [53,00; 116,00]
HR [95 %-KI]	2,05 [1,34; 3,13]	
p-Wert	0,0009	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	164 (99,4 %)	60 (88,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	1 (0,6 %)	8 (11,8 %)
Median [95 %-KI]	5,00 [4,00; 6,00]	56,00 [30,00; 78,00]
HR [95 %-KI]	3,14 [2,28; 4,31]	
p-Wert	<0,0001	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	103 (99,0 %)	50 (90,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	1 (1,0 %)	5 (9,1 %)
Median [95 %-KI]	4,00 [3,00; 6,00]	61,00 [41,00; 112,00]
HR [95 %-KI]	3,09 [2,14; 4,46]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	46 (97,9 %)	24 (85,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	1 (2,1 %)	4 (14,3 %)
Median [95 %-KI]	8,00 [4,00; 15,00]	52,00 [24,00; 138,00]
HR [95 %-KI]	2,80 [1,64; 4,80]	
p-Wert	0,0002	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (100,0 %)	5 (83,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)
Median [95 %-KI]	5,50 [4,00; 63,00]	113,00 [111,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,07 [0,04; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	32 (94,1 %)	14 (100,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Median [95 %-KI]	8,00 [5,00; 17,00]	65,50 [25,00; 118,00]
HR [95 %-KI]	0,34 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	24 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Median [95 %-KI]	3,00 [2,00; 9,00]	30,00 [21,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,92 [1,56; 9,84]	
p-Wert	0,0036	
<b>Patienten mit mindestens 1 schweren UE (CTCAE Grad 3-4) – Gesamtraten</b>		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	17 (16,4 %)	5 (9,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	87 (83,7 %)	47 (90,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,78 [0,65; 4,86]	
p-Wert	0,2639	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	27 (22,7 %)	8 (13,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	92 (77,3 %)	52 (86,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	389,00 [328,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,87 [0,84; 4,15]	
p-Wert	0,1249	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (22,4 %)	6 (13,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	45 (77,6 %)	38 (86,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	389,00 [389,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,94 [0,72; 5,22]	
p-Wert	0,1889	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	31 (18,8 %)	7 (10,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	134 (81,2 %)	61 (89,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	328,00 [328,00; n.a.]

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median [95 %-KI]		
HR [95 %-KI]		2,02 [0,88; 4,62]
p-Wert		0,0949
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	19 (18,3 %)	6 (10,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	85 (81,7 %)	49 (89,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	328,00 [328,00; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,93 [0,76; 4,89]
p-Wert		0,1653
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (17,0 %)	4 (14,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	39 (83,0 %)	24 (85,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [426,00; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,52 [0,45; 5,16]
p-Wert		0,5031
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (21,4 %)	1 (16,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	11 (78,6 %)	5 (83,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		263231677,78 [0,00; n.a.]
p-Wert		n.a.
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (23,5 %)	1 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	26 (76,5 %)	13 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [328,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,07 [n.a.; n.a.]
p-Wert		n.a.
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (25,0 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	18 (75,0 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,26 [0,26; 19,49]
p-Wert		0,4579
<b>Patienten mit mindestens 1 SUE – Gesamtraten</b>		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	20 (19,2 %)	8 (15,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	84 (80,8 %)	44 (84,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,29 [0,56; 2,97]
p-Wert		0,5484
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	25 (21,0 %)	15 (25,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	94 (79,0 %)	45 (75,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	337,00 [300,00; n.a.]
HR [95 %-KI]		0,79 [0,41; 1,53]
p-Wert		0,4941
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	18 (31,0 %)	11 (25,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	40 (69,0 %)	33 (75,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	389,00 [300,00; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,56 [0,73; 3,36]
p-Wert		0,2533

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Weiblich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	27 (16,4 %)	12 (17,7 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	138 (83,6 %)	56 (82,4 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	337,00 [337,00; n.a.]	
HR [95 %-KI]	0,82 [0,41; 1,67]		
p-Wert	0,5873		
<b>Region</b>			
<b>Nordamerika</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (14,4 %)	11 (20,0 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	89 (85,6 %)	44 (80,0 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	337,00 [300,00; n.a.]	
HR [95 %-KI]	0,70 [0,32; 1,57]		
p-Wert	0,3905		
<b>Europa</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	12 (25,5 %)	8 (28,6 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	35 (74,5 %)	20 (71,4 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	341,00 [341,00; n.a.]	
HR [95 %-KI]	1,21 [0,48; 3,07]		
p-Wert	0,6910		
<b>Asien exkl. Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (21,4 %)	2 (33,3 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	11 (78,6 %)	4 (66,7 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [141,00; n.a.]	
HR [95 %-KI]	224372218,18 [0,00; n.a.]		
p-Wert	n.a.		
<b>Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (32,4 %)	1 (7,1 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	23 (67,7 %)	13 (92,9 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [328,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	
HR [95 %-KI]	1,05 [n.a.; n.a.]		
p-Wert	n.a.		
<b>Ozeanien</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (16,7 %)	1 (11,1 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	20 (83,3 %)	8 (88,9 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	
HR [95 %-KI]	1,28 [0,13; 12,30]		
p-Wert	0,8315		
<b>Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte<sup>a</sup> – Gesamtraten</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	16 (15,4 %)	1 (1,9 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	88 (84,6 %)	51 (98,1 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	
HR [95 %-KI]	9,59 [1,27; 72,41]		
p-Wert	0,0284		
<b>≥ 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	31 (26,1 %)	1 (1,7 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	88 (74,0 %)	59 (98,3 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	
HR [95 %-KI]	17,75 [2,41; 130,46]		
p-Wert	0,0047		
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	16 (27,6 %)	1 (2,3 %)	
Zensierte Patienten: n (%)	42 (72,4 %)	43 (97,7 %)	
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HR [95 %-KI] p-Wert	13,55 [1,78; 103,28] 0,0119	
Weiblich	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	31 (18,8 %) 134 (81,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (1,5 %) 67 (98,5 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,30 [1,81; 97,95] 0,0111	
<b>Region</b>			
Nordamerika	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	22 (21,2 %) 82 (78,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 55 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	412989936,35 [0,00; n.a.] 0,9972	
Europa	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	17 (36,2 %) 30 (63,8 %) n.a. [204,00; n.a.]	1 (3,6 %) 27 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,01 [1,85; 106,23] 0,0106	
Asien exkl. Japan	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	3 (21,4 %) 11 (78,6 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (16,7 %) 5 (83,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	258371771,39 [0,00; n.a.] n.a.	
Japan	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	5 (14,7 %) 29 (85,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 14 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13752,95 [n.a.; n.a.] n.a.	
Ozeanien	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	0 (0,0 %) 24 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 9 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	

N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).

Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe (Safety-Population).

Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.

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 der *exact partial likelihood*-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.

Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von < 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.

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: *Multi-drug regimen*; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

### Kaplan-Meier-Kurven

Siehe Kaplan Meier-Kurven



**Auswertungen nach SOC und PT****Ergebnistabellen**

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der UE nach SOC/PT für UE mit statistisch signifikantem Ergebnis auf der Gesamtpopulation, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 UE – Darstellung nach SOC/PT für UE mit statistisch signifikantem Ergebnis auf der Gesamtpopulation, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	92 (88,5 %)	27 (51,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (11,5 %)	25 (48,1 %)
Median [95 %-KI]	6,00 [4,00; 16,00]	208,00 [154,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,13 [2,64; 6,45]	
p-Wert	<0,0001	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	103 (86,6 %)	30 (50,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	16 (13,5 %)	30 (50,0 %)
Median [95 %-KI]	8,00 [5,00; 13,00]	232,00 [154,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,23 [2,76; 6,46]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	46 (79,3 %)	23 (52,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (20,7 %)	21 (47,7 %)
Median [95 %-KI]	35,00 [4,00; 82,00]	232,00 [182,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,07 [1,82; 5,18]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	149 (90,3 %)	34 (50,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	16 (9,7 %)	34 (50,0 %)
Median [95 %-KI]	6,00 [5,00; 9,00]	228,00 [140,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,64 [3,15; 6,84]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	91 (87,5 %)	27 (49,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	13 (12,5 %)	28 (50,9 %)
Median [95 %-KI]	5,00 [4,00; 10,00]	246,00 [182,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,55 [2,90; 7,13]	
p-Wert	<0,0001	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Europa</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	40 (85,1 %) 7 (14,9 %) 14,00 [6,00; 46,00]	16 (57,1 %) 12 (42,9 %) 194,00 [148,00; n.a.] 3,40 [1,83; 6,29] 0,0001
<b>Asien exkl. Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	12 (85,7 %) 2 (14,3 %) 13,50 [5,00; n.a.]	4 (66,7 %) 2 (33,3 %) 154,00 [121,00; n.a.] 0,09 [0,01; n.a.] n.a.
<b>Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	30 (88,2 %) 4 (11,8 %) 9,00 [6,00; 22,00]	5 (35,7 %) 9 (64,3 %) n.a. [114,00; n.a.] 0,50 [n.a.; n.a.] n.a.
<b>Ozeanien</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	22 (91,7 %) 2 (8,3 %) 3,50 [3,00; 40,00]	5 (55,6 %) 4 (44,4 %) 64,00 [30,00; n.a.] 4,55 [1,64; 12,66] 0,0037
<b>Dysphonie</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	49 (47,1 %) 55 (52,9 %) 294,00 [51,00; n.a.]	1 (1,9 %) 51 (98,1 %) n.a. [n.a.; n.a.] 36,94 [5,08; 268,48] 0,0004
<b>≥ 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	55 (46,2 %) 64 (53,8 %) n.a. [57,00; n.a.]	1 (1,7 %) 59 (98,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] 42,35 [5,85; 306,81] 0,0002
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	8 (13,8 %) 50 (86,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 44 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.] 542557239,29 [0,00; n.a.] 0,9982
<b>Weiblich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	96 (58,2 %) 69 (41,8 %) 46,00 [11,00; 186,00]	2 (2,9 %) 66 (97,1 %) n.a. [n.a.; n.a.] 33,16 [8,15; 134,87] <0,0001
<b>Region</b>			
<b>Nordamerika</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	49 (47,1 %) 55 (52,9 %) 294,00 [20,00; n.a.]	0 (0,0 %) 55 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HR [95 %-KI] p-Wert	1497564881,53 [0,00; n.a.] 0,9972	
<b>Europa</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	14 (29,8 %) 33 (70,2 %) n.a. [n.a.; n.a.] 10,74 [1,40; 82,10] 0,0222	1 (3,6 %) 27 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Asien exkl. Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	6 (42,9 %) 8 (57,1 %) n.a. [5,00; n.a.] 3537001345,04 [0,00; n.a.] n.a.	0 (0,0 %) 6 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	20 (58,8 %) 14 (41,2 %) 34,00 [11,00; n.a.] 5888,58 [n.a.; n.a.] n.a.	0 (0,0 %) 14 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Ozeanien</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	15 (62,5 %) 9 (37,5 %) 62,50 [8,00; n.a.] 9,92 [1,29; 76,36] 0,0275	1 (11,1 %) 8 (88,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Husten</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	41 (39,4 %) 63 (60,6 %) n.a. [n.a.; n.a.] 7,17 [2,55; 20,13] 0,0002	4 (7,7 %) 48 (92,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>≥ 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	44 (37,0 %) 75 (63,0 %) n.a. [347,00; n.a.] 2,25 [1,20; 4,22] 0,0115	13 (21,7 %) 47 (78,3 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	18 (31,0 %) 40 (69,0 %) n.a. [n.a.; n.a.] 4,82 [1,61; 14,41] 0,0049	4 (9,1 %) 40 (90,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Weiblich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	67 (40,6 %) 98 (59,4 %) n.a. [347,00; n.a.] 2,69 [1,47; 4,91] 0,0013	13 (19,1 %) 55 (80,9 %) n.a. [n.a.; n.a.] n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Region</b>			

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Nordamerika</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	44 (42,3 %)		8 (14,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	60 (57,7 %)		47 (85,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [184,00; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		4,24 [1,98; 9,07]	
p-Wert		0,0002	
<b>Europa</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	19 (40,4 %)		7 (25,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	28 (59,6 %)		21 (75,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [86,00; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,43 [0,98; 6,03]	
p-Wert		0,0557	
<b>Asien exkl. Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (21,4 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	11 (78,6 %)		6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		0,00 [0,00; n.a.]	
p-Wert		n.a.	
<b>Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (26,5 %)		1 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	25 (73,5 %)		13 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,06 [n.a.; n.a.]	
p-Wert		n.a.	
<b>Ozeanien</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (41,7 %)		1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	14 (58,3 %)		8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [29,00; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		4,84 [0,59; 39,48]	
p-Wert		0,1405	
<b>Dyspnoe</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (14,4 %)		6 (11,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	89 (85,6 %)		46 (88,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,44 [0,56; 3,74]	
p-Wert		0,4482	
<b>≥ 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	33 (27,7 %)		4 (6,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	86 (72,3 %)		56 (93,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		5,08 [1,79; 14,47]	
p-Wert		0,0023	
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (19,0 %)		4 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	47 (81,0 %)		40 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,43 [0,76; 7,77]	
p-Wert		0,1346	
<b>Weiblich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	37 (22,4 %)		6 (8,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	128 (77,6 %)		62 (91,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HR [95 %-KI] p-Wert	2,82 [1,18; 6,76] 0,0197	
<b>Region</b>			
<b>Nordamerika</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	28 (26,9 %)	4 (7,3 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	76 (73,1 %)	51 (92,7 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,31 [1,50; 12,37] 0,0066	
<b>Europa</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (27,7 %)	5 (17,9 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	34 (72,3 %)	23 (82,1 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,81 [0,64; 5,15] 0,2628	
<b>Asien exkl. Japan</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	12 (85,7 %)	6 (100,0 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1143925277,81 [0,00; n.a.] n.a.	
<b>Japan</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	33 (97,1 %)	14 (100,0 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	27901,57 [n.a.; n.a.] n.a.	
<b>Ozeanien</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (16,7 %)	1 (11,1 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	20 (83,3 %)	8 (88,9 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [0,21; 16,87] 0,5736	
<b>Schmerzen im Oropharynx</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (12,5 %)	1 (1,9 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	91 (87,5 %)	51 (98,1 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,09 [0,92; 54,36] 0,0596	
<b>≥ 65 Jahre</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (9,2 %)	1 (1,7 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	108 (90,8 %)	59 (98,3 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,60 [0,85; 51,25] 0,0711	
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (6,9 %)	1 (2,3 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	54 (93,1 %)	43 (97,7 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,25 [0,47; 38,35] 0,1976	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Weiblich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	20 (12,1 %)		1 (1,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	145 (87,9 %)		67 (98,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		9,77 [1,31; 72,95]	
p-Wert		0,0263	
<b>Region</b>			
<b>Nordamerika</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (14,4 %)		1 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	89 (85,6 %)		54 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		9,94 [1,31; 75,60]	
p-Wert		0,0266	
<b>Europa</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (8,5 %)		1 (3,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	43 (91,5 %)		27 (96,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,51 [0,28; 22,67]	
p-Wert		0,4126	
<b>Asien exkl. Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (7,1 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	13 (92,9 %)		6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1104762284,41 [0,00; n.a.]	
p-Wert		n.a.	
<b>Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (5,9 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	32 (94,1 %)		14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		19660,12 [n.a.; n.a.]	
p-Wert		n.a.	
<b>Ozeanien</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (8,3 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	22 (91,7 %)		9 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1007830676,88 [0,00; n.a.]	
p-Wert		0,9995	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	41 (39,4 %)		10 (19,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	63 (60,6 %)		42 (80,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [338,00; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,53 [1,26; 5,11]	
p-Wert		0,0093	
<b>≥ 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	49 (41,2 %)		15 (25,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	70 (58,8 %)		45 (75,0 %)
Median [95 %-KI]	440,00 [189,00; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,02 [1,12; 3,62]	
p-Wert		0,0188	
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	22 (37,9 %)		9 (20,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	36 (62,1 %)		35 (79,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [205,00; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HR [95 %-KI] p-Wert	2,11 [0,96; 4,66] 0,0644	
<b>Weiblich</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	68 (41,2 %)	16 (23,5 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	97 (58,8 %)	52 (76,5 %)
	Median [95 %-KI]	440,00 [273,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,02 [1,16; 3,50] 0,0130	
<b>Region</b>			
<b>Nordamerika</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	41 (39,4 %)	12 (21,8 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	63 (60,6 %)	43 (78,2 %)
	Median [95 %-KI]	440,00 [237,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,05 [1,06; 3,97] 0,0318	
<b>Europa</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	26 (55,3 %)	6 (21,4 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	21 (44,7 %)	22 (78,6 %)
	Median [95 %-KI]	115,00 [38,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,40 [1,39; 8,33] 0,0075	
<b>Asien exkl. Japan</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (28,6 %)	1 (16,7 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	10 (71,4 %)	5 (83,3 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	102528028,14 [0,00; n.a.] n.a.	
<b>Japan</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (29,4 %)	5 (35,7 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	24 (70,6 %)	9 (64,3 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [203,00; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [n.a.; n.a.] n.a.	
<b>Ozeanien</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (37,5 %)	1 (11,1 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	15 (62,5 %)	8 (88,9 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [273,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,27 [0,40; 26,86] 0,2708	
<b>Diarrhoe</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (9,6 %)	3 (5,8 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	94 (90,4 %)	49 (94,2 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,73 [0,47; 6,37] 0,4068	
<b>≥ 65 Jahre</b>			
	Patienten mit Ereignis: n (%)	19 (16,0 %)	2 (3,3 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	100 (84,0 %)	58 (96,7 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,86 [1,12; 21,09] 0,0347	
<b>Geschlecht</b>			

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Männlich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (10,3 %)		2 (4,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	52 (89,7 %)		42 (95,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,46 [0,28; 7,77]	
p-Wert		0,6549	
<b>Weiblich</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	23 (13,9 %)		3 (4,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	142 (86,1 %)		65 (95,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,96 [0,87; 10,05]	
p-Wert		0,0812	
<b>Region</b>			
<b>Nordamerika</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (13,5 %)		3 (5,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	90 (86,5 %)		52 (94,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,59 [0,73; 9,17]	
p-Wert		0,1405	
<b>Europa</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (17,0 %)		2 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	39 (83,0 %)		26 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		2,47 [0,52; 11,76]	
p-Wert		0,2564	
<b>Asien exkl. Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (7,1 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	13 (92,9 %)		6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1,19 [0,00; n.a.]	
p-Wert		n.a.	
<b>Japan</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (8,8 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	31 (91,2 %)		14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		15905,72 [n.a.; n.a.]	
p-Wert		n.a.	
<b>Ozeanien</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (12,5 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	21 (87,5 %)		9 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		353235395,45 [0,00; n.a.]	
p-Wert		0,9990	
<b>Übelkeit</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (10,6 %)		2 (3,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	93 (89,4 %)		50 (96,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		3,26 [0,72; 14,74]	
p-Wert		0,1241	
<b>≥ 65 Jahre</b>			
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (11,8 %)		2 (3,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	105 (88,2 %)		58 (96,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert		4,03 [0,91; 17,79] 0,0661	
<b>Geschlecht</b>			
Männlich			
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (13,8 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	50 (86,2 %)		44 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		537571385,58 [0,00; n.a.] 0,9983	
Weiblich			
Patienten mit Ereignis: n (%)	17 (10,3 %)		4 (5,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	148 (89,7 %)		64 (94,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		2,06 [0,69; 6,14] 0,1929	
<b>Region</b>			
Nordamerika			
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (8,7 %)		1 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	95 (91,4 %)		54 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		5,10 [0,64; 40,81] 0,1243	
Europa			
Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (21,3 %)		1 (3,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	37 (78,7 %)		27 (96,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		7,13 [0,91; 55,91] 0,0616	
Asien exkl. Japan			
Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	14 (100,0 %)		6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	
Japan			
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (8,8 %)		1 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	31 (91,2 %)		13 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		1,15 [n.a.; n.a.] n.a.	
Ozeanien			
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (12,5 %)		1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	21 (87,5 %)		8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		1,39 [0,14; 13,44] 0,7765	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre			
Patienten mit Ereignis: n (%)	36 (34,6 %)		4 (7,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	68 (65,4 %)		48 (92,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]		n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert		5,47 [1,94; 15,43] 0,0013	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	41 (34,5 %)	14 (23,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	78 (65,6 %)	46 (76,7 %)
Median [95 %-KI]	477,00 [477,00; n.a.]	337,00 [337,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,81 [0,97; 3,34]	
p-Wert	0,0605	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	19 (32,8 %)	6 (13,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	39 (67,2 %)	38 (86,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,40 [1,34; 8,63]	
p-Wert	0,0099	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	58 (35,2 %)	12 (17,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	107 (64,9 %)	56 (82,4 %)
Median [95 %-KI]	477,00 [477,00; n.a.]	337,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,44 [1,30; 4,59]	
p-Wert	0,0055	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	43 (41,4 %)	11 (20,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	61 (58,7 %)	44 (80,0 %)
Median [95 %-KI]	477,00 [307,00; n.a.]	337,00 [337,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,62 [1,33; 5,14]	
p-Wert	0,0051	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	22 (46,8 %)	6 (21,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	25 (53,2 %)	22 (78,6 %)
Median [95 %-KI]	241,00 [136,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,21 [1,29; 8,00]	
p-Wert	0,0124	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (7,1 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	13 (92,9 %)	6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1104762284,41 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (23,5 %)	1 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	26 (76,5 %)	13 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,06 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	21 (87,5 %)	9 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	360229513,95 [0,00; n.a.]	
p-Wert	0,9990	
<b>Ermüdung</b>		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (13,5 %)	3 (5,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	90 (86,5 %)	49 (94,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	378,00 [378,00; n.a.]

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HR [95 %-KI] p-Wert	2,59 [0,74; 9,09] 0,1370	
≥ 65 Jahre	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	22 (18,5 %) 97 (81,5 %) n.a. [n.a.; n.a.]	5 (8,3 %) 55 (91,7 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,55 [0,96; 6,78] 0,0613	
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	6 (10,3 %) 52 (89,7 %) n.a. [n.a.; n.a.]	5 (11,4 %) 39 (88,6 %) n.a. [378,00; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,37; 4,01] 0,7492	
Weiblich	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	30 (18,2 %) 135 (81,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	3 (4,4 %) 65 (95,6 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,62 [1,40; 15,20] 0,0119	
<b>Region</b>			
Nordamerika	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	23 (22,1 %) 81 (77,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	7 (12,7 %) 48 (87,3 %) n.a. [378,00; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,14 [0,91; 5,03] 0,0813	
Europa	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	9 (19,2 %) 38 (80,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (3,6 %) 27 (96,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,99 [0,76; 47,47] 0,0900	
Asien exkl. Japan	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	0 (0,0 %) 14 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 6 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	
Japan	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	1 (2,9 %) 33 (97,1 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 14 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	27132,15 [n.a.; n.a.] n.a.	
Ozeanien	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	3 (12,5 %) 21 (87,5 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 9 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	360229513,95 [0,00; n.a.] 0,9990	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
<b>Alter</b>			

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	26 (25,0 %)	9 (17,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	78 (75,0 %)	43 (82,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,70 [0,79; 3,65]	
p-Wert	0,1717	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	27 (22,7 %)	8 (13,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	92 (77,3 %)	52 (86,7 %)
Median [95 %-KI]	477,00 [477,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,14 [0,96; 4,77]	
p-Wert	0,0625	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (15,5 %)	8 (18,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	49 (84,5 %)	36 (81,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [477,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,95 [0,35; 2,60]	
p-Wert	0,9216	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	44 (26,7 %)	9 (13,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	121 (73,3 %)	59 (86,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,42 [1,17; 5,00]	
p-Wert	0,0170	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	30 (28,9 %)	11 (20,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	74 (71,2 %)	44 (80,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [477,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,76 [0,87; 3,54]	
p-Wert	0,1130	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (21,3 %)	3 (10,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	37 (78,7 %)	25 (89,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,64 [0,71; 9,79]	
p-Wert	0,1453	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (85,7 %)	6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1113669602,75 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (17,7 %)	2 (14,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	28 (82,4 %)	12 (85,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,82 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (20,8 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	19 (79,2 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [405,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,46 [0,15; 14,04]	
p-Wert	0,7449	

Erkrankungen des Nervensystems		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	26 (25,0 %)	6 (11,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	78 (75,0 %)	46 (88,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,62 [1,07; 6,41]	
p-Wert	0,0347	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	27 (22,7 %)	7 (11,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	92 (77,3 %)	53 (88,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [473,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,19 [0,94; 5,08]	
p-Wert	0,0692	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (24,1 %)	7 (15,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	44 (75,9 %)	37 (84,1 %)
Median [95 %-KI]	473,00 [348,00; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,70 [0,67; 4,33]	
p-Wert	0,2637	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	39 (23,6 %)	6 (8,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	126 (76,4 %)	62 (91,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,19 [1,34; 7,58]	
p-Wert	0,0086	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	25 (24,0 %)	6 (10,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	79 (76,0 %)	49 (89,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [473,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,77 [1,12; 6,80]	
p-Wert	0,0267	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (27,7 %)	5 (17,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	34 (72,3 %)	23 (82,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [426,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,77 [0,62; 5,04]	
p-Wert	0,2830	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (7,1 %)	1 (16,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	13 (92,9 %)	5 (83,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	186313177,94 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	32 (94,1 %)	14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	19660,12 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	12 (50,0 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (50,0 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	348,00 [180,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI]	5,15 [0,65; 40,48]	
p-Wert	0,1194	
<b>Untersuchungen</b>		
Gewicht erniedrigt		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (5,8 %)	2 (3,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	98 (94,2 %)	50 (96,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,78 [0,35; 8,88]	
p-Wert	0,4848	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	12 (10,1 %)	1 (1,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	107 (89,9 %)	59 (98,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	7,25 [0,94; 56,11]	
p-Wert	0,0578	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (15,5 %)	2 (4,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	49 (84,5 %)	42 (95,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,38 [0,93; 20,62]	
p-Wert	0,0619	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (5,5 %)	1 (1,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	156 (94,6 %)	67 (98,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,09 [0,51; 32,69]	
p-Wert	0,1838	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		
Tinnitus		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (10,6 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	93 (89,4 %)	52 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	358715064,17 [0,00; n.a.]	
p-Wert	0,9980	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (5,9 %)	1 (1,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	112 (94,1 %)	59 (98,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,28 [0,53; 34,92]	
p-Wert	0,1743	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (8,6 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	53 (91,4 %)	44 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2120445824,99 [0,00; n.a.]	
p-Wert	0,9991	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (7,9 %)	1 (1,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	152 (92,1 %)	67 (98,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median [95 %-KI]		
HR [95 %-KI]		6,15 [0,80; 47,08]
p-Wert		0,0803
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (10,6 %)	1 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	93 (89,4 %)	54 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		6,76 [0,87; 52,69]
p-Wert		0,0681
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	45 (95,7 %)	28 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		942502519,60 [0,00; n.a.]
p-Wert		0,9994
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (85,7 %)	6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1156087086,72 [0,00; n.a.]
p-Wert		n.a.
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	33 (97,1 %)	14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		27901,57 [n.a.; n.a.]
p-Wert		n.a.
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (8,3 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	22 (91,7 %)	9 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]		1006293470,69 [0,00; n.a.]
p-Wert		0,9995
<p>a: Entspricht UE, die bei mindestens 10 Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind und ein statistisch signifikantes Ergebnis auf der Gesamtpopulation aufweisen. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden einmal gezählt.</p> <p>Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1</p> <p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).</p> <p>Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe (Safety-Population).</p> <p>Es werden jeweils UE ausgewertet, die ab der ersten Studienvsiste bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung 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 der <i>exact partial likelihood</i>-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.</p> <p>Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt;1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: <i>System Organ Class</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>		

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der schweren UE nach SOC/PT für UE mit statistisch signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation, die bei

mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Analyse Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 schweren (CTCAE Grad 3-4) UE – Darstellung nach SOC/PT für UE mit statistisch signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind <sup>a</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (7,7 %)	3 (5,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	96 (92,3 %)	49 (94,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,35 [0,35; 5,19]	
p-Wert	0,6663	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	22 (18,5 %)	4 (6,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	97 (81,5 %)	56 (93,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [389,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,22 [1,11; 9,40]	
p-Wert	0,0321	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (15,5 %)	4 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	49 (84,5 %)	40 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [389,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,03 [0,61; 6,67]	
p-Wert	0,2461	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	21 (12,7 %)	3 (4,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	144 (87,3 %)	65 (95,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,30 [0,98; 11,08]	
p-Wert	0,0531	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	12 (11,5 %)	2 (3,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	92 (88,5 %)	53 (96,4 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [389,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,60 [0,80; 16,22]	
p-Wert	0,0948	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (14,9 %)	2 (7,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	40 (85,1 %)	26 (92,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [426,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,51 [0,51; 12,38]	
p-Wert	0,2591	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (14,3 %)	1 (16,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (85,7 %)	5 (83,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	225692042,71 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Japan	Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (14,7 %)	1 (7,1 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	29 (85,3 %)	13 (92,9 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI]	1,10 [n.a.; n.a.]	
	p-Wert	n.a.	
Ozeanien	Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (16,7 %)	1 (11,1 %)
	Zensierte Patienten: n (%)	20 (83,3 %)	8 (88,9 %)
	Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI]	1,30 [0,14; 12,51]	
	p-Wert	0,8202	

a: Entspricht UE, die bei mindestens 10 Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. mindestens 6 Patienten in der MDR-Gruppe aufgetreten sind und deren Ergebnis auf der Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden pro Hierarchie-Ebene einmal gezählt.  
Die Kodierung nach MedDRA erfolgte mit der MedDRA Version 17.1  
N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).  
Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe (Safety-Population).  
Es werden jeweils SUE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.  
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 der *exact partial likelihood*-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.  
Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von <1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.

ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)

Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Raten der SUE nach SOC/PT für SUE mit signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
SOC PT Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
Patienten mit mindestens 1 SUE – Darstellung nach SOC/PT für SUE mit signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind <sup>a</sup>		
Die Auswahlkriterien wurden für kein SUE erfüllt		

a: Entspricht UE, die bei mindestens 10 Patienten in der ALIS + MDR-Gruppe bzw. mindestens 6 Patienten in der MDR-Gruppe aufgetreten sind und deren Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Patienten, bei denen mehr als 1 UE des jeweiligen SOC bzw. PT aufgetreten ist, werden pro Hierarchie-Ebene einmal gezählt.  
N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).  
Es werden jeweils SUE ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.  
ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: *Multi-drug regimen*; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*;

***Kaplan-Meier-Kurven***

Siehe Kaplan Meier-Kurven

**UE von besonderem Interesse****Ergebnistabellen**

Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Gesamtraten der UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Effektmodifikator/Merkmal Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
<b>Patienten mit mindestens 1 UESI</b>		
Bronchospasmus		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	22 (21,2 %)	8 (15,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	82 (78,9 %)	44 (84,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	388,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,56 [0,69; 3,54]	
p-Wert	0,2839	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	43 (36,1 %)	5 (8,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	76 (63,9 %)	55 (91,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [306,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	5,74 [2,25; 14,63]	
p-Wert	0,0003	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	17 (29,3 %)	7 (15,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	41 (70,7 %)	37 (84,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	388,00 [388,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,06 [0,84; 5,06]	
p-Wert	0,1164	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	48 (29,1 %)	6 (8,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	117 (70,9 %)	62 (91,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,02 [1,71; 9,48]	
p-Wert	0,0015	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	37 (35,6 %)	5 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	67 (64,4 %)	50 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [306,00; n.a.]	n.a. [388,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,74 [1,85; 12,15]	
p-Wert	0,0012	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	17 (36,2 %)	7 (25,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	30 (63,8 %)	21 (75,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [195,00; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,76 [0,72; 4,29]	
p-Wert	0,2143	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (21,4 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	11 (78,6 %)	6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1187530472,91 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	32 (94,1 %)	14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	19660,12 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (25,0 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	18 (75,0 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,39 [0,28; 20,53]	
p-Wert	0,4261	
<b>Haemoptoe</b>		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	26 (25,0 %)	8 (15,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	78 (75,0 %)	44 (84,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,05 [0,92; 4,55]	
p-Wert	0,0773	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (12,6 %)	8 (13,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	104 (87,4 %)	52 (86,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	345,00 [345,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,98 [0,41; 2,35]	
p-Wert	0,9636	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (15,5 %)	5 (11,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	49 (84,5 %)	39 (88,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [345,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,76 [0,59; 5,28]	
p-Wert	0,3146	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	32 (19,4 %)	11 (16,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	133 (80,6 %)	57 (83,8 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,34 [0,67; 2,67]	
p-Wert	0,4127	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	24 (23,1 %)	6 (10,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	80 (76,9 %)	49 (89,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [345,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,68 [1,09; 6,58]	
p-Wert	0,0320	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (10,6 %)	5 (17,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	42 (89,4 %)	23 (82,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,19; 2,36] 0,5376	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (14,3 %)	1 (16,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	12 (85,7 %)	5 (83,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	0,00 [0,00; n.a.] n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (14,7 %)	3 (21,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	29 (85,3 %)	11 (78,6 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [n.a.; n.a.] n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (20,8 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	19 (79,2 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	2,39 [0,28; 20,50] 0,4260	
<b>Ototoxizität</b>		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	23 (22,1 %)	4 (7,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	81 (77,9 %)	48 (92,3 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	3,19 [1,10; 9,26] 0,0330	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	18 (15,1 %)	8 (13,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	101 (84,9 %)	52 (86,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	481,00 [481,00; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	1,28 [0,55; 2,97] 0,5714	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (15,5 %)	4 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	49 (84,5 %)	40 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	2,38 [0,73; 7,84] 0,1522	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	32 (19,4 %)	8 (11,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	133 (80,6 %)	60 (88,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	481,00 [481,00; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [0,90; 4,29] 0,0910	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	21 (20,2 %)	5 (9,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	83 (79,8 %)	50 (90,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	481,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	2,75 [1,03; 7,38] 0,0439	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Europa</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	9 (19,2 %) 38 (80,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	5 (17,9 %) 23 (82,1 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1,27 [0,42; 3,84] 0,6678
<b>Asien exkl. Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	4 (28,6 %) 10 (71,4 %) n.a. [140,00; n.a.]	0 (0,0 %) 6 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1244014139,76 [0,00; n.a.] n.a.
<b>Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	2 (5,9 %) 32 (94,1 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 14 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	19377,57 [n.a.; n.a.] n.a.
<b>Ozeanien</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	5 (20,8 %) 19 (79,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	2 (22,2 %) 7 (77,8 %) n.a. [n.a.; n.a.]	0,75 [0,13; 4,18] 0,7431
<b>Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung</b>				
<b>Alter</b>				
<b>&lt; 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	9 (8,7 %) 95 (91,4 %) n.a. [n.a.; n.a.]	3 (5,8 %) 49 (94,2 %) 426,00 [n.a.; n.a.]	1,31 [0,33; 5,22] 0,6999
<b>≥ 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	29 (24,4 %) 90 (75,6 %) n.a. [446,00; n.a.]	10 (16,7 %) 50 (83,3 %) 683,00 [n.a.; n.a.]	1,97 [0,87; 4,43] 0,1032
<b>Geschlecht</b>				
<b>Männlich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	17 (29,3 %) 41 (70,7 %) 446,00 [358,00; n.a.]	6 (13,6 %) 38 (86,4 %) 426,00 [n.a.; n.a.]	2,38 [0,91; 6,24] 0,0783
<b>Weiblich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	21 (12,7 %) 144 (87,3 %) n.a. [n.a.; n.a.]	7 (10,3 %) 61 (89,7 %) 683,00 [n.a.; n.a.]	1,25 [0,49; 3,18] 0,6459
<b>Region</b>				
<b>Nordamerika</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	19 (18,3 %) 85 (81,7 %) n.a. [477,00; n.a.]	5 (9,1 %) 50 (90,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [0,66; 5,01] 0,2441	
<b>Europa</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	9 (19,2 %) 38 (80,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]	6 (21,4 %) 22 (78,6 %) 426,00 [426,00; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,52; 5,23] 0,3926	
<b>Asien exkl. Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	3 (21,4 %) 11 (78,6 %) 446,00 [n.a.; n.a.]	0 (0,0 %) 6 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6663472433,75 [0,00; n.a.] n.a.	
<b>Japan</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	0 (0,0 %) 34 (100,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	1 (7,1 %) 13 (92,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	31128,88 [n.a.; n.a.] n.a.	
<b>Ozeanien</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	7 (29,2 %) 17 (70,8 %) n.a. [419,00; n.a.]	1 (11,1 %) 8 (88,9 %) n.a. [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,03 [0,22; 18,34] 0,5296	
<b>Superinfektion einer COPD</b>			
<b>Alter</b>			
<b>&lt; 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	6 (5,8 %) 98 (94,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	3 (5,8 %) 49 (94,2 %) 426,00 [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,26; 4,74] 0,8877	
<b>≥ 65 Jahre</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	14 (11,8 %) 105 (88,2 %) n.a. [n.a.; n.a.]	3 (5,0 %) 57 (95,0 %) 683,00 [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,14 [0,97; 86,33] 0,0533	
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	15 (25,9 %) 43 (74,1 %) 446,00 [446,00; n.a.]	3 (6,8 %) 41 (93,2 %) 426,00 [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,92 [1,36; 17,77] 0,0150	
<b>Weiblich</b>	Patienten mit Ereignis: n (%) Zensierte Patienten: n (%) Median [95 %-KI]	5 (3,0 %) 160 (97,0 %) n.a. [n.a.; n.a.]	3 (4,4 %) 65 (95,6 %) 683,00 [n.a.; n.a.]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,06; 3,16] 0,4180	
<b>Region</b>			

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (6,7 %)	1 (1,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	97 (93,3 %)	54 (98,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,05 [0,36; 25,86]	
p-Wert	0,3062	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (14,9 %)	4 (14,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	40 (85,1 %)	24 (85,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [426,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,61 [0,58; 11,70]	
p-Wert	0,2101	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (21,4 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	11 (78,6 %)	6 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	446,00 [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	6663472433,75 [0,00; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	34 (100,0 %)	14 (100,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,00 [n.a.; n.a.]	
p-Wert	n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (12,5 %)	1 (11,1 %)
Zensierte Patienten: n (%)	21 (87,5 %)	8 (88,9 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,10 [0,10; 12,53]	
p-Wert	0,9372	
<b>Sonstige respiratorische Ereignisse</b>		
<b>Alter</b>		
<b>&lt; 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	80 (76,9 %)	20 (38,5 %)
Zensierte Patienten: n (%)	24 (23,1 %)	32 (61,5 %)
Median [95 %-KI]	7,50 [5,00; 28,00]	n.a. [248,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	4,01 [2,43; 6,62]	
p-Wert	<0,0001	
<b>≥ 65 Jahre</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	88 (74,0 %)	23 (38,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	31 (26,1 %)	37 (61,7 %)
Median [95 %-KI]	11,00 [8,00; 39,00]	n.a. [239,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	3,94 [2,45; 6,31]	
p-Wert	<0,0001	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	32 (55,2 %)	16 (36,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	26 (44,8 %)	28 (63,6 %)
Median [95 %-KI]	87,00 [45,00; n.a.]	n.a. [232,00; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,46 [1,33; 4,53]	
p-Wert	0,0041	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	136 (82,4 %)	27 (39,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	29 (17,6 %)	41 (60,3 %)
Median [95 %-KI]	8,00 [5,00; 11,00]	n.a. [239,00; n.a.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HR [95 %-KI] p-Wert	4,72 [3,09; 7,22] <0,0001	
<b>Region</b>		
<b>Nordamerika</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	82 (78,9 %)	21 (38,2 %)
Zensierte Patienten: n (%)	22 (21,2 %)	34 (61,8 %)
Median [95 %-KI]	8,00 [4,00; 20,00]	n.a. [248,00; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	4,48 [2,73; 7,36] <0,0001	
<b>Europa</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	29 (61,7 %)	10 (35,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	18 (38,3 %)	18 (64,3 %)
Median [95 %-KI]	47,00 [14,00; n.a.]	n.a. [228,00; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	3,04 [1,44; 6,43] 0,0035	
<b>Asien exkl. Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (64,3 %)	4 (66,7 %)
Zensierte Patienten: n (%)	5 (35,7 %)	2 (33,3 %)
Median [95 %-KI]	42,50 [5,00; n.a.]	154,00 [121,00; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,01; n.a.] n.a.	
<b>Japan</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	29 (85,3 %)	3 (21,4 %)
Zensierte Patienten: n (%)	5 (14,7 %)	11 (78,6 %)
Median [95 %-KI]	9,00 [6,00; 22,00]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [n.a.; n.a.] n.a.	
<b>Ozeanien</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	19 (79,2 %)	5 (55,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	5 (20,8 %)	4 (44,4 %)
Median [95 %-KI]	4,00 [3,00; 53,00]	64,00 [30,00; n.a.]
HR [95 %-KI] p-Wert	3,31 [1,18; 9,28] 0,0233	
N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population). Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe (Safety-Population). Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind. Patienten, bei denen gleiche UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt. 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 der <i>exact partial likelihood</i> -Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert < 0,05) deutet ein Hazard Ratio von < 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, > 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.		
ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)		

Tabelle 4-105 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Effektmodifikator/Merkmal Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)

Patienten mit mindestens 1 schweren (CTCAE Grad 3-4) UESI		
Sonstige respiratorische Ereignisse		
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	102 (98,1 %)	50 (96,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,54 [0,08; 3,87]	
p-Wert	0,5433	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (7,6 %)	2 (3,3 %)
Zensierte Patienten: n (%)	110 (92,4 %)	58 (96,7 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,67 [0,58; 12,37]	
p-Wert	0,2098	
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männlich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,7 %)	2 (4,6 %)
Zensierte Patienten: n (%)	57 (98,3 %)	42 (95,5 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,51 [0,05; 5,65]	
p-Wert	0,5846	
<b>Weiblich</b>		
Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (6,1 %)	2 (2,9 %)
Zensierte Patienten: n (%)	155 (93,9 %)	66 (97,1 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	2,30 [0,50; 10,51]	
p-Wert	0,2822	
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).            Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe (Safety-Population).            Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.            Patienten, bei denen gleiche schwere UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt.            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 der <i>exact partial likelihood</i>-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.            Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt; 1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>		

Tabelle 4-106 (Anhang): Ergebnisse für Subgruppenanalysen der Raten der schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CONVERT	Auswertungspopulation: Safety	
Effektmodifikator/Merkmal Parameter	ALIS + MDR (N = 223)	MDR (N = 112)
<b>Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden UESI</b>		
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung		
<b>Alter</b>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

< 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (3,9 %)	3 (5,8 %)
Zensierte Patienten: n (%)	100 (96,2 %)	49 (94,2 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	426,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	0,70 [0,15; 3,30]	
p-Wert	0,6550	
≥ 65 Jahre		
Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (5,9 %)	3 (5,0 %)
Zensierte Patienten: n (%)	112 (94,1 %)	57 (95,0 %)
Median [95 %-KI]	n.a. [n.a.; n.a.]	683,00 [n.a.; n.a.]
HR [95 %-KI]	1,38 [0,28; 6,87]	
p-Wert	0,6967	
<p>N entspricht der Anzahl untersuchter Patienten (Safety-Population).            Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl untersuchter Patienten in der jeweiligen Sub- und Behandlungsgruppe (Safety-Population).            Es werden jeweils UESI ausgewertet, die ab der ersten Studienvisite bis 28 Tage nach Absetzen der Behandlung aufgetreten sind.            Patienten, bei denen gleiche schwerwiegende UESI mehrfach aufgetreten sind, werden pro UESI einmal gezählt.            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 der <i>exact partial likelihood</i>-Methode zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.            Bei Vorliegen statistischer Signifikanz (p-Wert &lt; 0,05) deutet ein Hazard Ratio von &lt;1 auf einen Vorteil für die ALIS + MDR-Gruppe, &gt; 1 auf einen Vorteil für die MDR-Gruppe.</p> <p>ALIS: Liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: <i>Multi-drug regimen</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; n.a.: nicht analysierbar (nicht berechenbar bzw. nicht erreicht)</p>		

**Kaplan-Meier-Kurven**

Siehe Kaplan Meier-Kurven

# Kaplan-Meier-Kurven

## Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtpopulation)

Unerwünschte Ereignisse	
Zeit bis zum UE	Seite 404
Zeit bis zum schweren UE	Seite 405
Zeit bis zum SUE	Seite 406
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	Seite 407
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Seite 408
Zeit bis zum UE - SOC Augenerkrankungen	Seite 409
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Seite 410
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Seite 411
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Seite 412
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Seite 413
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems	Seite 414
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Seite 415
Zeit bis zum UE - SOC Herzerkrankungen	Seite 416
Zeit bis zum UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Seite 417
Zeit bis zum UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen	Seite 418
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Seite 419
Zeit bis zum UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Seite 420
Zeit bis zum UE - SOC Untersuchungen	Seite 421
Zeit bis zum UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Seite 422
Zeit bis zum UE - PT Appetit vermindert	Seite 423
Zeit bis zum UE - PT Arthralgie	Seite 424
Zeit bis zum UE - PT Brustkorbbeschwerden	Seite 425
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe	Seite 426
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie	Seite 427
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe	Seite 428
Zeit bis zum UE - PT Erbrechen	Seite 429
Zeit bis zum UE - PT Ermüderung	Seite 430
Zeit bis zum UE - PT Fieber	Seite 431
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt	Seite 432
Zeit bis zum UE - PT Giemen	Seite 433
Zeit bis zum UE - PT Haemoptoe	Seite 434
Zeit bis zum UE - PT Husten	Seite 435
Zeit bis zum UE - PT Kopfschmerz	Seite 436
Zeit bis zum UE - PT Nasopharyngitis	Seite 437
Zeit bis zum UE - PT Pneumonie	Seite 438
Zeit bis zum UE - PT Rueckenschmerzen	Seite 439
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx	Seite 440
Zeit bis zum UE - PT Schwindelgefuehl	Seite 441
Zeit bis zum UE - PT Sputum vermehrt	Seite 442
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus	Seite 443
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit	Seite 444
Zeit bis zum UE - PT Verschlimmerung der Brochiectasie durch Infektion	Seite 445
Zeit bis zum UE - PT chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Seite 446
Zeit bis zum UE - PT orale Candidose	Seite 447
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis	Seite 448
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus	Seite 449
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe	Seite 450
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung	Seite 451
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität	Seite 452
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse	Seite 453
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität	Seite 454
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse	Seite 455
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD	Seite 456
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Seite 457
Zeit bis zum schweren UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Seite 458
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis	Seite 459
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus	Seite 460
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe	Seite 461
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung	Seite 462
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität	Seite 463
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse	Seite 464
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität	Seite 465
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse	Seite 466
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD	Seite 467
Zeit bis zum SUE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Seite 468
Zeit bis zum SUE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Seite 469

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis	Seite 470
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus	Seite 471
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe	Seite 472
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung	Seite 473
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität	Seite 474
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse	Seite 475
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität	Seite 476
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse	Seite 477
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD	Seite 478
<b>Kaplan-Meier-Kurven (Subgruppen)</b>	
Gesamt mortalität	
Zeit bis zum Tod - Asien exkl. Japan	Seite 479
Zeit bis zum Tod - Europa	Seite 480
Zeit bis zum Tod - Japan	Seite 481
Zeit bis zum Tod - Nordamerika	Seite 482
Zeit bis zum Tod - Ozeanien	Seite 483
Zeit bis zum Tod - ab 65 Jahren	Seite 484
Zeit bis zum Tod - männlich	Seite 485
Zeit bis zum Tod - unter 65 Jahren	Seite 486
Zeit bis zum Tod - weiblich	Seite 487
Heilung	
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - Asien exkl. Japan	Seite 488
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - Europa	Seite 489
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - Japan	Seite 490
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - Nordamerika	Seite 491
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - Ozeanien	Seite 492
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - ab 65 Jahren	Seite 493
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - männlich	Seite 494
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - unter 65 Jahren	Seite 495
Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion - weiblich	Seite 496
Unerwünschte Ereignisse	
Zeit bis zum UE - Asien exkl. Japan	Seite 497
Zeit bis zum UE - Europa	Seite 498
Zeit bis zum UE - Japan	Seite 499
Zeit bis zum UE - Nordamerika	Seite 500
Zeit bis zum UE - Ozeanien	Seite 501
Zeit bis zum UE - ab 65 Jahren	Seite 502
Zeit bis zum UE - männlich	Seite 503
Zeit bis zum UE - unter 65 Jahren	Seite 504
Zeit bis zum UE - weiblich	Seite 505
Zeit bis zum schweren UE - ab 65 Jahren	Seite 506
Zeit bis zum schweren UE - männlich	Seite 507
Zeit bis zum schweren UE - unter 65 Jahren	Seite 508
Zeit bis zum schweren UE - weiblich	Seite 509
Zeit bis zum schweren UE - Asien exkl. Japan	Seite 510
Zeit bis zum schweren UE - Europa	Seite 511
Zeit bis zum schweren UE - Japan	Seite 512
Zeit bis zum schweren UE - Nordamerika	Seite 513
Zeit bis zum schweren UE - Ozeanien	Seite 514
Zeit bis zum SUE - ab 65 Jahren	Seite 515
Zeit bis zum SUE - männlich	Seite 516
Zeit bis zum SUE - unter 65 Jahren	Seite 517
Zeit bis zum SUE - weiblich	Seite 518
Zeit bis zum SUE - Asien exkl. Japan	Seite 519
Zeit bis zum SUE - Europa	Seite 520
Zeit bis zum SUE - Japan	Seite 521
Zeit bis zum SUE - Nordamerika	Seite 522
Zeit bis zum SUE - Ozeanien	Seite 523
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Asien exkl. Japan	Seite 524
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Europa	Seite 525
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Japan	Seite 526
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Nordamerika	Seite 527
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Ozeanien	Seite 528
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - ab 65 Jahren	Seite 529
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - männlich	Seite 530
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - unter 65 Jahren	Seite 531
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - weiblich	Seite 532
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Asien exkl. Japan	Seite 533
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Europa	Seite 534

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Japan	Seite 535
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Nordamerika	Seite 536
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ozeanien	Seite 537
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - ab 65 Jahren	Seite 538
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - männlich	Seite 539
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - unter 65 Jahren	Seite 540
Zeit bis zum UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - weiblich	Seite 541
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Asien exkl. Japan	Seite 542
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Europa	Seite 543
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Japan	Seite 544
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Nordamerika	Seite 545
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Ozeanien	Seite 546
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - ab 65 Jahren	Seite 547
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - männlich	Seite 548
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - unter 65 Jahren	Seite 549
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - weiblich	Seite 550
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Asien exkl. Japan	Seite 551
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Europa	Seite 552
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Japan	Seite 553
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Nordamerika	Seite 554
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Ozeanien	Seite 555
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - ab 65 Jahren	Seite 556
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - männlich	Seite 557
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - unter 65 Jahren	Seite 558
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - weiblich	Seite 559
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - Asien exkl. Japan	Seite 560
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - Europa	Seite 561
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - Japan	Seite 562
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - Nordamerika	Seite 563
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - Ozeanien	Seite 564
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - ab 65 Jahren	Seite 565
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - männlich	Seite 566
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - unter 65 Jahren	Seite 567
Zeit bis zum UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems - weiblich	Seite 568
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Asien exkl. Japan	Seite 569
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Europa	Seite 570
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Japan	Seite 571
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Nordamerika	Seite 572
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Ozeanien	Seite 573
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - ab 65 Jahren	Seite 574
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - männlich	Seite 575
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - unter 65 Jahren	Seite 576
Zeit bis zum UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - weiblich	Seite 577
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - Asien exkl. Japan	Seite 578
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - Europa	Seite 579
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - Japan	Seite 580
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - Nordamerika	Seite 581
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - Ozeanien	Seite 582
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - ab 65 Jahren	Seite 583
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - männlich	Seite 584
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - unter 65 Jahren	Seite 585
Zeit bis zum UE - PT Diarrhoe - weiblich	Seite 586
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - Asien exkl. Japan	Seite 587
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - Europa	Seite 588
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - Japan	Seite 589
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - Nordamerika	Seite 590
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - Ozeanien	Seite 591
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - ab 65 Jahren	Seite 592
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - männlich	Seite 593

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - unter 65 Jahren	Seite 594
Zeit bis zum UE - PT Dysphonie - weiblich	Seite 595
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - Asien exkl. Japan	Seite 596
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - Europa	Seite 597
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - Japan	Seite 598
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - Nordamerika	Seite 599
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - Ozeanien	Seite 600
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - ab 65 Jahren	Seite 601
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - männlich	Seite 602
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - unter 65 Jahren	Seite 603
Zeit bis zum UE - PT Dyspnoe - weiblich	Seite 604
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - Asien exkl. Japan	Seite 605
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - Europa	Seite 606
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - Japan	Seite 607
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - Nordamerika	Seite 608
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - Ozeanien	Seite 609
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - ab 65 Jahren	Seite 610
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - männlich	Seite 611
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - unter 65 Jahren	Seite 612
Zeit bis zum UE - PT Ermuedung - weiblich	Seite 613
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - Asien exkl. Japan	Seite 614
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - Europa	Seite 615
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - Japan	Seite 616
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - Nordamerika	Seite 617
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - Ozeanien	Seite 618
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - ab 65 Jahren	Seite 619
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - männlich	Seite 620
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - unter 65 Jahren	Seite 621
Zeit bis zum UE - PT Gewicht erniedrigt - weiblich	Seite 622
Zeit bis zum UE - PT Husten - Asien exkl. Japan	Seite 623
Zeit bis zum UE - PT Husten - Europa	Seite 624
Zeit bis zum UE - PT Husten - Japan	Seite 625
Zeit bis zum UE - PT Husten - Nordamerika	Seite 626
Zeit bis zum UE - PT Husten - Ozeanien	Seite 627
Zeit bis zum UE - PT Husten - ab 65 Jahren	Seite 628
Zeit bis zum UE - PT Husten - männlich	Seite 629
Zeit bis zum UE - PT Husten - unter 65 Jahren	Seite 630
Zeit bis zum UE - PT Husten - weiblich	Seite 631
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - Asien exkl. Japan	Seite 632
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - Europa	Seite 633
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - Japan	Seite 634
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - Nordamerika	Seite 635
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - Ozeanien	Seite 636
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - ab 65 Jahren	Seite 637
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - männlich	Seite 638
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - unter 65 Jahren	Seite 639
Zeit bis zum UE - PT Schmerzen im Oropharynx - weiblich	Seite 640
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - Asien exkl. Japan	Seite 641
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - Europa	Seite 642
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - Japan	Seite 643
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - Nordamerika	Seite 644
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - Ozeanien	Seite 645
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - ab 65 Jahren	Seite 646
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - männlich	Seite 647
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - unter 65 Jahren	Seite 648
Zeit bis zum UE - PT Tinnitus - weiblich	Seite 649
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - Asien exkl. Japan	Seite 650
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - Europa	Seite 651
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - Japan	Seite 652
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - Nordamerika	Seite 653
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - Ozeanien	Seite 654
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - ab 65 Jahren	Seite 655
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - männlich	Seite 656
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - unter 65 Jahren	Seite 657
Zeit bis zum UE - PT Uebelkeit - weiblich	Seite 658
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - Asien exkl. Japan	Seite 659
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - Europa	Seite 660
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - Japan	Seite 661
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - Nordamerika	Seite 662
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - Ozeanien	Seite 663
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - ab 65 Jahren	Seite 664

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - männlich	Seite 665
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - unter 65 Jahren	Seite 666
Zeit bis zum UE - UESI Allergische Alveolitis - weiblich	Seite 667
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - Asien exkl. Japan	Seite 668
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - Europa	Seite 669
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - Japan	Seite 670
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - Nordamerika	Seite 671
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - Ozeanien	Seite 672
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - ab 65 Jahren	Seite 673
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - männlich	Seite 674
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - unter 65 Jahren	Seite 675
Zeit bis zum UE - UESI Bronchospasmus - weiblich	Seite 676
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - Asien exkl. Japan	Seite 677
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - Europa	Seite 678
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - Japan	Seite 679
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - Nordamerika	Seite 680
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - Ozeanien	Seite 681
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - ab 65 Jahren	Seite 682
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - männlich	Seite 683
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - unter 65 Jahren	Seite 684
Zeit bis zum UE - UESI Haemoptoe - weiblich	Seite 685
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Asien exkl. Japan	Seite 686
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Europa	Seite 687
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Japan	Seite 688
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Nordamerika	Seite 689
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Ozeanien	Seite 690
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - ab 65 Jahren	Seite 691
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - männlich	Seite 692
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - unter 65 Jahren	Seite 693
Zeit bis zum UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - weiblich	Seite 694
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - Asien exkl. Japan	Seite 695
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - Europa	Seite 696
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - Japan	Seite 697
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - Nordamerika	Seite 698
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - Ozeanien	Seite 699
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - ab 65 Jahren	Seite 700
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - männlich	Seite 701
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - unter 65 Jahren	Seite 702
Zeit bis zum UE - UESI Nephrotoxizität - weiblich	Seite 703
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Asien exkl. Japan	Seite 704
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Europa	Seite 705
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Japan	Seite 706
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Nordamerika	Seite 707
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Ozeanien	Seite 708
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - ab 65 Jahren	Seite 709
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - männlich	Seite 710
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - unter 65 Jahren	Seite 711
Zeit bis zum UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - weiblich	Seite 712
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - Asien exkl. Japan	Seite 713
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - Europa	Seite 714
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - Japan	Seite 715
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - Nordamerika	Seite 716
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - Ozeanien	Seite 717
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - ab 65 Jahren	Seite 718
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - männlich	Seite 719
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - unter 65 Jahren	Seite 720
Zeit bis zum UE - UESI Ototoxizität - weiblich	Seite 721
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Asien exkl. Japan	Seite 722
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Europa	Seite 723
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Japan	Seite 724
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Nordamerika	Seite 725
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Ozeanien	Seite 726
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - ab 65 Jahren	Seite 727
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - männlich	Seite 728
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - unter 65 Jahren	Seite 729
Zeit bis zum UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - weiblich	Seite 730
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - Asien exkl. Japan	Seite 731
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - Europa	Seite 732
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - Japan	Seite 733
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - Nordamerika	Seite 734
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - Ozeanien	Seite 735

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - ab 65 Jahren	Seite 736
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - männlich	Seite 737
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - unter 65 Jahren	Seite 738
Zeit bis zum UE - UESI Superinfektion einer COPD - weiblich	Seite 739
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Asien exkl. Japan	Seite 740
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Europa	Seite 741
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Japan	Seite 742
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Nordamerika	Seite 743
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Ozeanien	Seite 744
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - ab 65 Jahren	Seite 745
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - männlich	Seite 746
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - unter 65 Jahren	Seite 747
Zeit bis zum schweren UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - weiblich	Seite 748
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - Asien exkl. Japan	Seite 749
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - Europa	Seite 750
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - Japan	Seite 751
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - Nordamerika	Seite 752
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - Ozeanien	Seite 753
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - ab 65 Jahren	Seite 754
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - männlich	Seite 755
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - unter 65 Jahren	Seite 756
Zeit bis zum schweren UE - UESI Allergische Alveolitis - weiblich	Seite 757
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - Asien exkl. Japan	Seite 758
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - Europa	Seite 759
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - Japan	Seite 760
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - Nordamerika	Seite 761
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - Ozeanien	Seite 762
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - ab 65 Jahren	Seite 763
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - männlich	Seite 764
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - unter 65 Jahren	Seite 765
Zeit bis zum schweren UE - UESI Bronchospasmus - weiblich	Seite 766
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - Asien exkl. Japan	Seite 767
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - Europa	Seite 768
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - Japan	Seite 769
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - Nordamerika	Seite 770
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - Ozeanien	Seite 771
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - ab 65 Jahren	Seite 772
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - männlich	Seite 773
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - unter 65 Jahren	Seite 774
Zeit bis zum schweren UE - UESI Haemoptoe - weiblich	Seite 775
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Asien exkl. Japan	Seite 776
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Europa	Seite 777
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Japan	Seite 778
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Nordamerika	Seite 779
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Ozeanien	Seite 780
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - ab 65 Jahren	Seite 781
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - männlich	Seite 782
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - unter 65 Jahren	Seite 783
Zeit bis zum schweren UE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - weiblich	Seite 784
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - Asien exkl. Japan	Seite 785
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - Europa	Seite 786
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - Japan	Seite 787
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - Nordamerika	Seite 788
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - Ozeanien	Seite 789
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - ab 65 Jahren	Seite 790
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - männlich	Seite 791
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - unter 65 Jahren	Seite 792
Zeit bis zum schweren UE - UESI Nephrotoxizität - weiblich	Seite 793
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Asien exkl. Japan	Seite 794
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Europa	Seite 795
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Japan	Seite 796
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Nordamerika	Seite 797

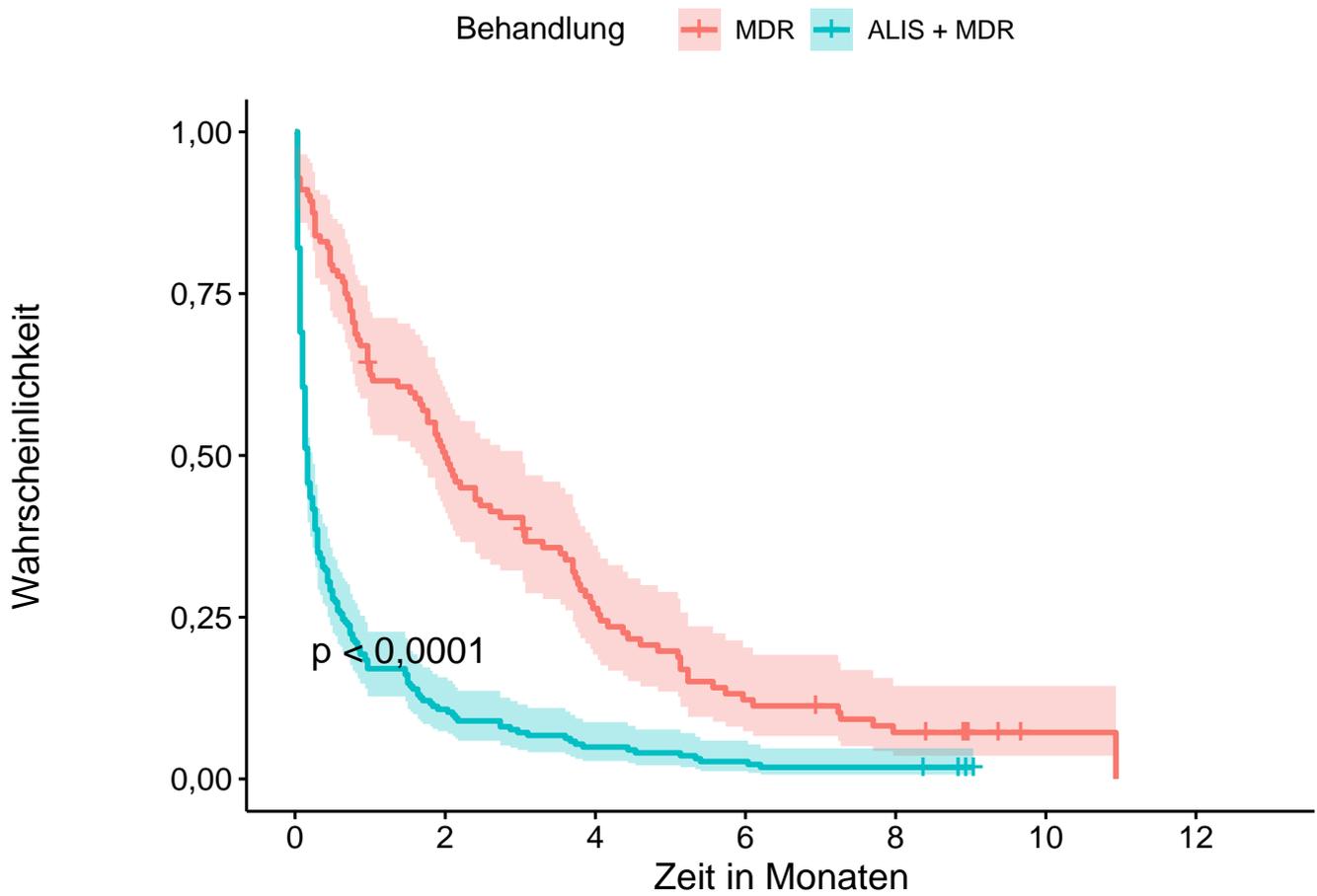
## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Ozeanien	Seite 798
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - ab 65 Jahren	Seite 799
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - männlich	Seite 800
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - unter 65 Jahren	Seite 801
Zeit bis zum schweren UE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - weiblich	Seite 802
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - Asien exkl. Japan	Seite 803
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - Europa	Seite 804
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - Japan	Seite 805
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - Nordamerika	Seite 806
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - Ozeanien	Seite 807
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - ab 65 Jahren	Seite 808
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - männlich	Seite 809
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - unter 65 Jahren	Seite 810
Zeit bis zum schweren UE - UESI Ototoxizität - weiblich	Seite 811
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Asien exkl. Japan	Seite 812
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Europa	Seite 813
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Japan	Seite 814
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Nordamerika	Seite 815
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Ozeanien	Seite 816
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - ab 65 Jahren	Seite 817
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - männlich	Seite 818
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - unter 65 Jahren	Seite 819
Zeit bis zum schweren UE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - weiblich	Seite 820
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - Asien exkl. Japan	Seite 821
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - Europa	Seite 822
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - Japan	Seite 823
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - Nordamerika	Seite 824
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - Ozeanien	Seite 825
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - ab 65 Jahren	Seite 826
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - männlich	Seite 827
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - unter 65 Jahren	Seite 828
Zeit bis zum schweren UE - UESI Superinfektion einer COPD - weiblich	Seite 829
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - Asien exkl. Japan	Seite 830
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - Europa	Seite 831
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - Japan	Seite 832
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - Nordamerika	Seite 833
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - Ozeanien	Seite 834
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - ab 65 Jahren	Seite 835
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - männlich	Seite 836
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - unter 65 Jahren	Seite 837
Zeit bis zum SUE - UESI Allergische Alveolitis - weiblich	Seite 838
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - Asien exkl. Japan	Seite 839
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - Europa	Seite 840
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - Japan	Seite 841
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - Nordamerika	Seite 842
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - Ozeanien	Seite 843
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - ab 65 Jahren	Seite 844
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - männlich	Seite 845
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - unter 65 Jahren	Seite 846
Zeit bis zum SUE - UESI Bronchospasmus - weiblich	Seite 847
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - Asien exkl. Japan	Seite 848
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - Europa	Seite 849
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - Japan	Seite 850
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - Nordamerika	Seite 851
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - Ozeanien	Seite 852
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - ab 65 Jahren	Seite 853
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - männlich	Seite 854
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - unter 65 Jahren	Seite 855
Zeit bis zum SUE - UESI Haemoptoe - weiblich	Seite 856
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Asien exkl. Japan	Seite 857
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Europa	Seite 858
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Japan	Seite 859
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Nordamerika	Seite 860
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - Ozeanien	Seite 861
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - ab 65 Jahren	Seite 862
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - männlich	Seite 863
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - unter 65 Jahren	Seite 864
Zeit bis zum SUE - UESI Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung - weiblich	Seite 865
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - Asien exkl. Japan	Seite 866
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - Europa	Seite 867
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - Japan	Seite 868

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - Nordamerika	Seite 869
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - Ozeanien	Seite 870
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - ab 65 Jahren	Seite 871
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - männlich	Seite 872
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - unter 65 Jahren	Seite 873
Zeit bis zum SUE - UESI Nephrotoxizität - weiblich	Seite 874
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Asien exkl. Japan	Seite 875
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Europa	Seite 876
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Japan	Seite 877
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Nordamerika	Seite 878
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - Ozeanien	Seite 879
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - ab 65 Jahren	Seite 880
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - männlich	Seite 881
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - unter 65 Jahren	Seite 882
Zeit bis zum SUE - UESI Neuromuskuläre Ereignisse - weiblich	Seite 883
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - Asien exkl. Japan	Seite 884
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - Europa	Seite 885
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - Japan	Seite 886
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - Nordamerika	Seite 887
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - Ozeanien	Seite 888
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - ab 65 Jahren	Seite 889
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - männlich	Seite 890
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - unter 65 Jahren	Seite 891
Zeit bis zum SUE - UESI Ototoxizität - weiblich	Seite 892
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Asien exkl. Japan	Seite 893
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Europa	Seite 894
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Japan	Seite 895
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Nordamerika	Seite 896
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - Ozeanien	Seite 897
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - ab 65 Jahren	Seite 898
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - männlich	Seite 899
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - unter 65 Jahren	Seite 900
Zeit bis zum SUE - UESI Sonstige respiratorische Ereignisse - weiblich	Seite 901
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - Asien exkl. Japan	Seite 902
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - Europa	Seite 903
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - Japan	Seite 904
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - Nordamerika	Seite 905
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - Ozeanien	Seite 906
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - ab 65 Jahren	Seite 907
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - männlich	Seite 908
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - unter 65 Jahren	Seite 909
Zeit bis zum SUE - UESI Superinfektion einer COPD - weiblich	Seite 910

### Any AEs



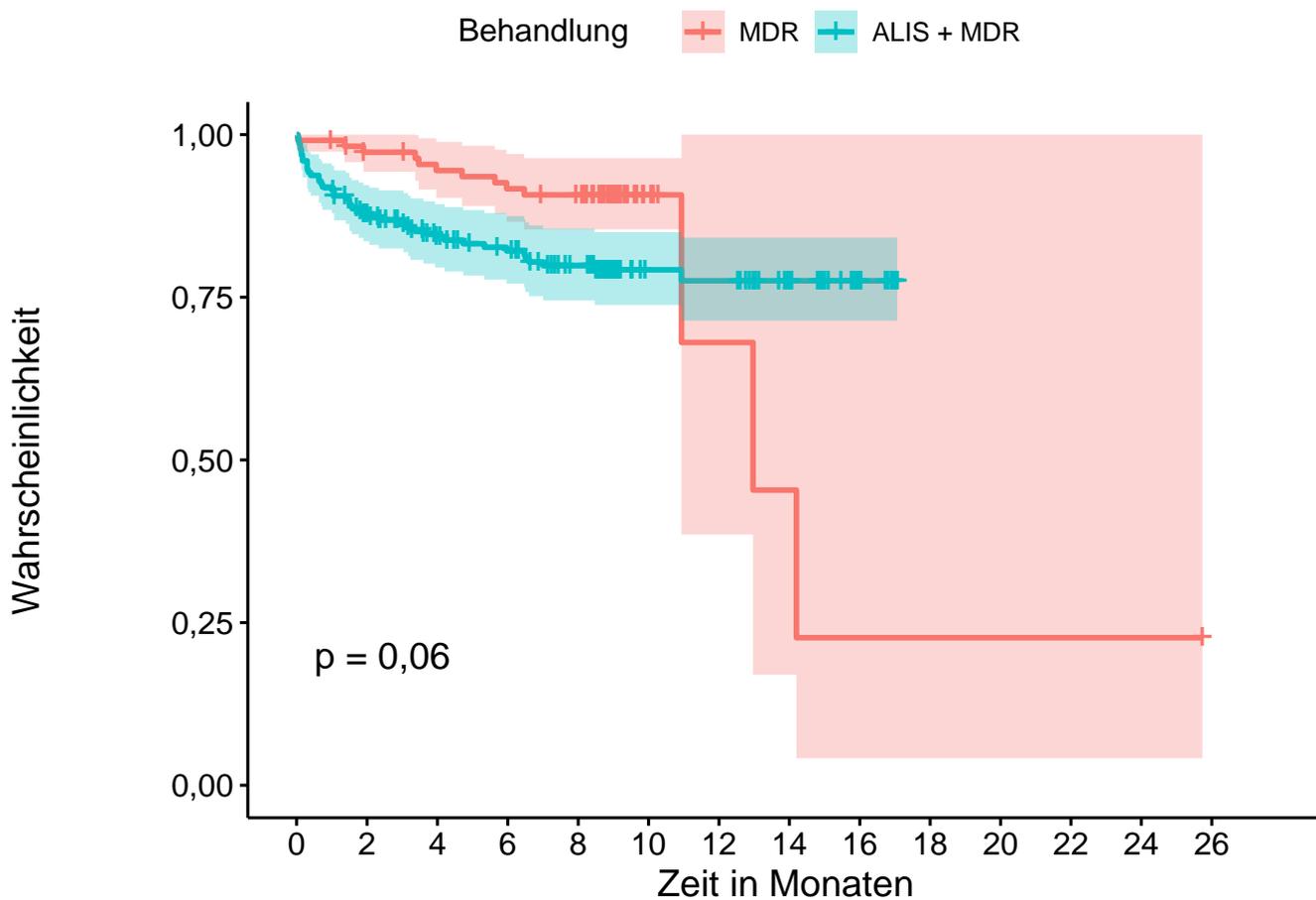
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	55	28	13	7	1	0
ALIS + MDR	223	24	11	6	4	0	0

Zeit in Monaten

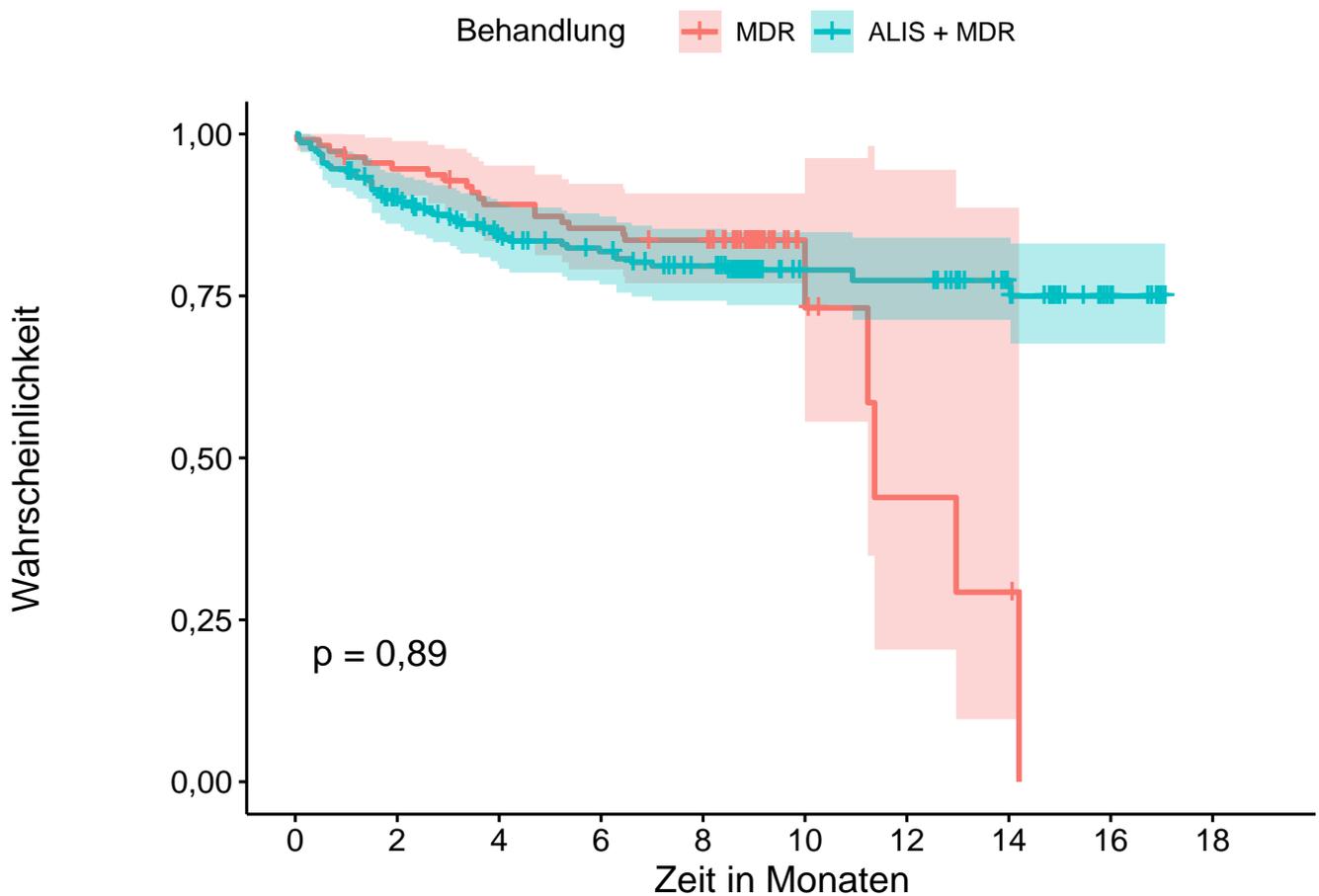
### Severe AEs



### Patienten unter Risiko



### Serious AEs



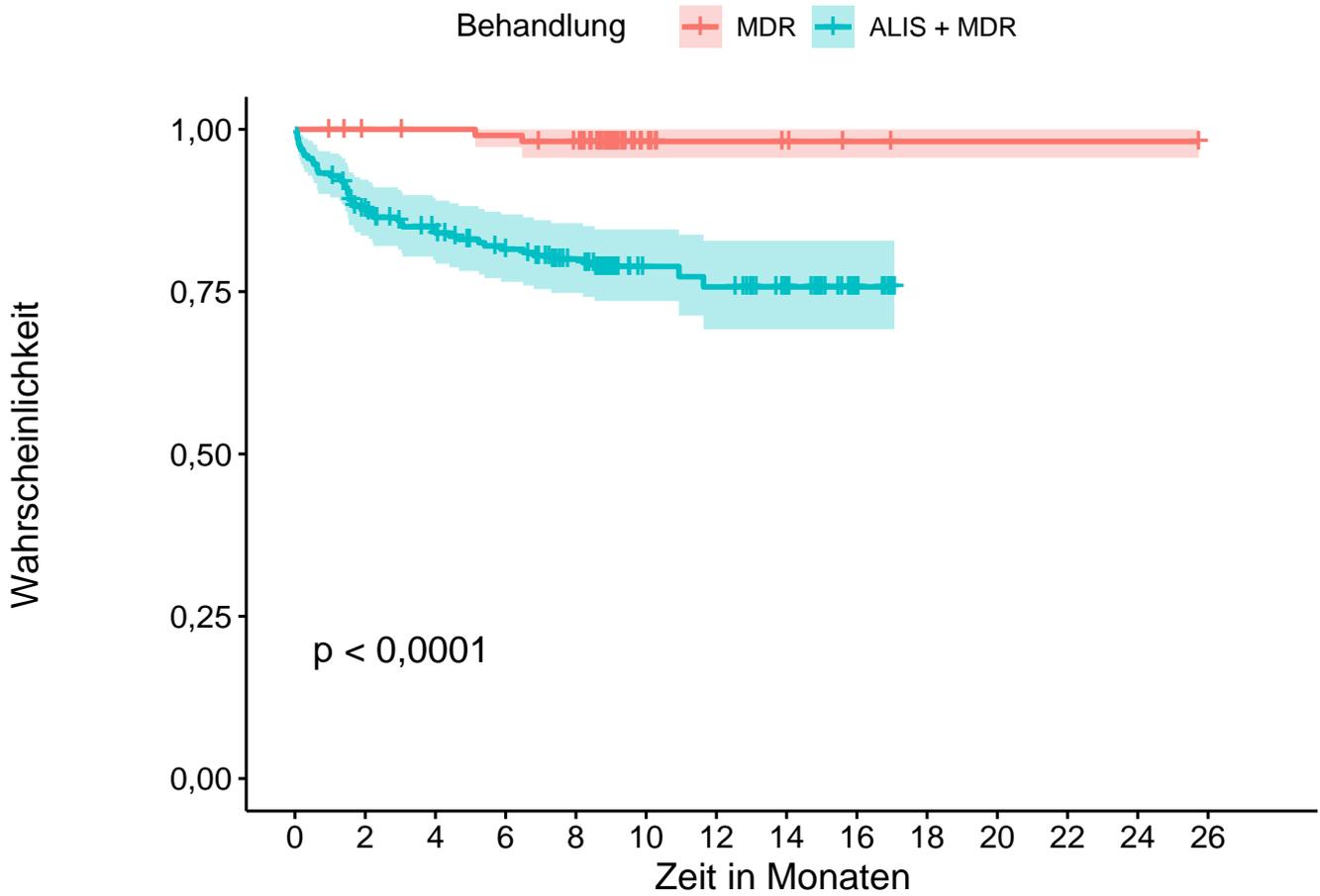
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	104	97	93	90	8	3	2	0	0
ALIS + MDR	223	189	162	149	137	49	48	32	11	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)



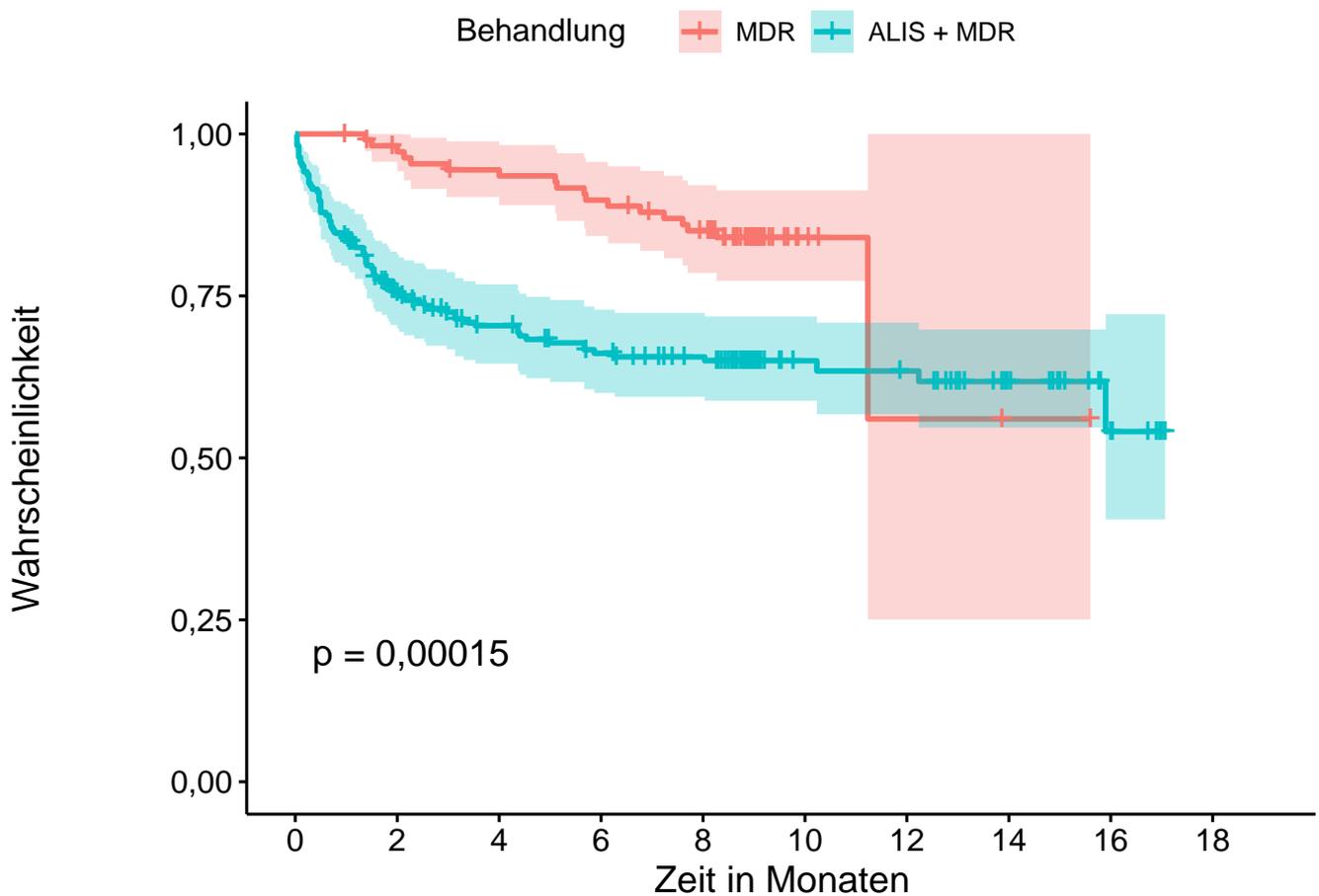
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	106	103	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	190	174	162	147	50	48	34	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_General disorders and administration site conditions



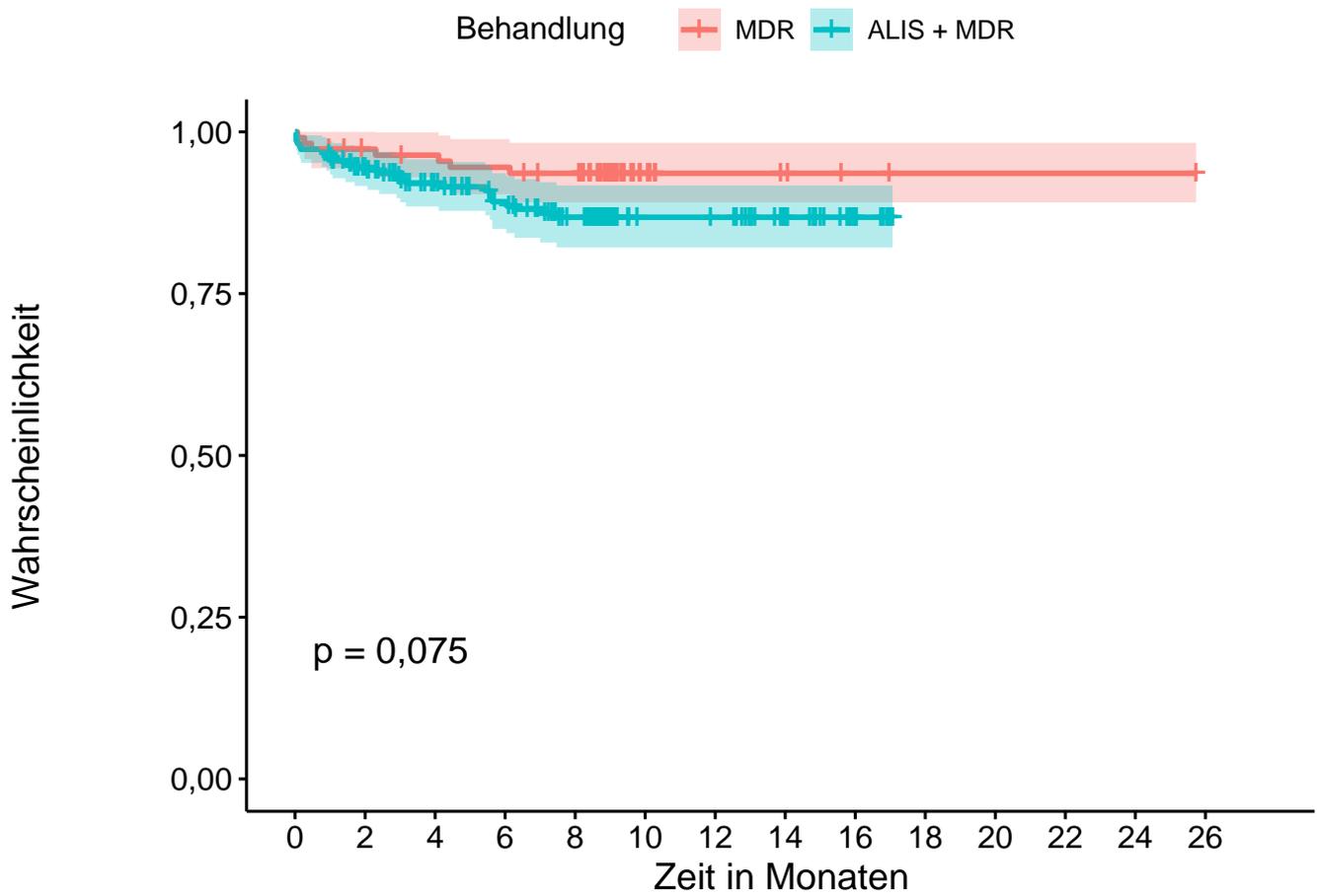
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	106	101	96	88	5	2	1	0	0
ALIS + MDR	223	157	134	122	111	41	39	24	7	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Eye disorders



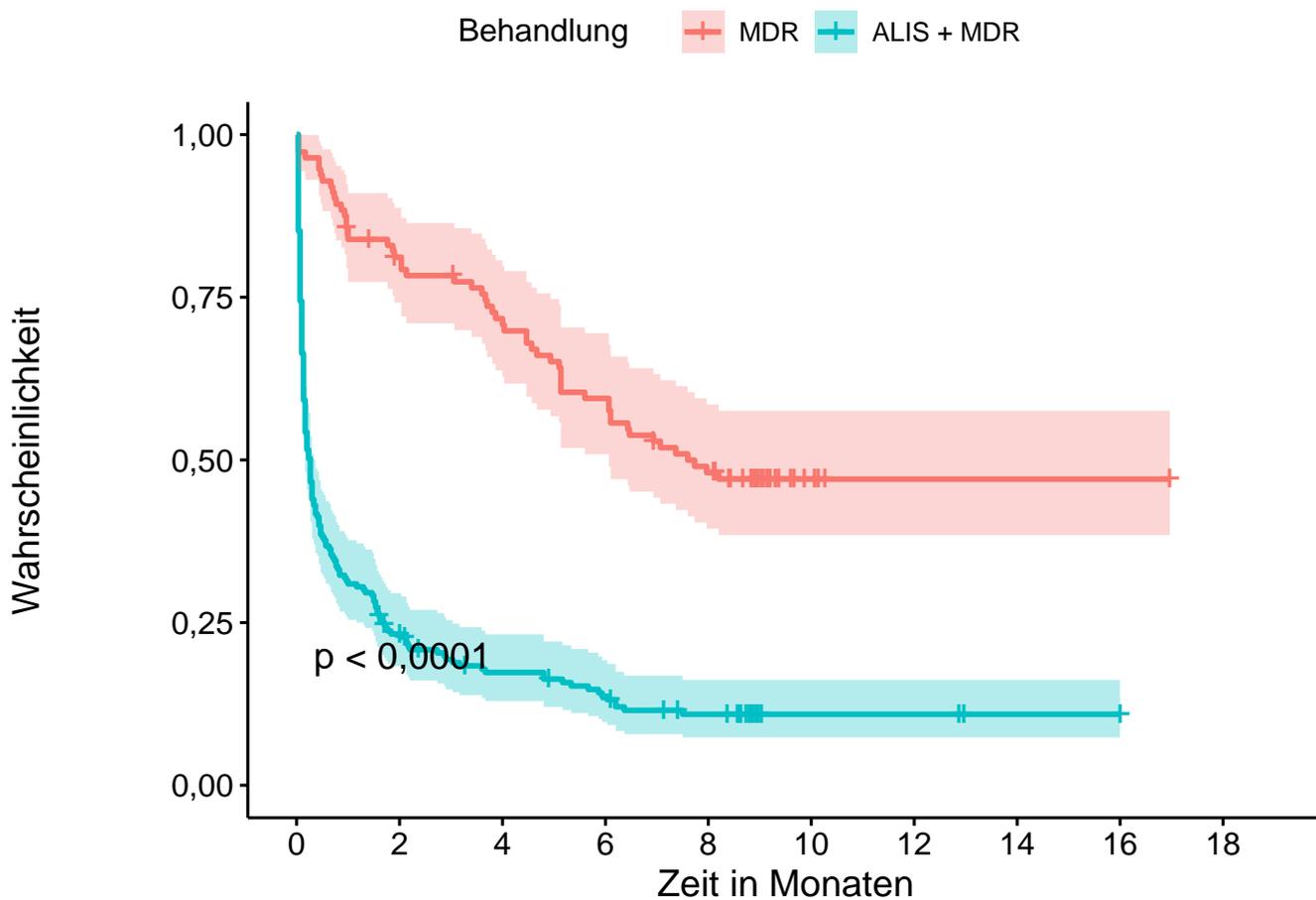
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	105	103	101	98	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	196	170	154	134	46	45	29	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



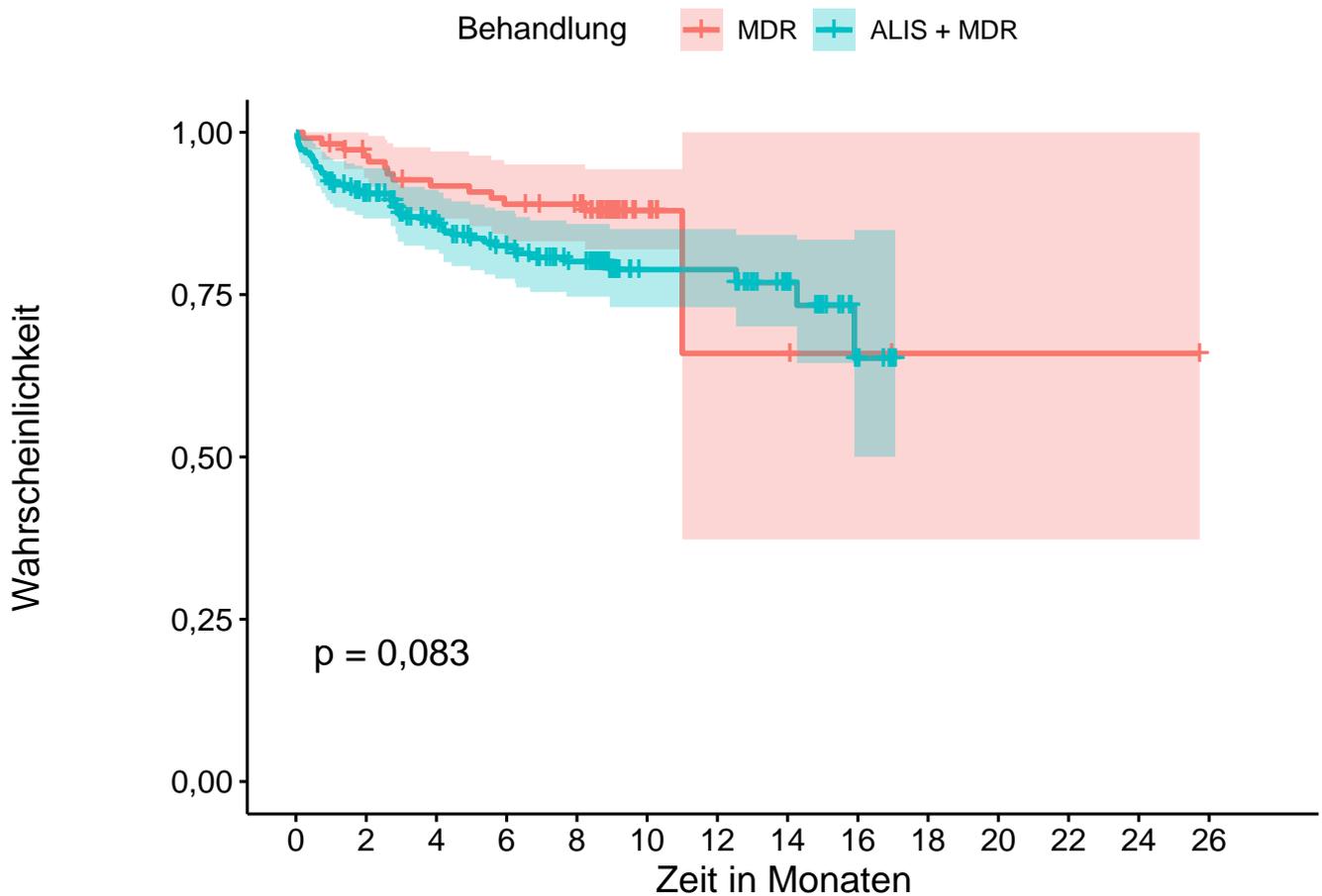
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	87	76	63	50	4	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	50	34	26	18	3	3	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Skin and subcutaneous tissue disorders

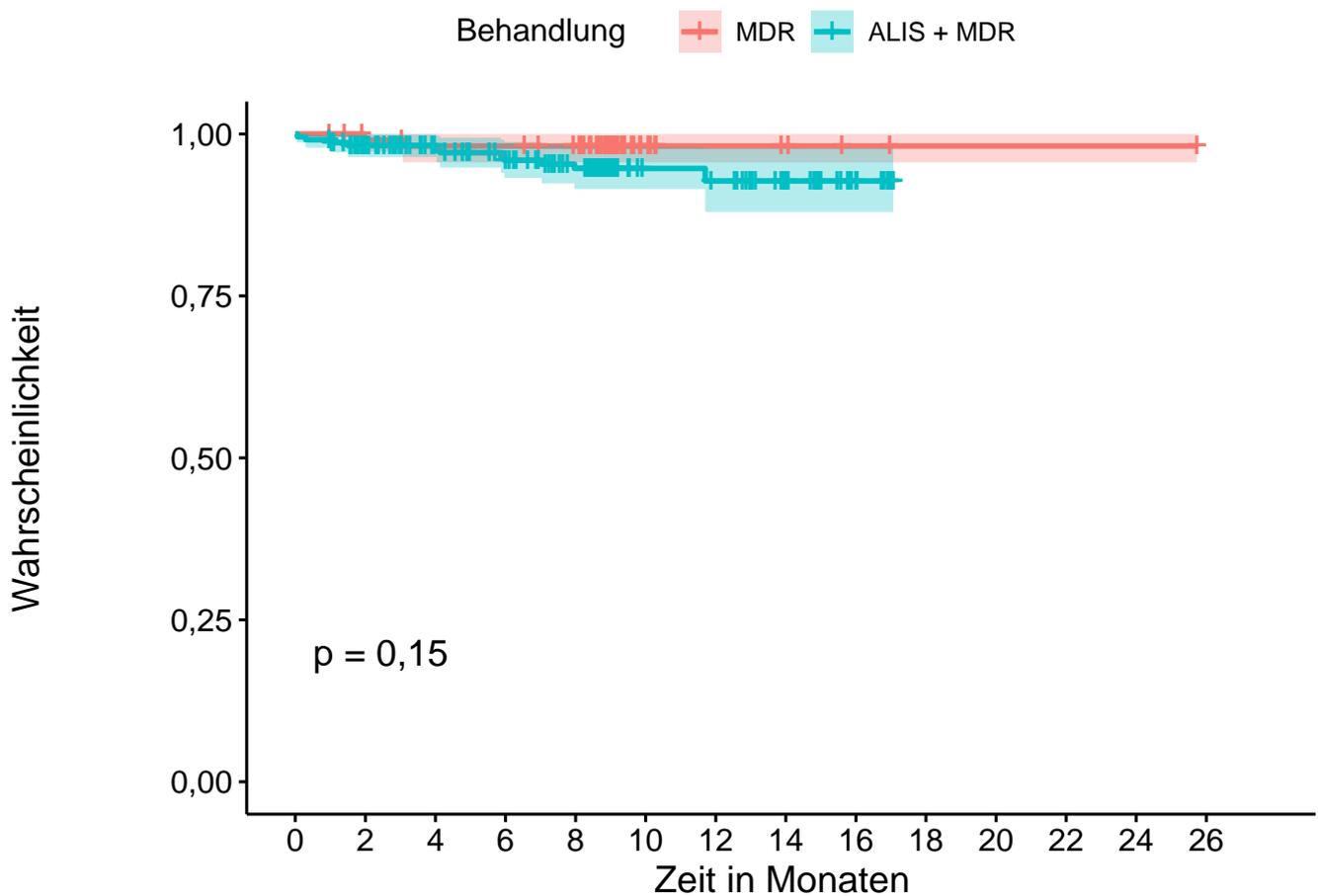


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	104	98	95	92	8	3	3	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	187	159	142	124	39	39	25	7	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Blood and lymphatic system disorders

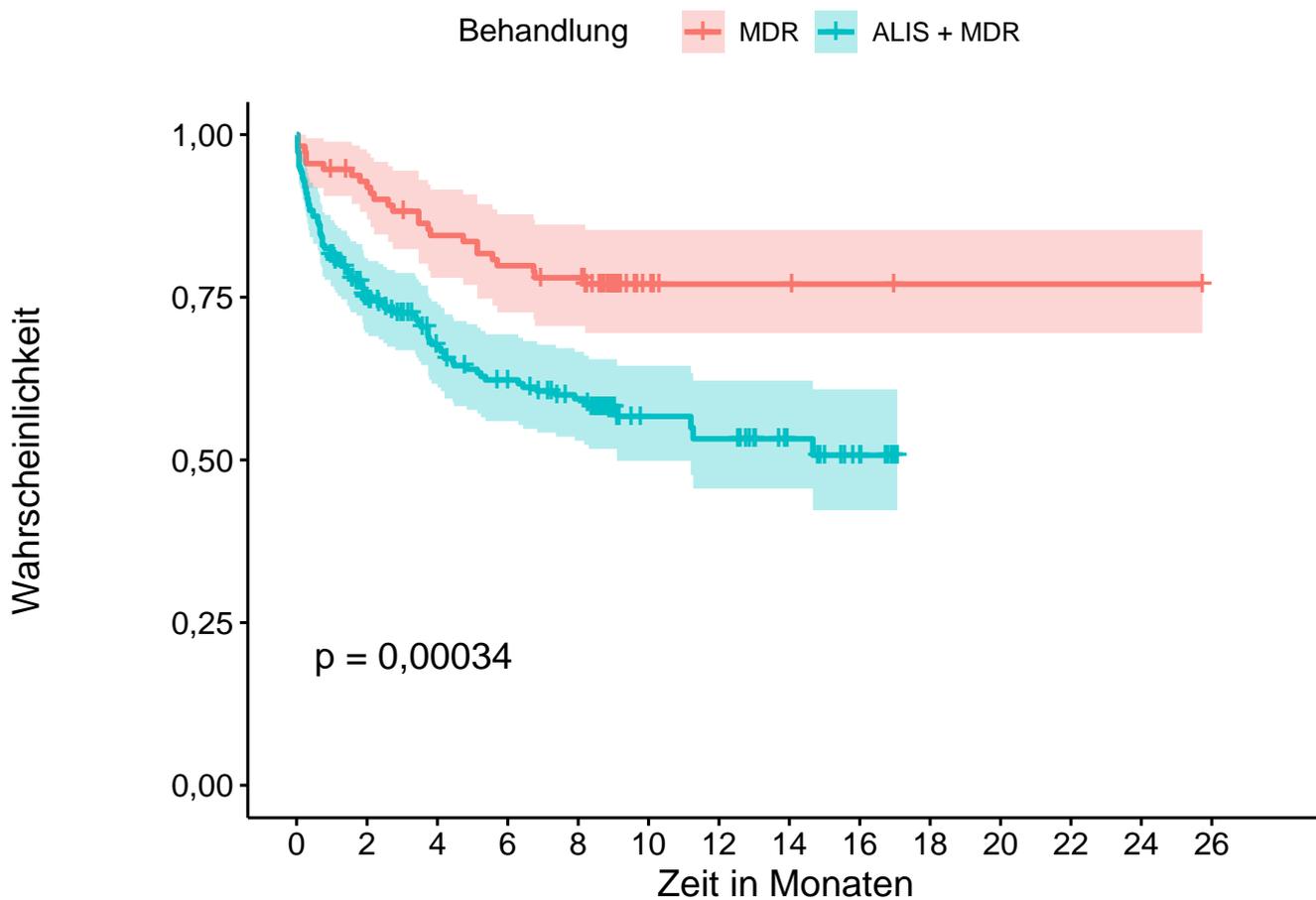


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	107	105	105	102	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	202	179	166	147	49	47	32	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders

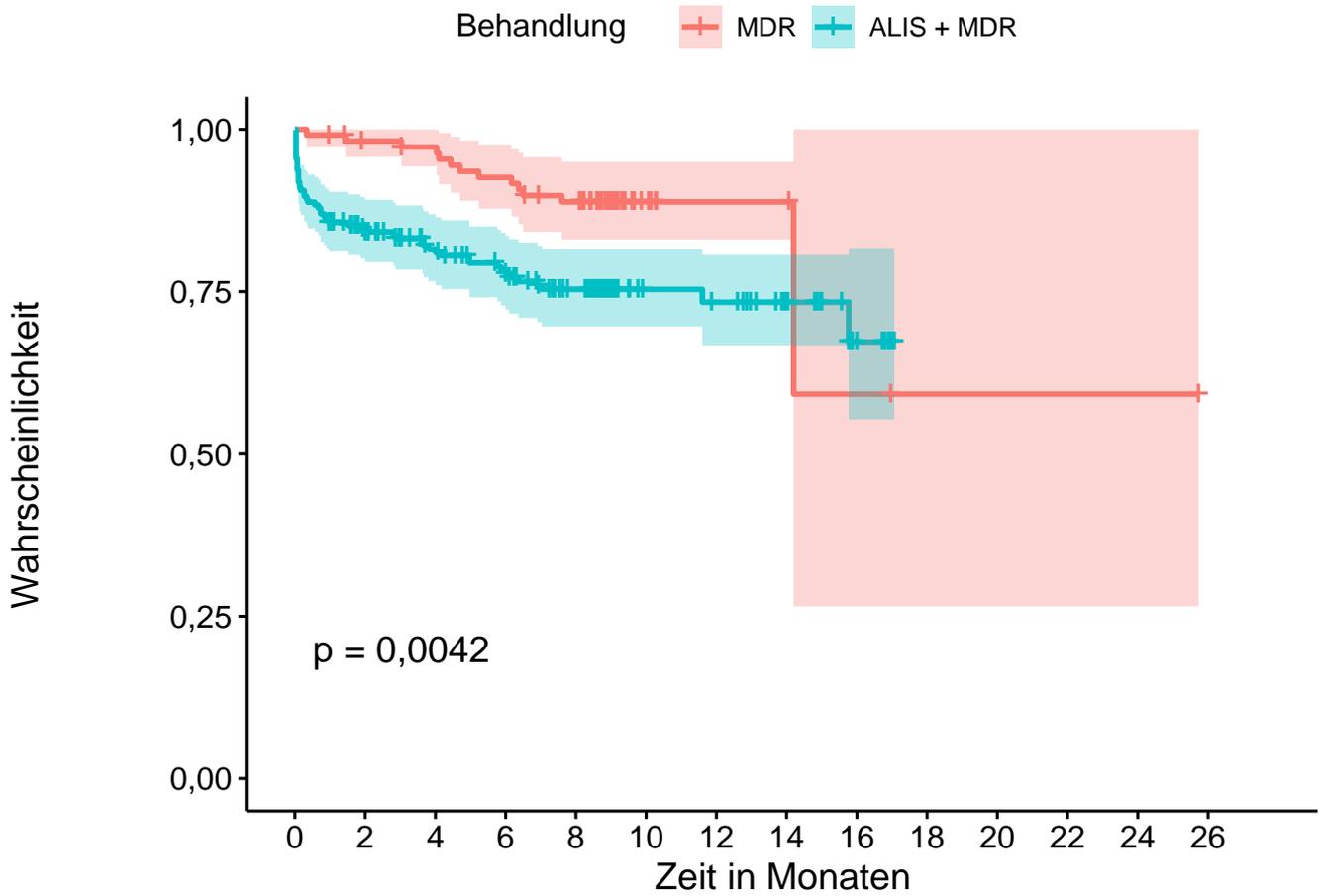


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	101	91	86	83	6	3	3	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	154	125	112	99	33	31	21	10	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Nervous system disorders



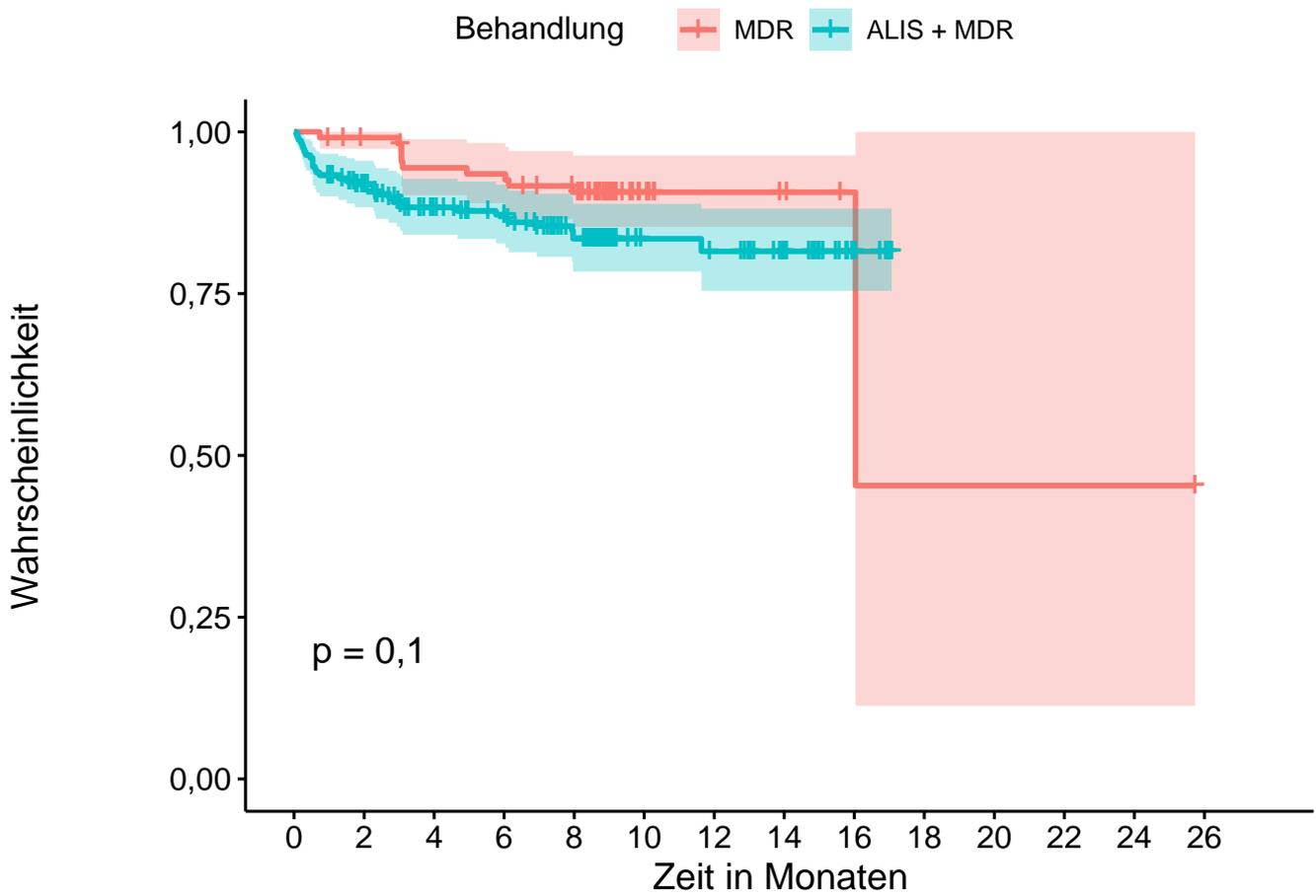
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	106	104	99	93	8	4	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	174	152	139	119	38	36	24	8	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Ear and labyrinth disorders



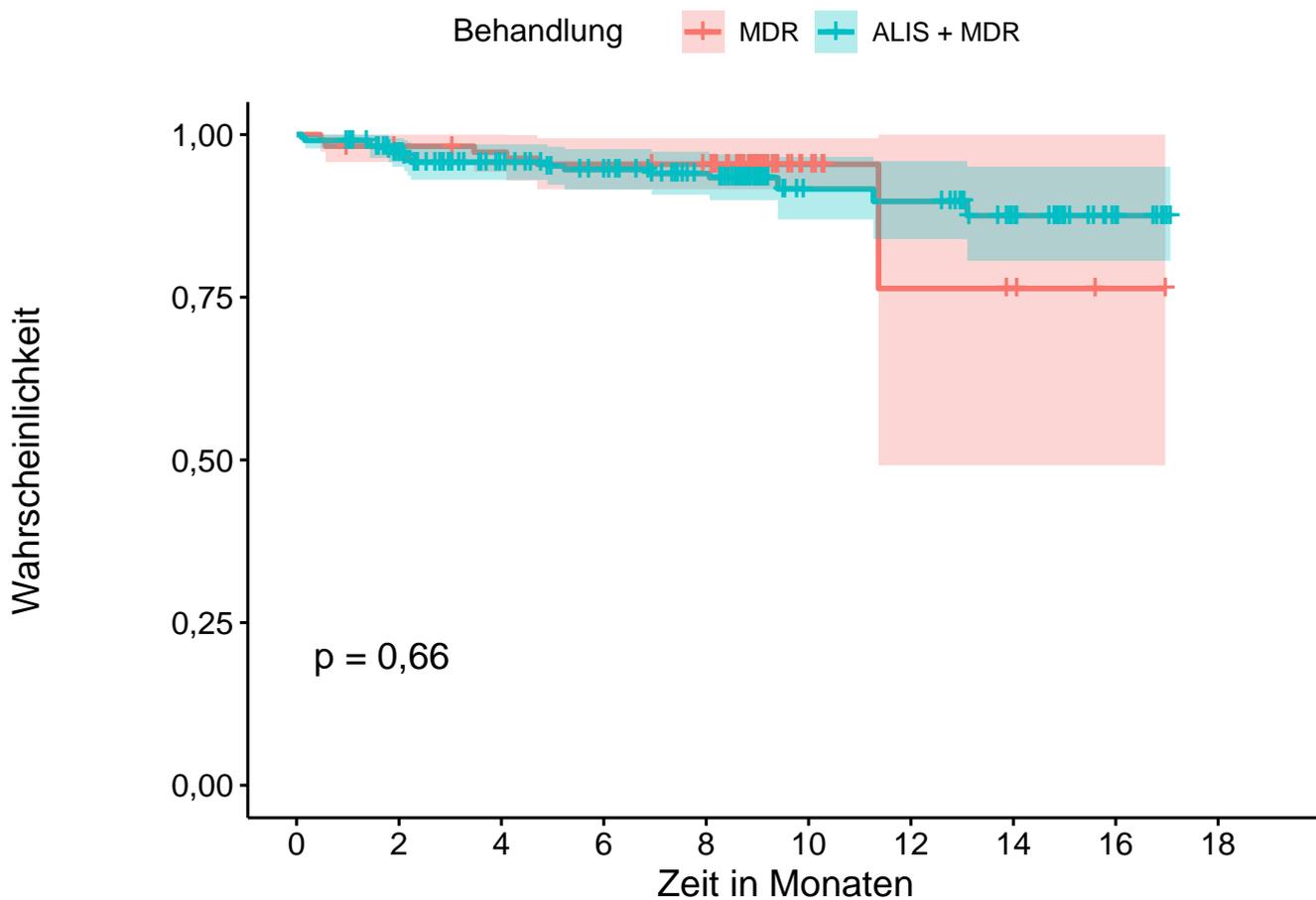
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	107	101	100	94	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	189	162	152	129	43	41	29	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cardiac disorders



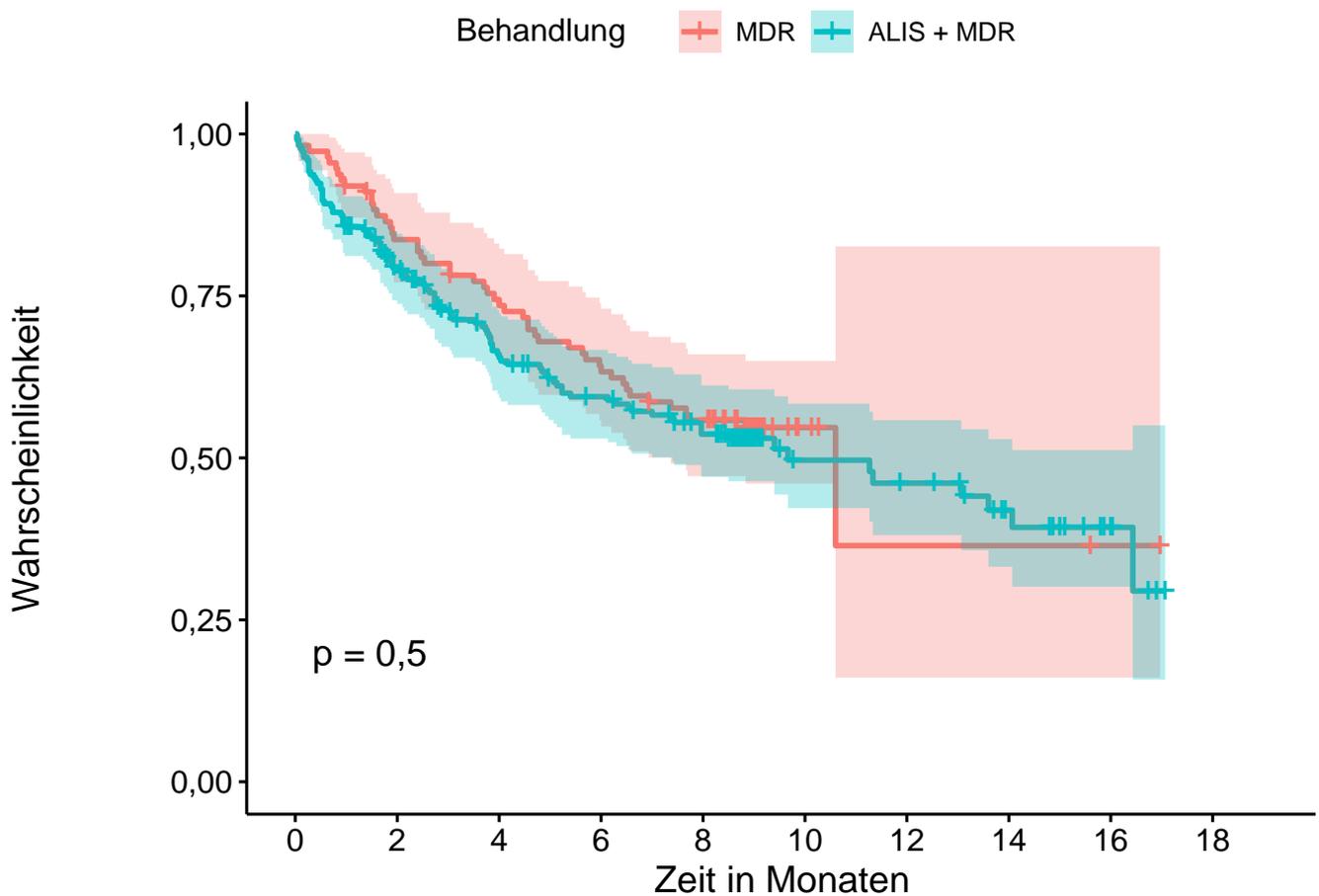
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	107	105	103	101	9	4	3	1	0
ALIS + MDR	223	200	175	164	148	48	47	32	10	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Infections and infestations



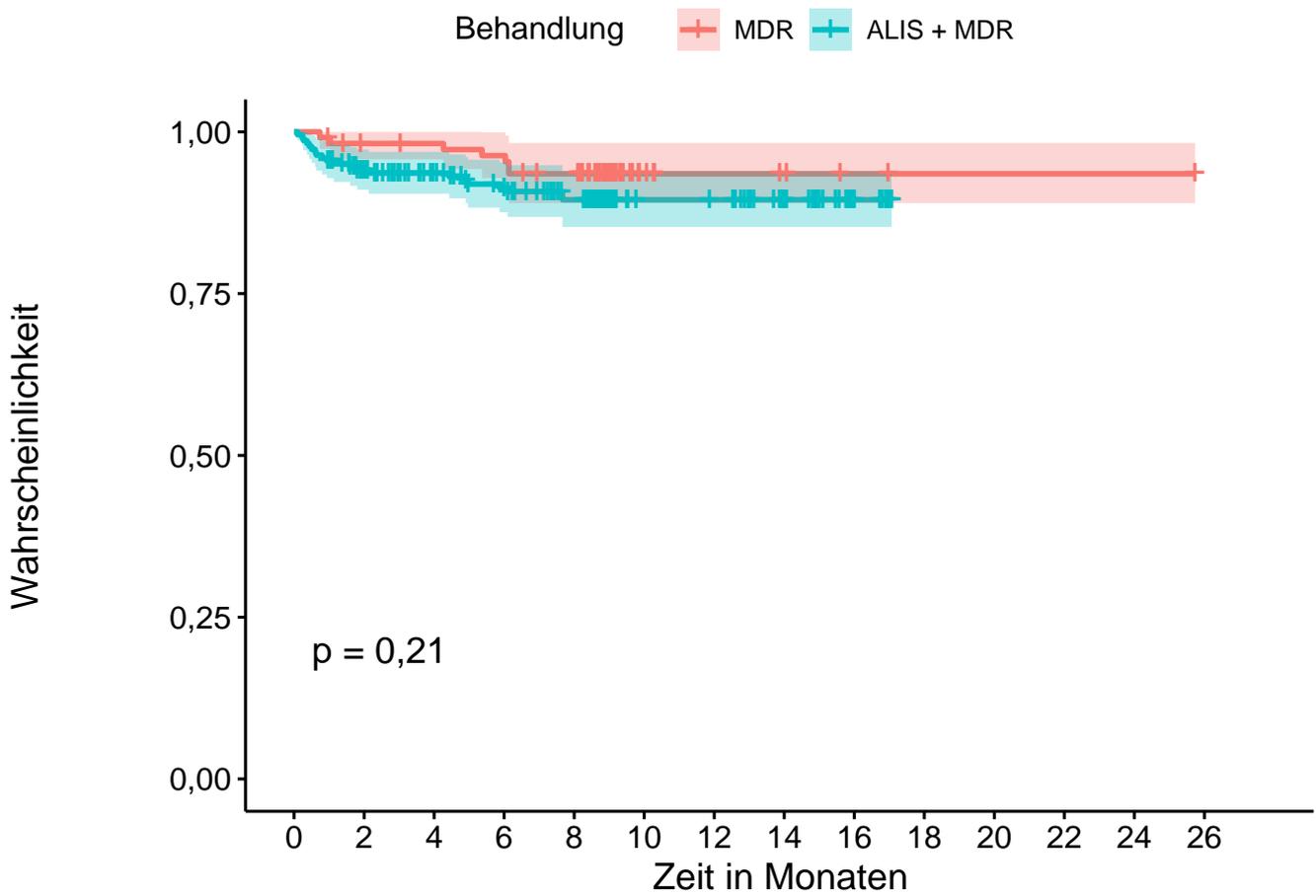
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	91	80	69	59	5	2	2	1	0
ALIS + MDR	223	163	124	106	90	28	25	16	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Psychiatric disorders



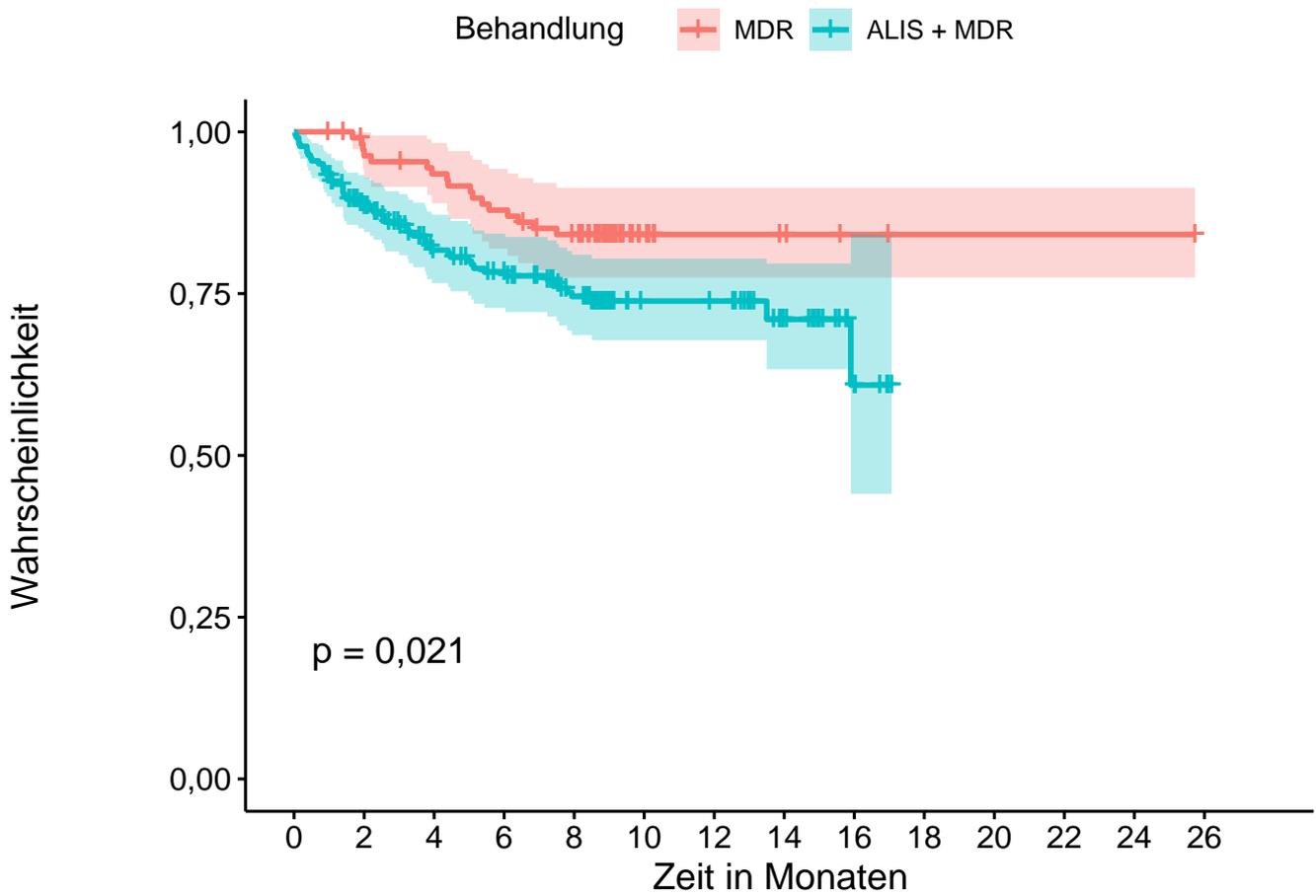
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	106	105	103	98	8	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	194	171	158	142	48	47	31	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders

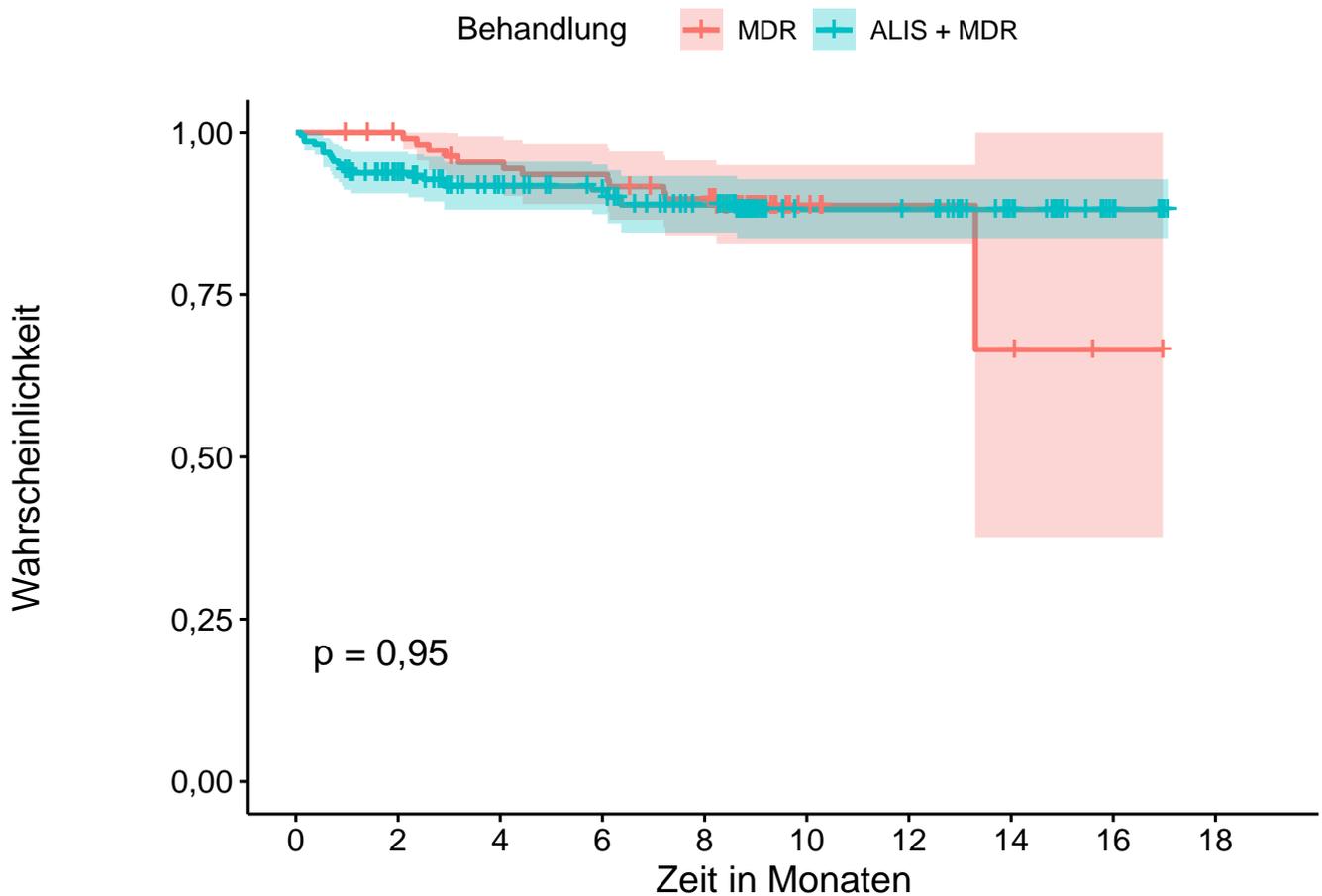


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	105	100	94	87	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	182	147	134	115	36	35	19	6	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Metabolism and nutrition disorders



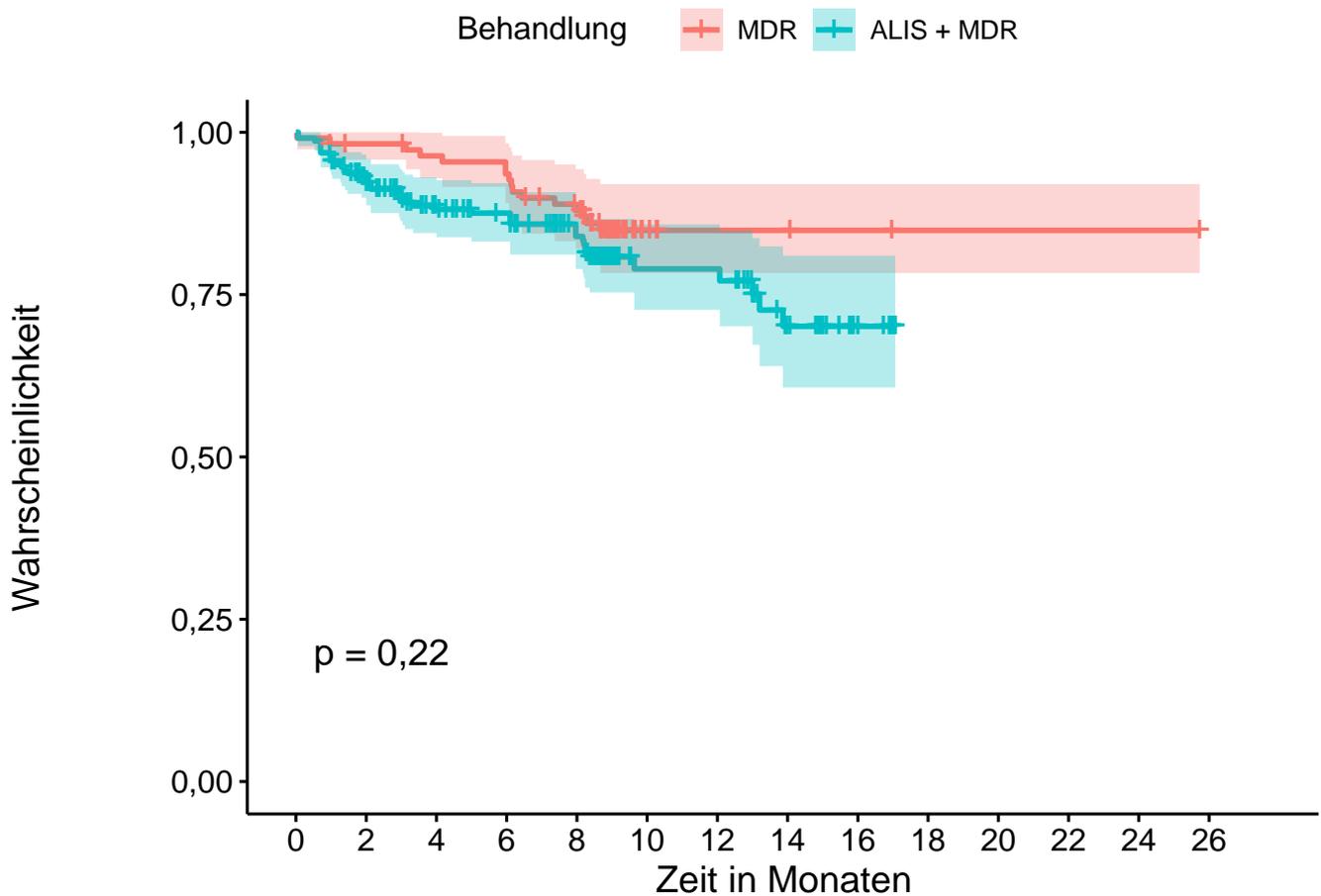
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	102	100	94	7	4	3	1	0
ALIS + MDR	223	194	169	160	143	49	48	32	9	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Investigations



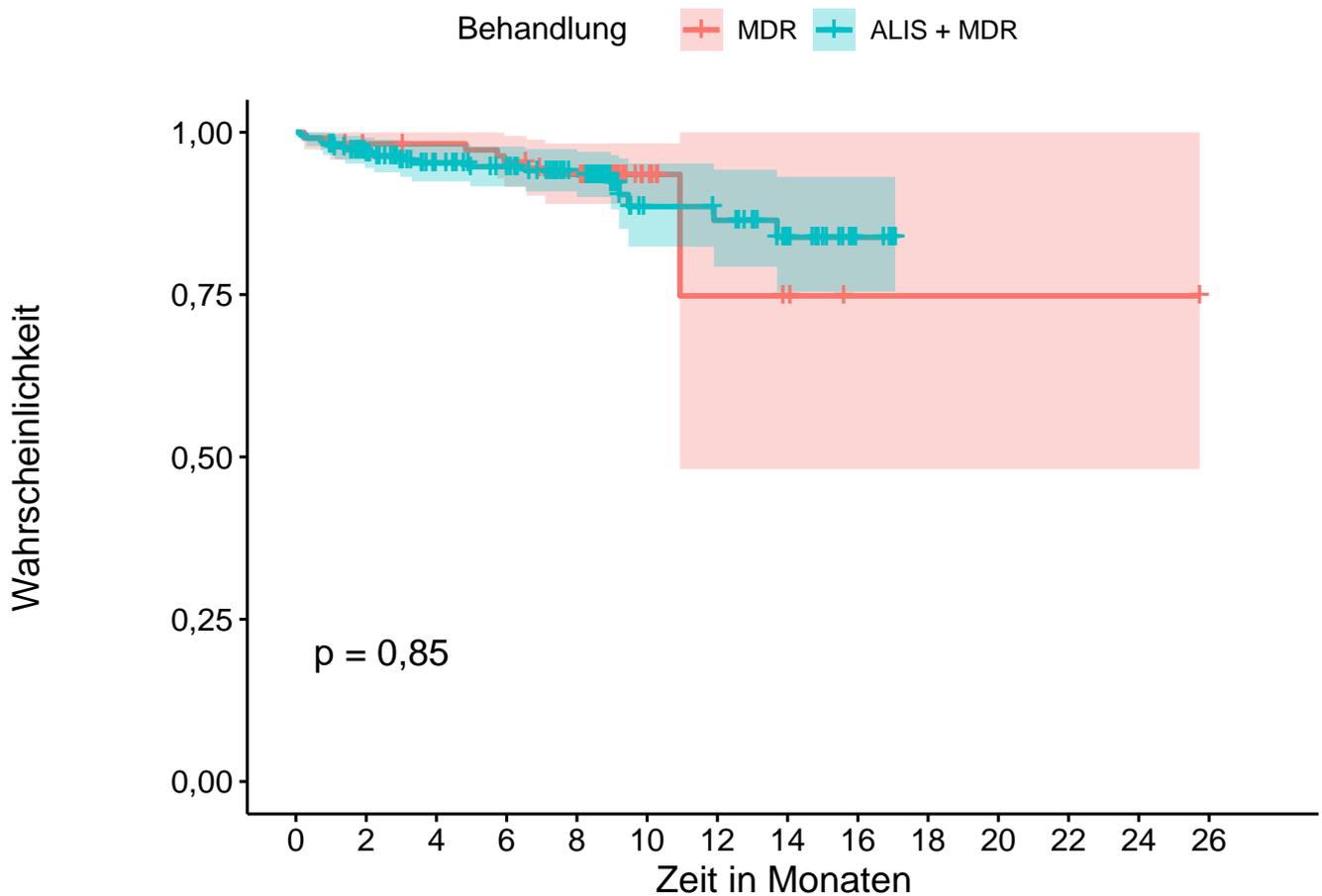
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	107	104	101	92	6	3	3	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	193	164	153	134	43	43	25	8	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Injury, poisoning and procedural complications

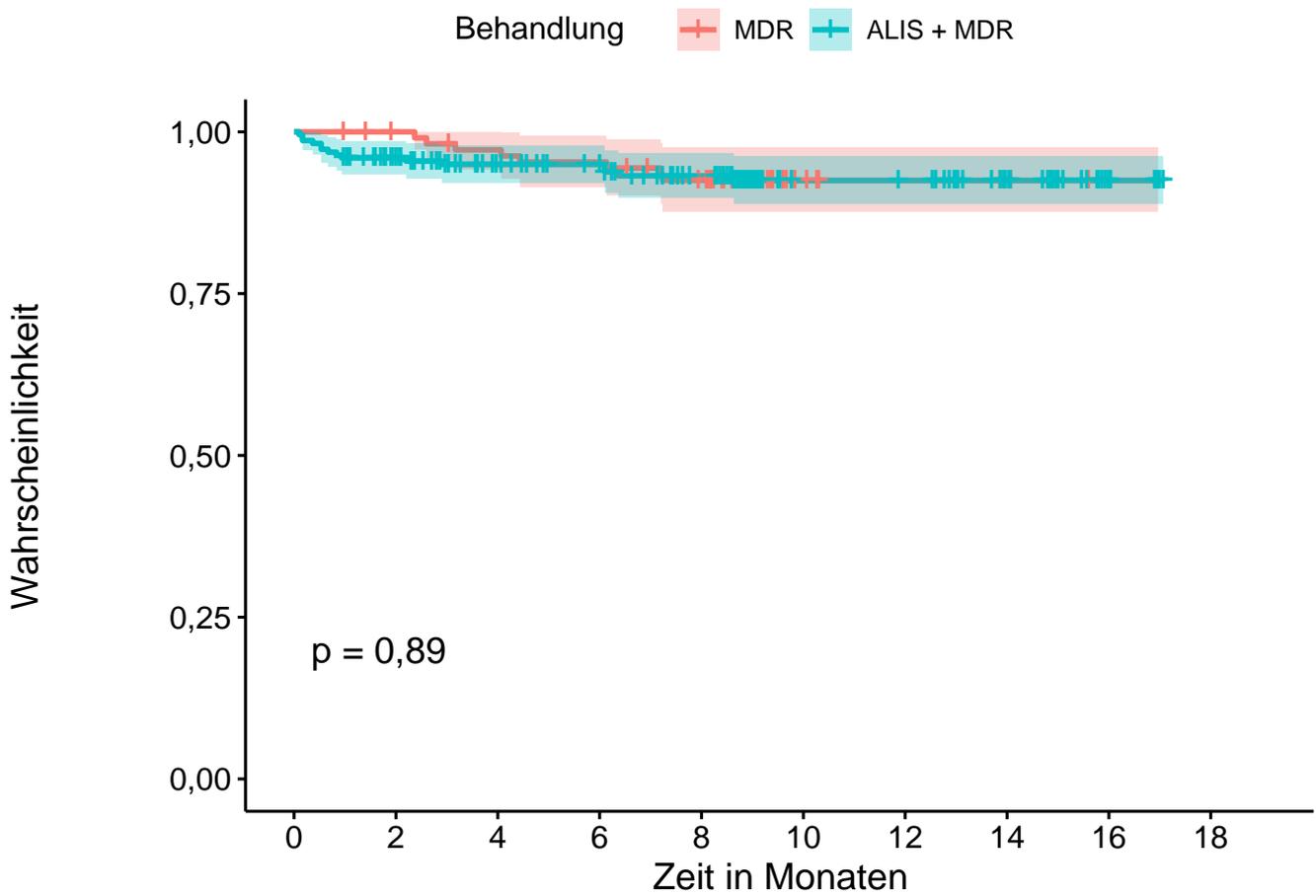


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	106	105	102	98	9	4	3	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	200	174	163	145	43	41	26	6	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Decreased appetite



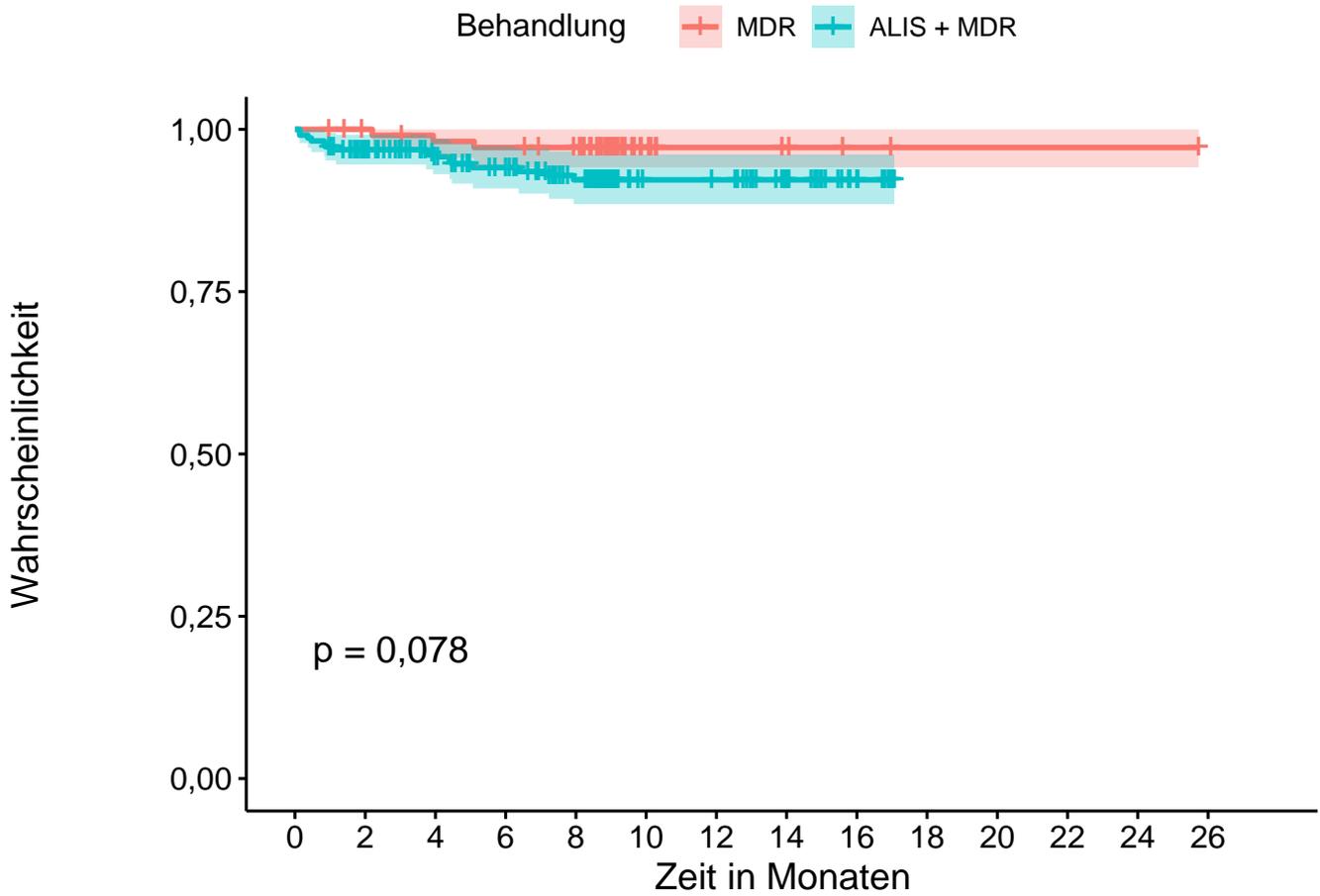
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	104	102	96	7	4	3	1	0
ALIS + MDR	223	198	174	165	147	50	49	33	9	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Arthralgia



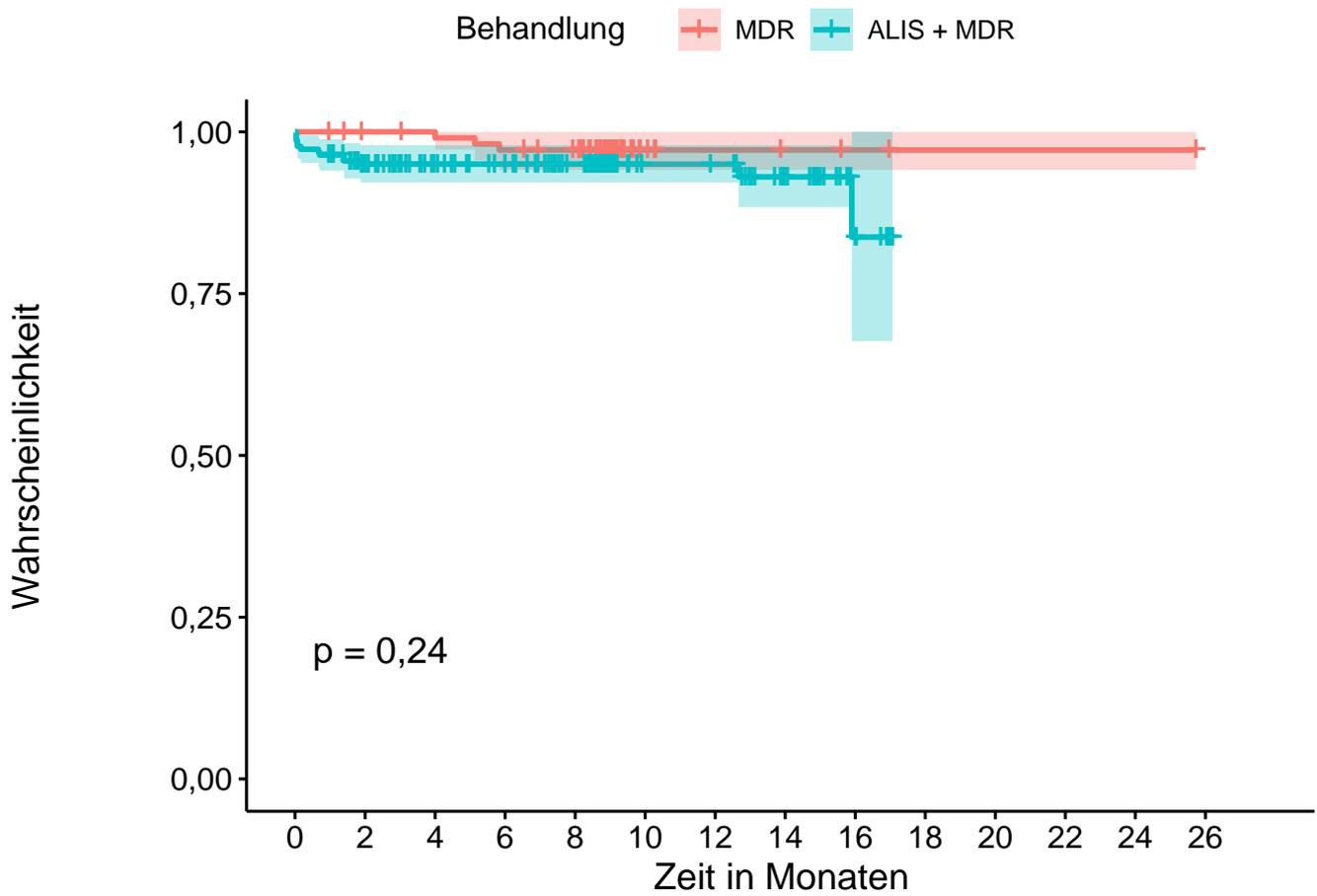
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	108	105	104	101	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	199	175	162	141	44	43	28	10	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Chest discomfort



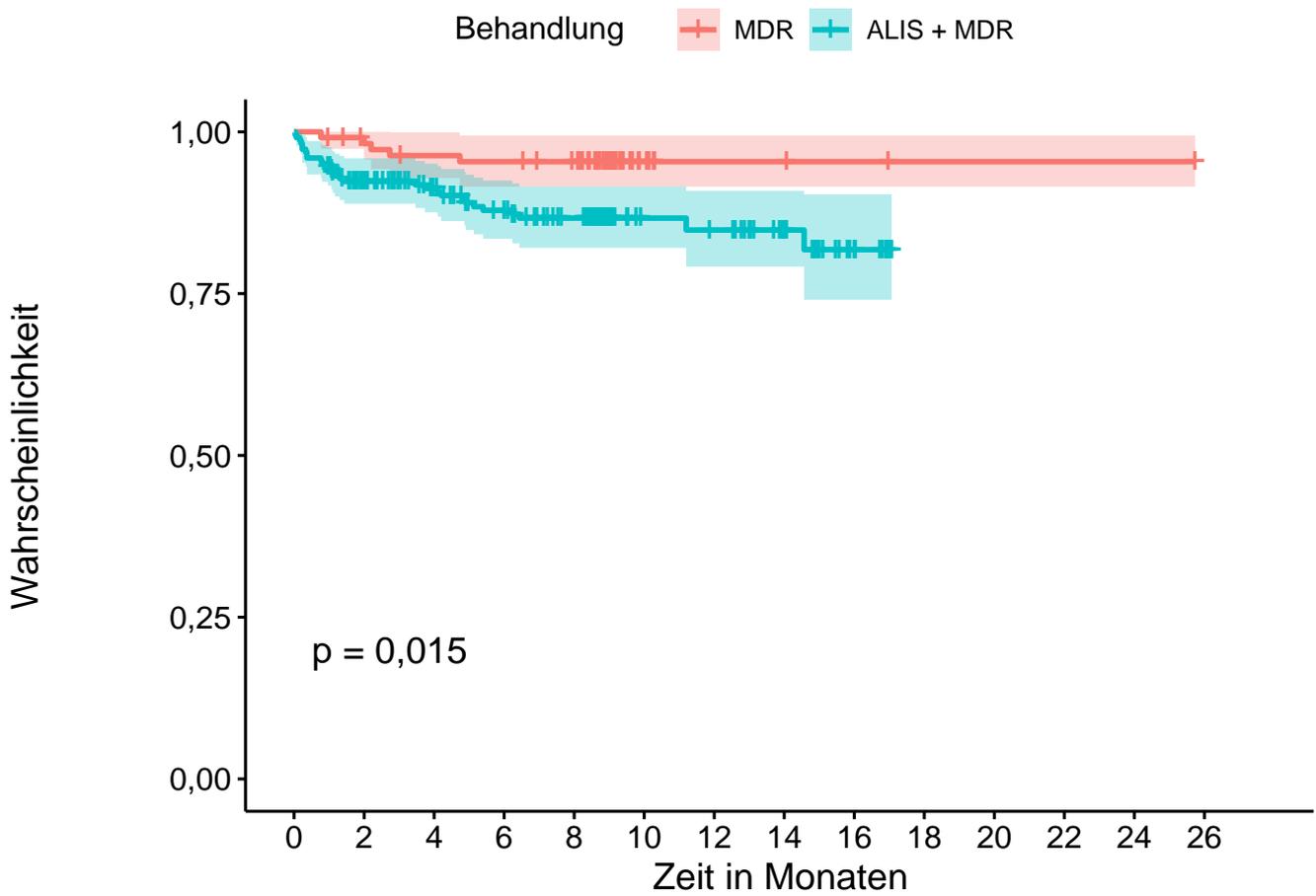
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	108	107	104	101	7	4	3	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	196	175	165	148	51	50	33	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

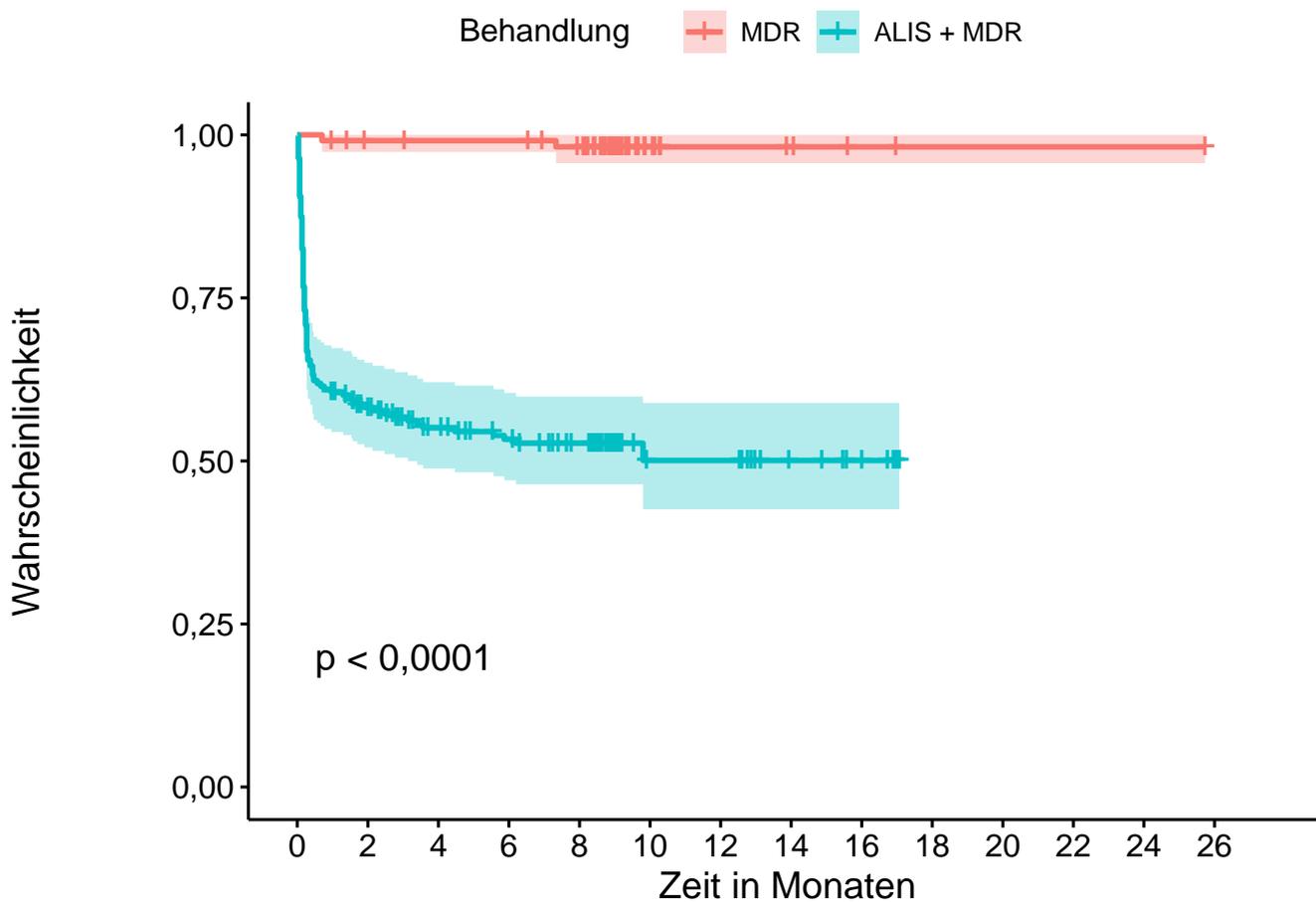
### Any AEs\_Diarrhoea



### Patienten unter Risiko



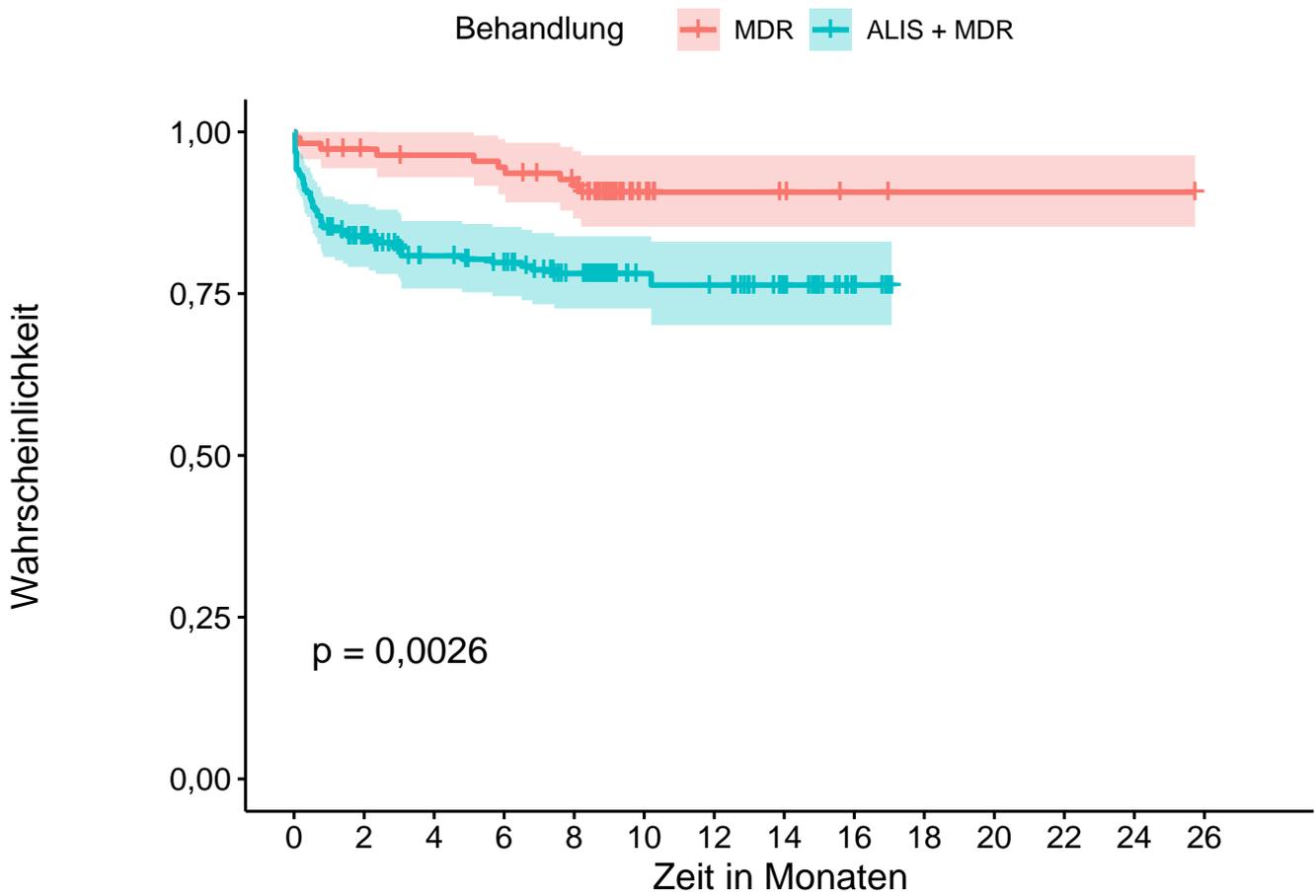
### Any AEs\_Dysphonia



### Patienten unter Risiko



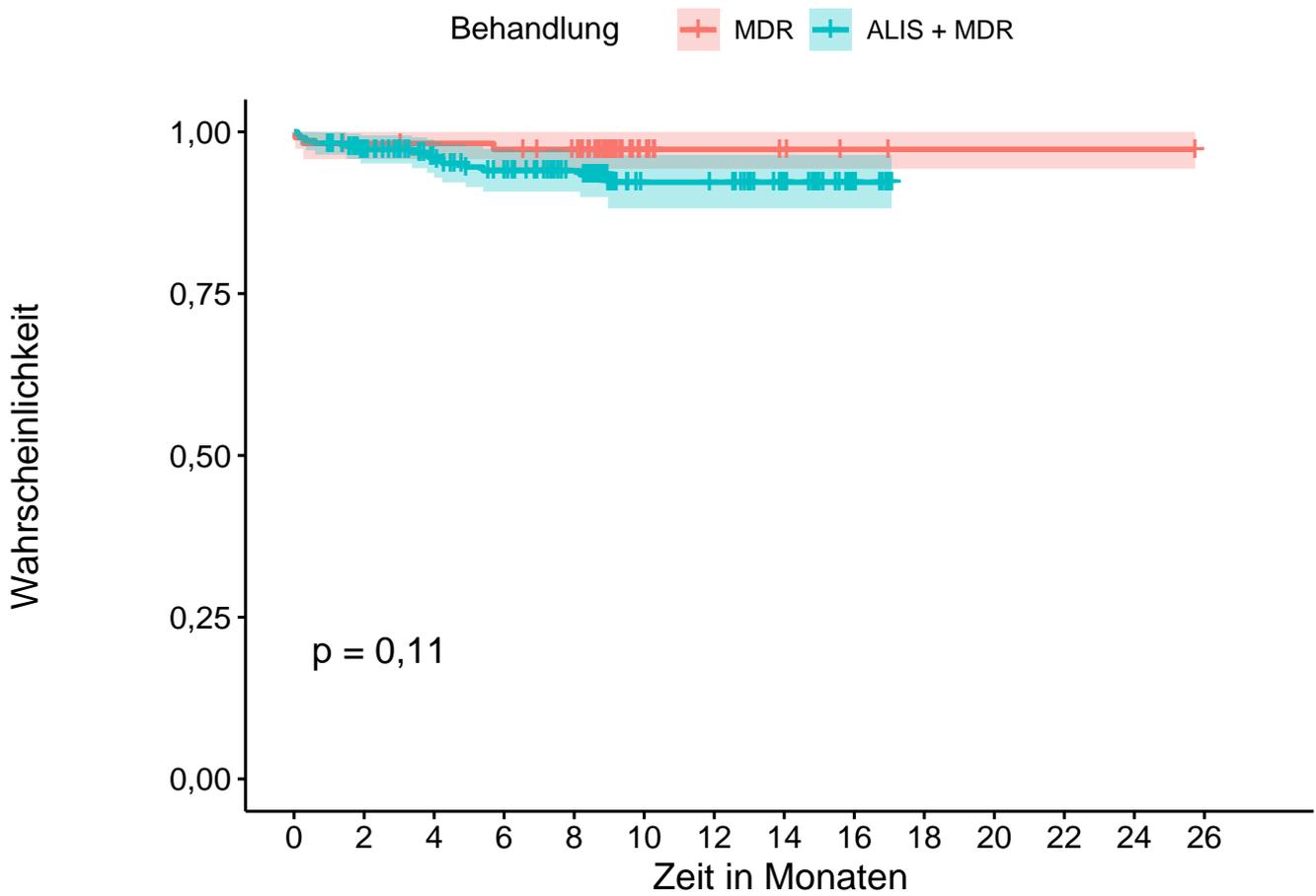
### Any AEs\_Dyspnoea



### Patienten unter Risiko



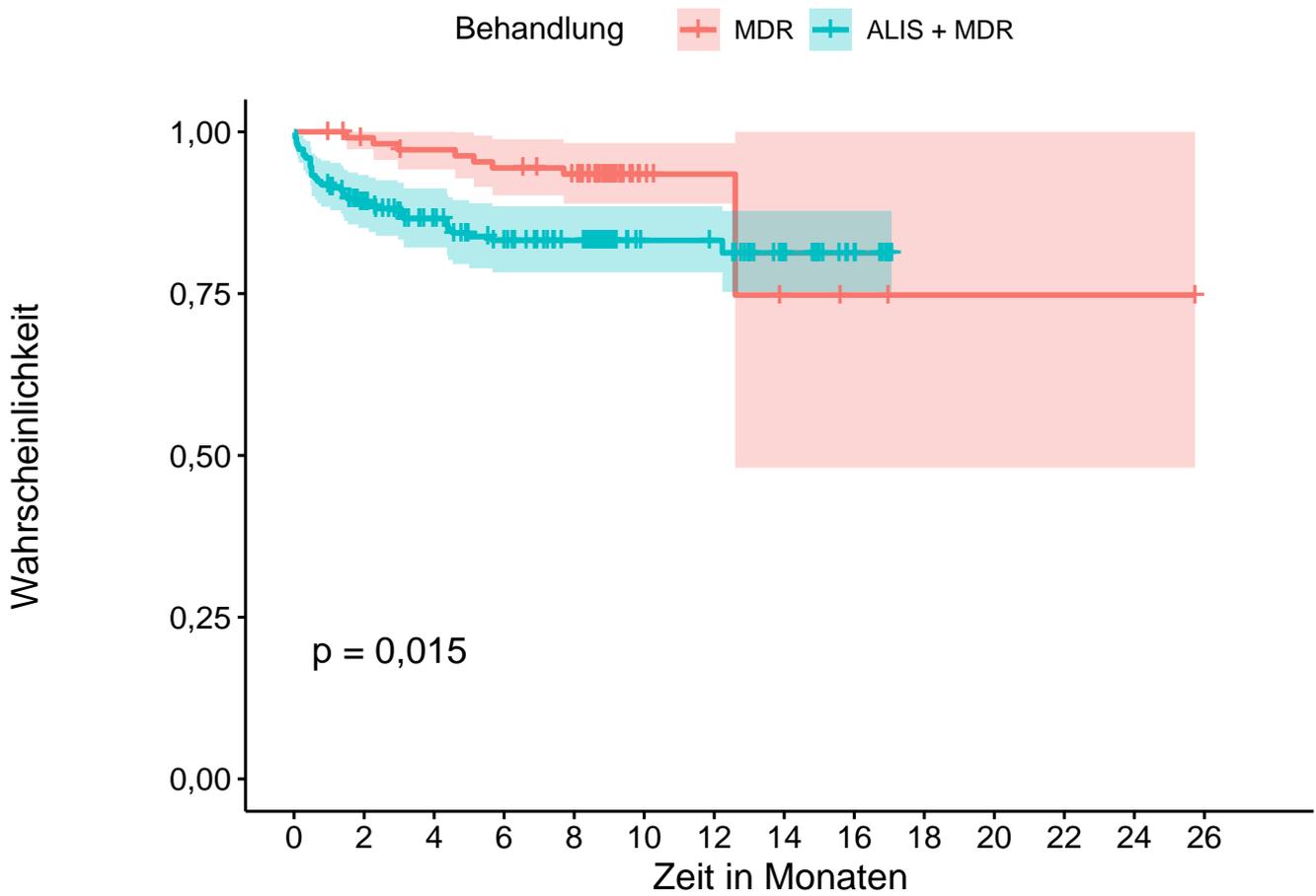
### Any AEs\_Vomiting



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Fatigue



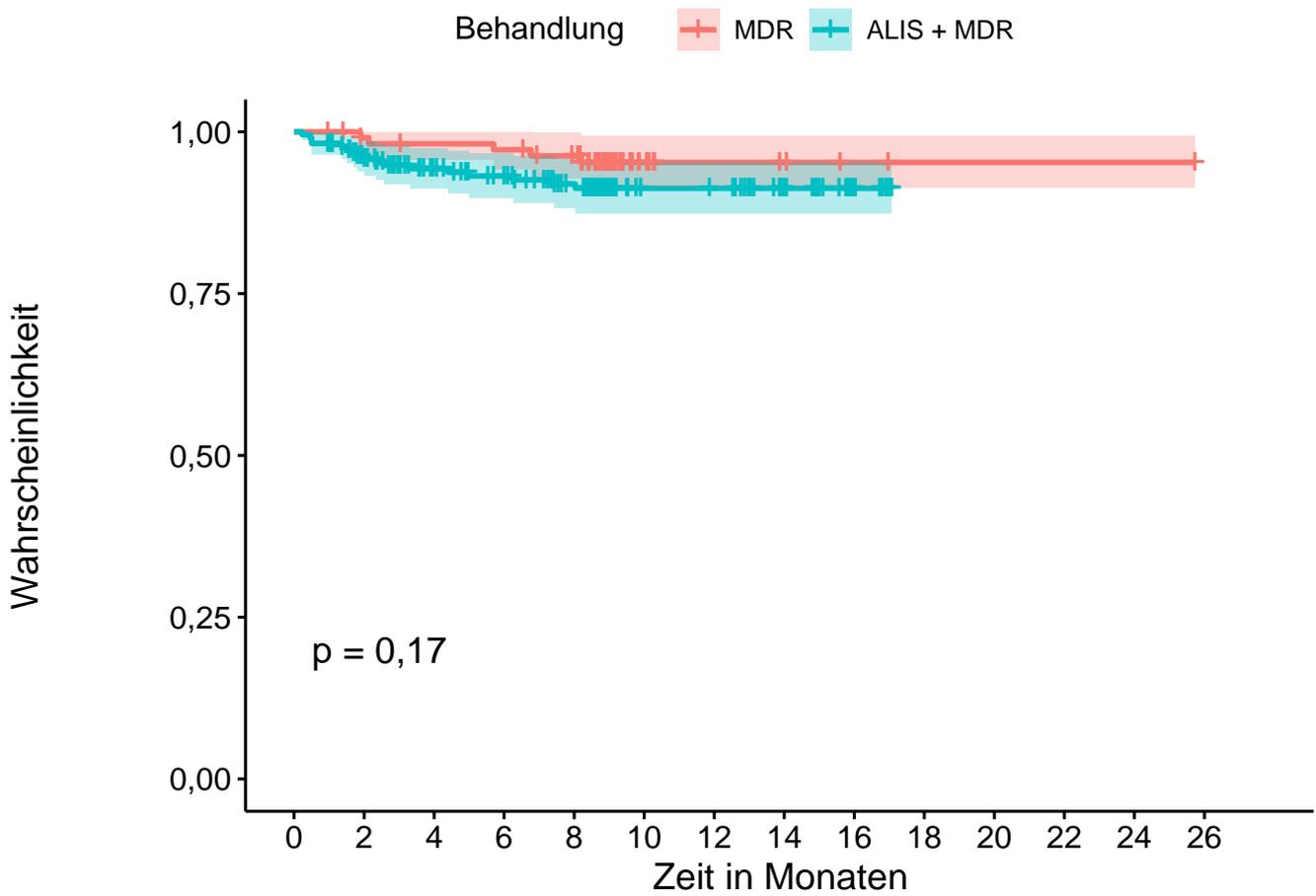
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	107	104	101	97	7	5	3	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	182	159	144	130	44	43	27	10	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Pyrexia



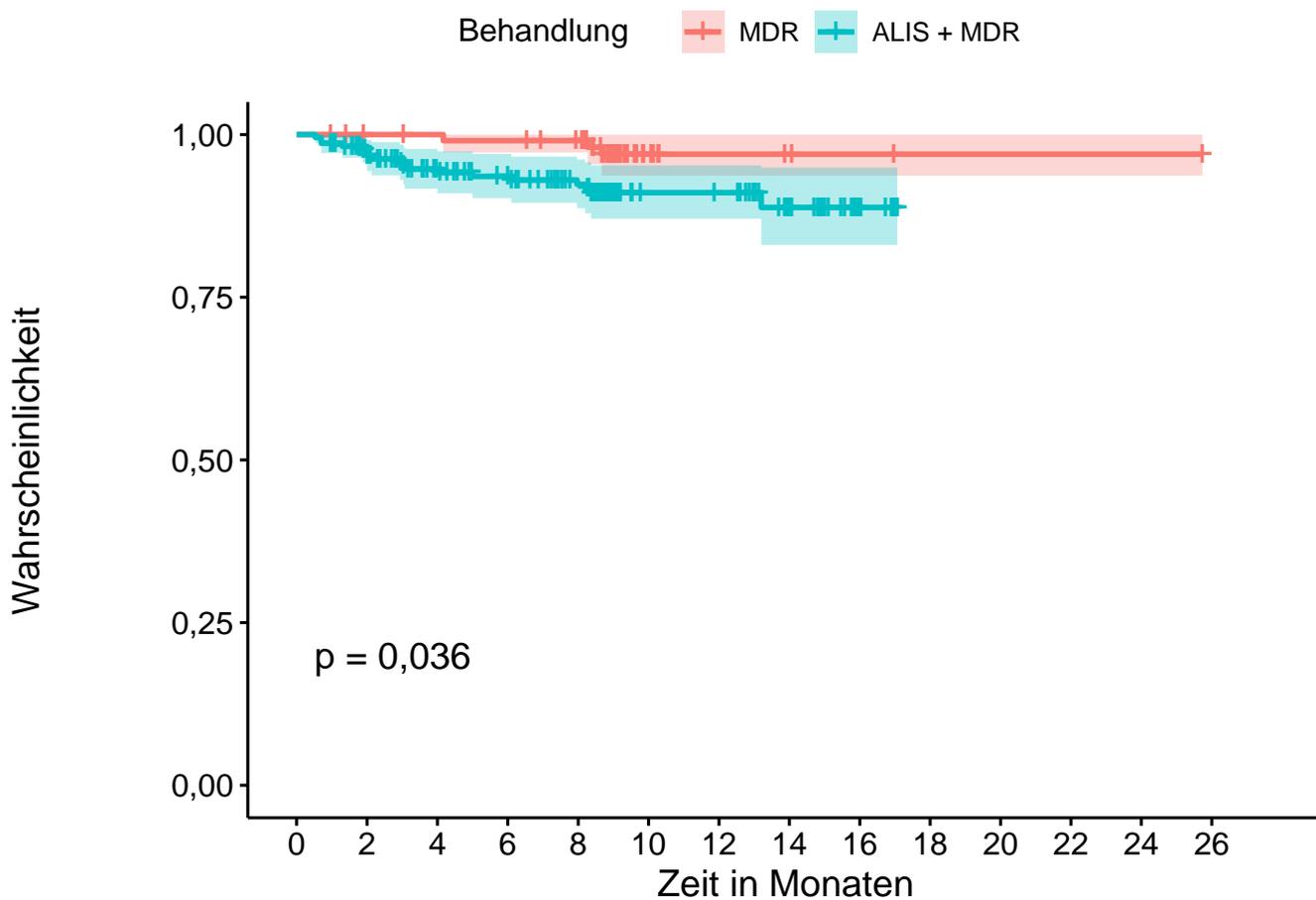
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	107	105	104	100	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	198	171	159	141	49	48	33	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

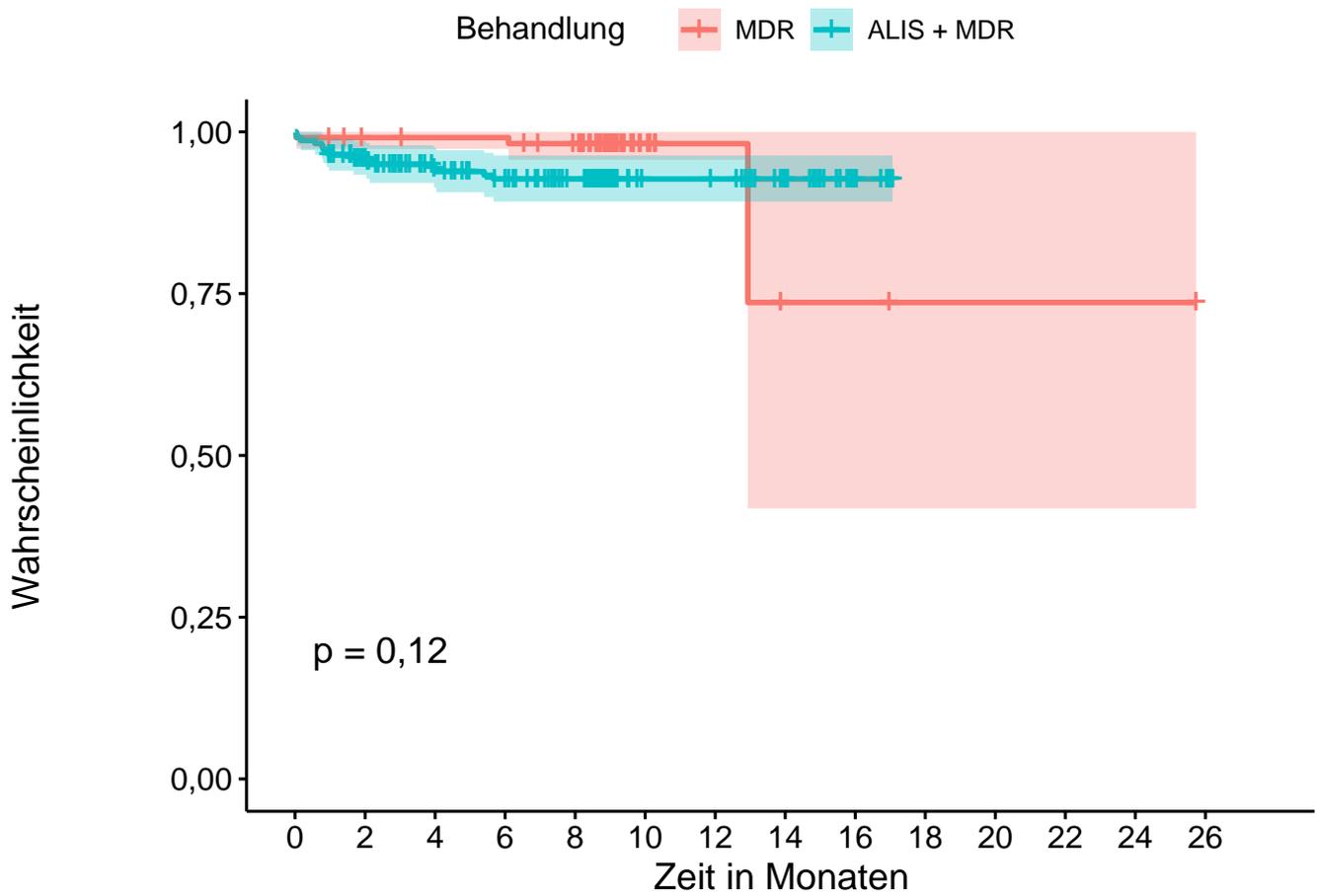
### Any AEs\_Weight decreased



### Patienten unter Risiko



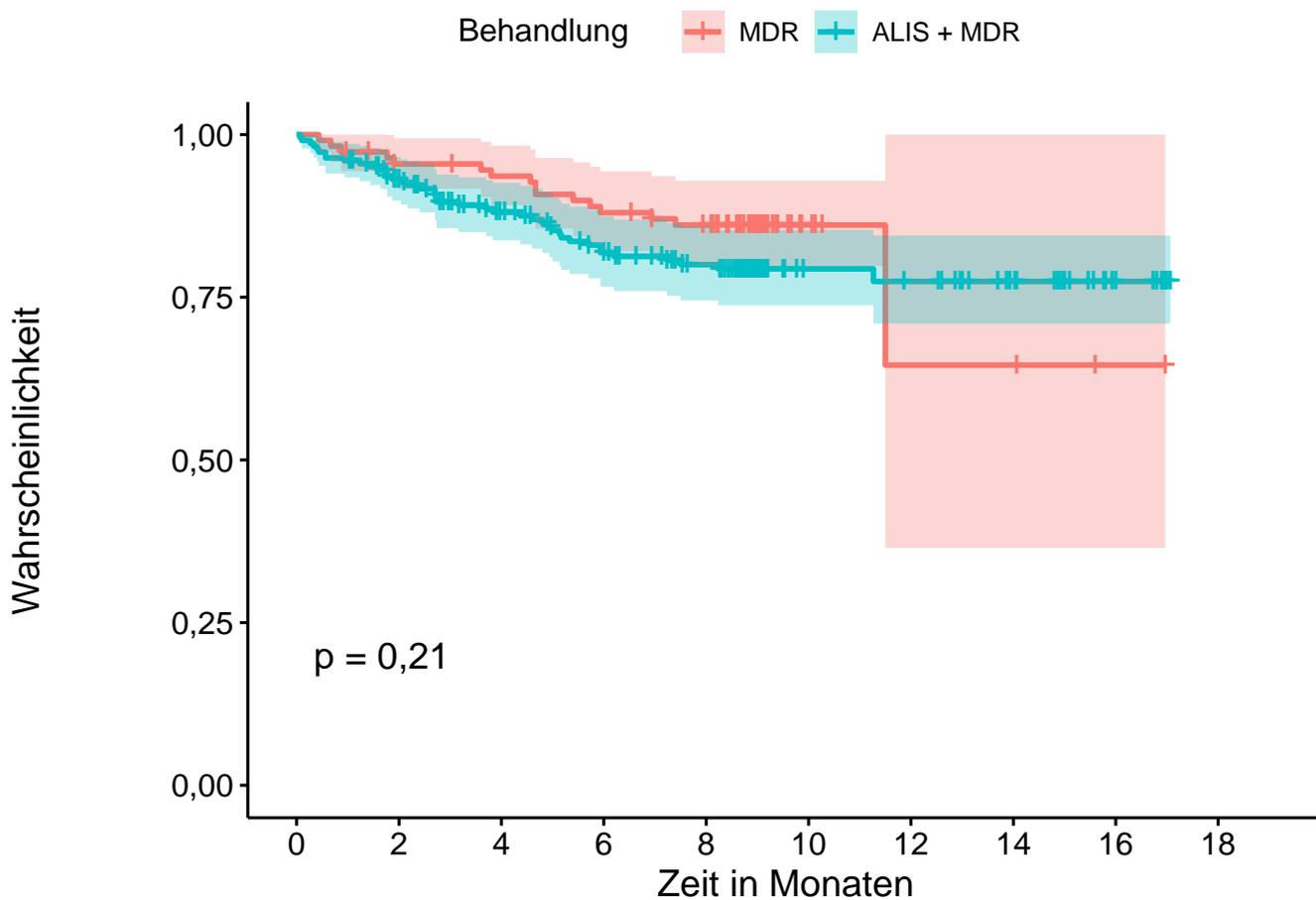
### Any AEs\_Wheezing



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_HAEMOPTYSIS



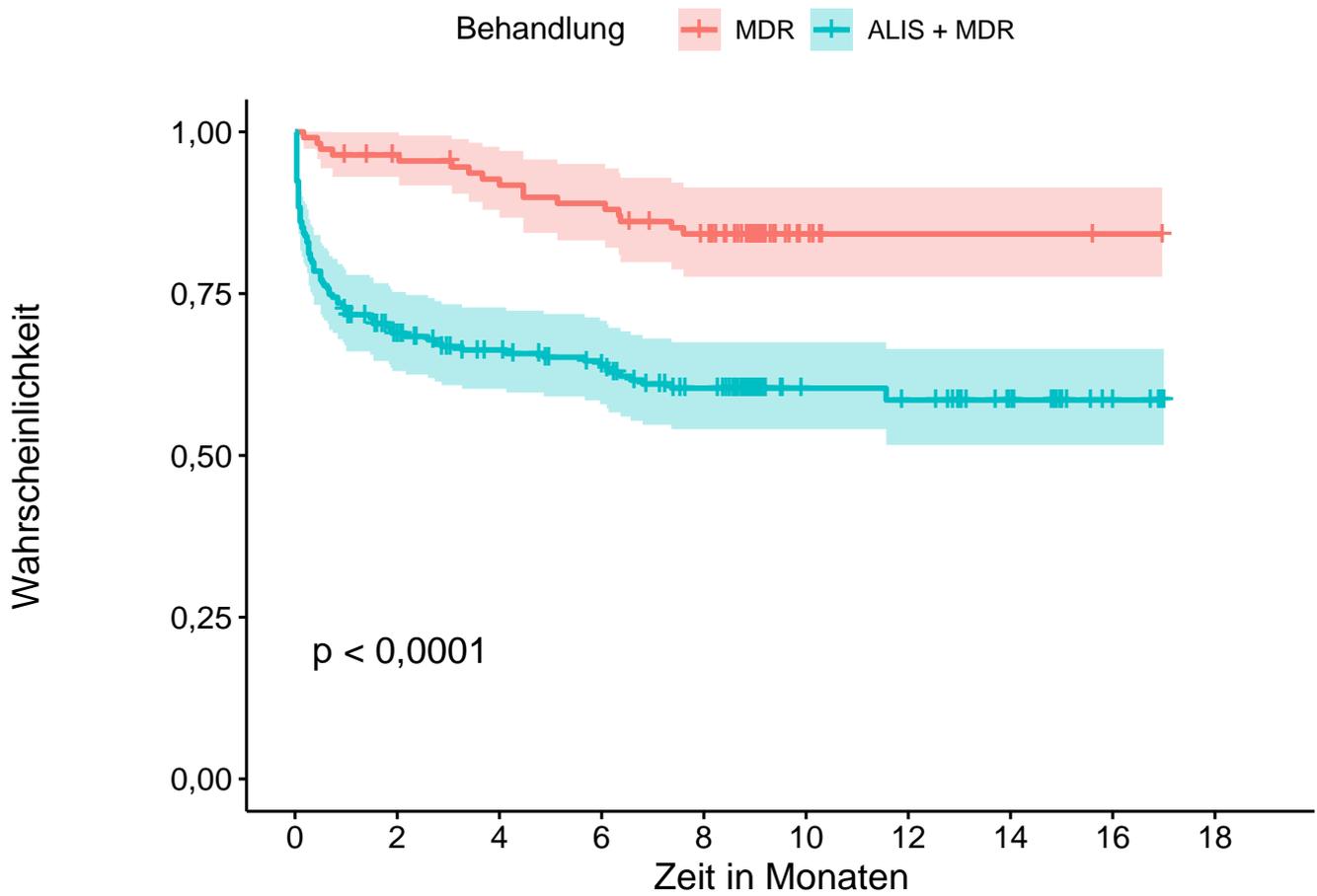
Behandlung

Patienten unter Risiko

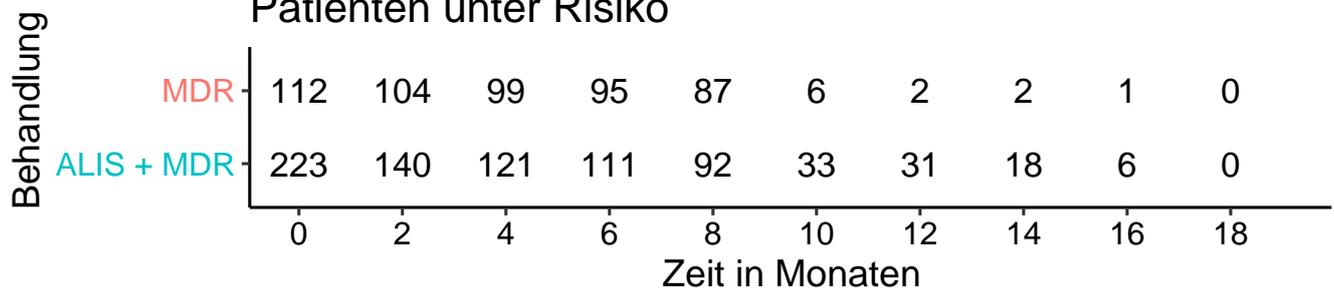
MDR	112	103	100	94	89	7	3	3	1	0
ALIS + MDR	223	193	163	142	124	41	39	27	9	0

Zeit in Monaten

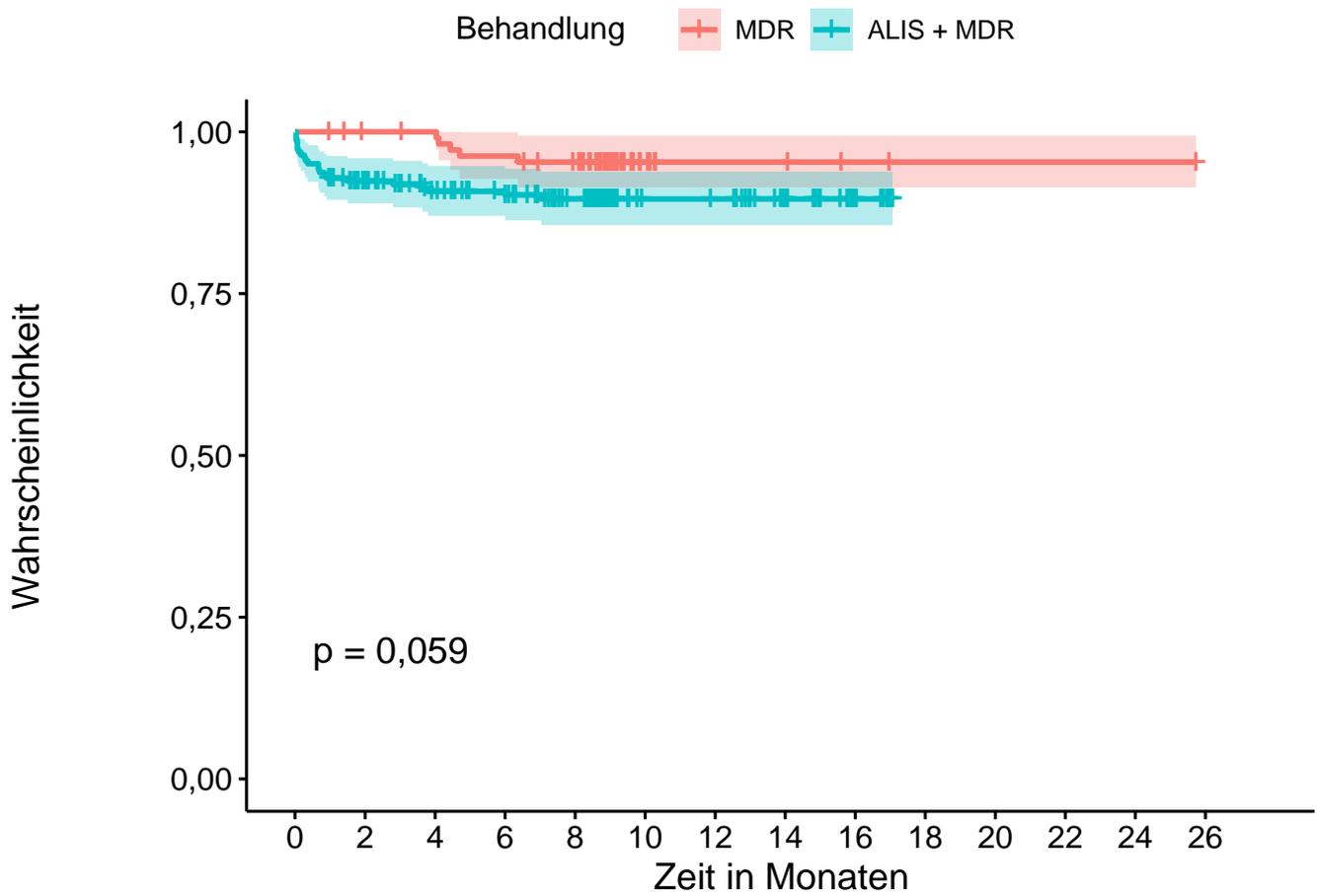
### Any AEs\_Cough



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Headache



### Patienten unter Risiko

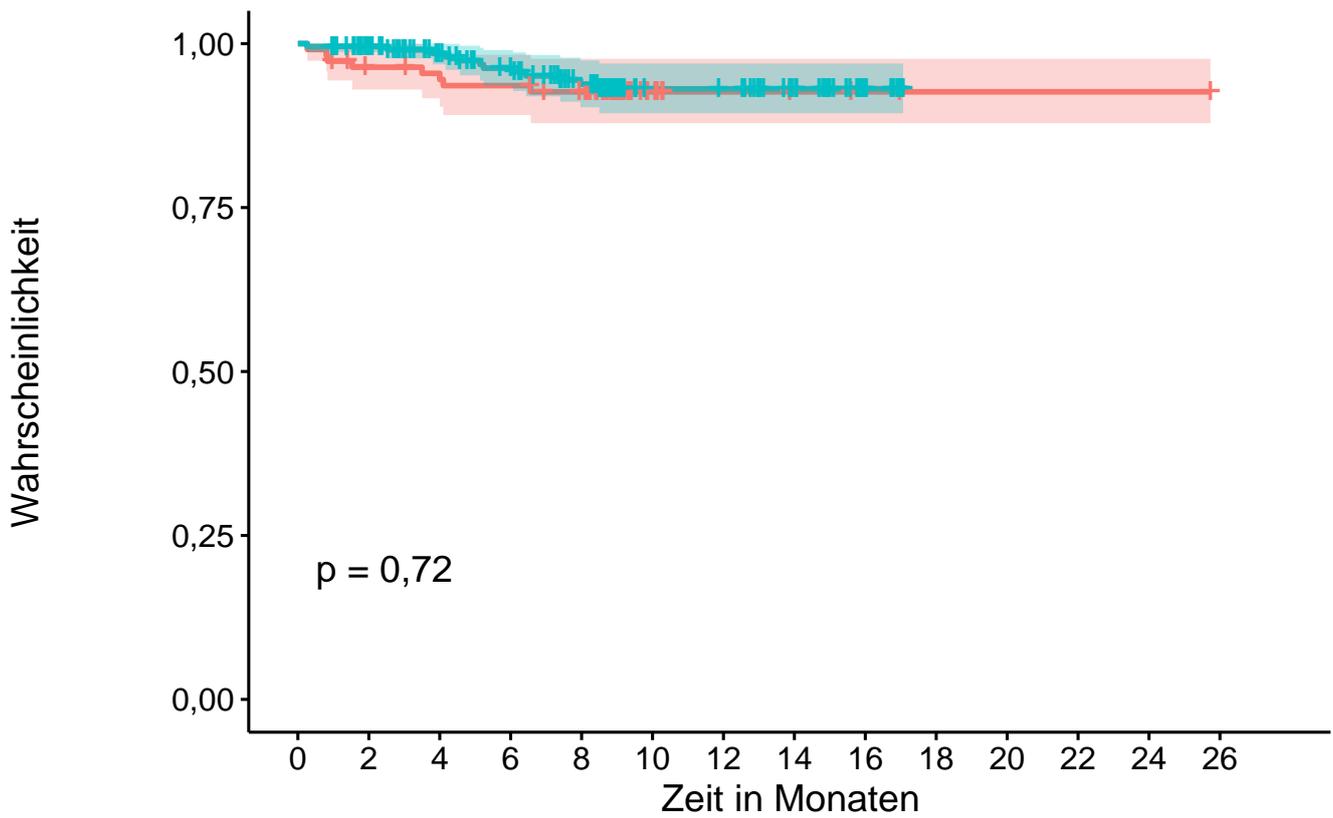
Behandlung

MDR	112	108	107	103	99	8	4	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	191	170	160	140	47	46	31	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nasopharyngitis

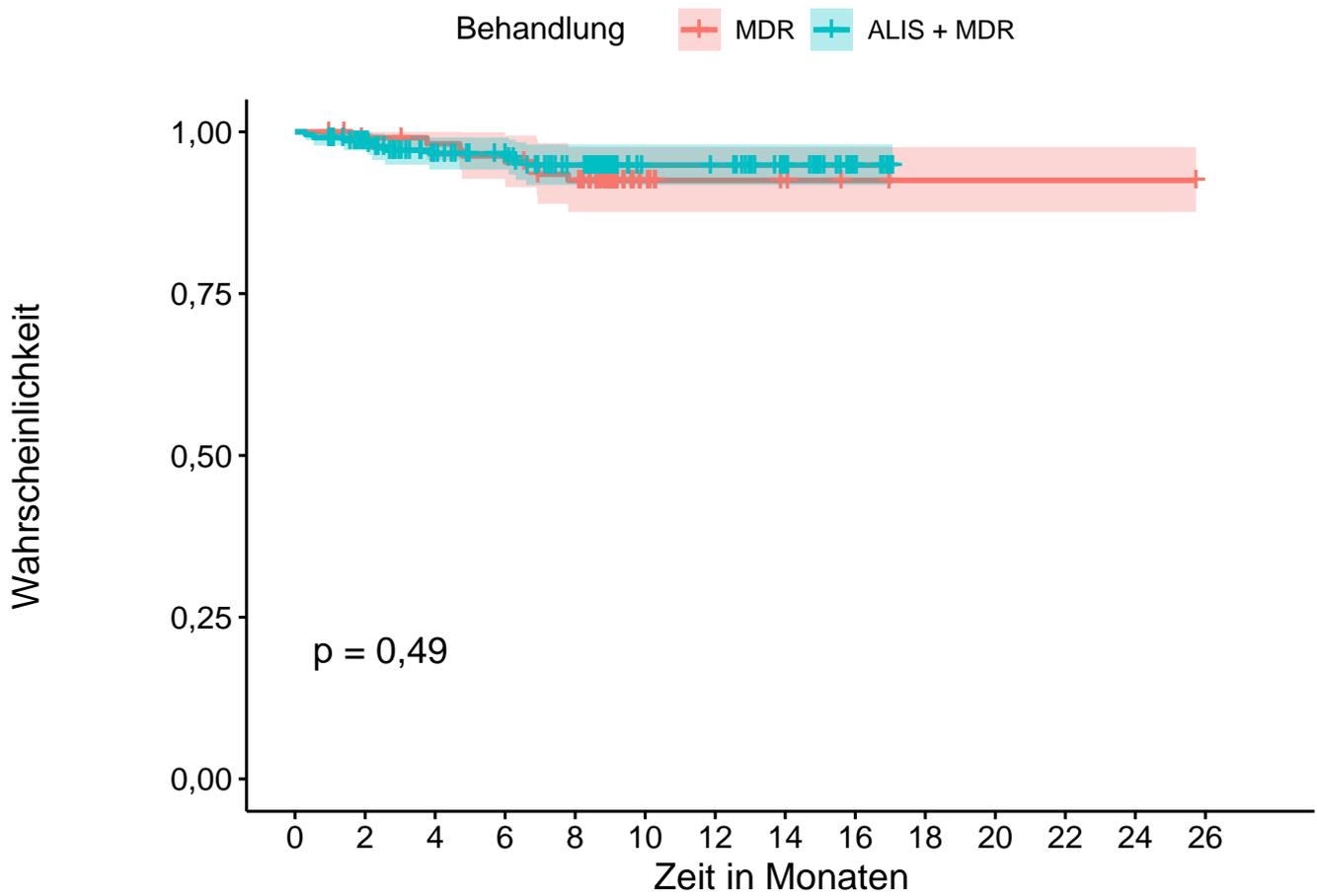
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	104	102	100	96	8	4	3	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	180	166	145	49	48	34	11	0	0	0	0	0

### Any AEs\_Pneumonia



### Patienten unter Risiko

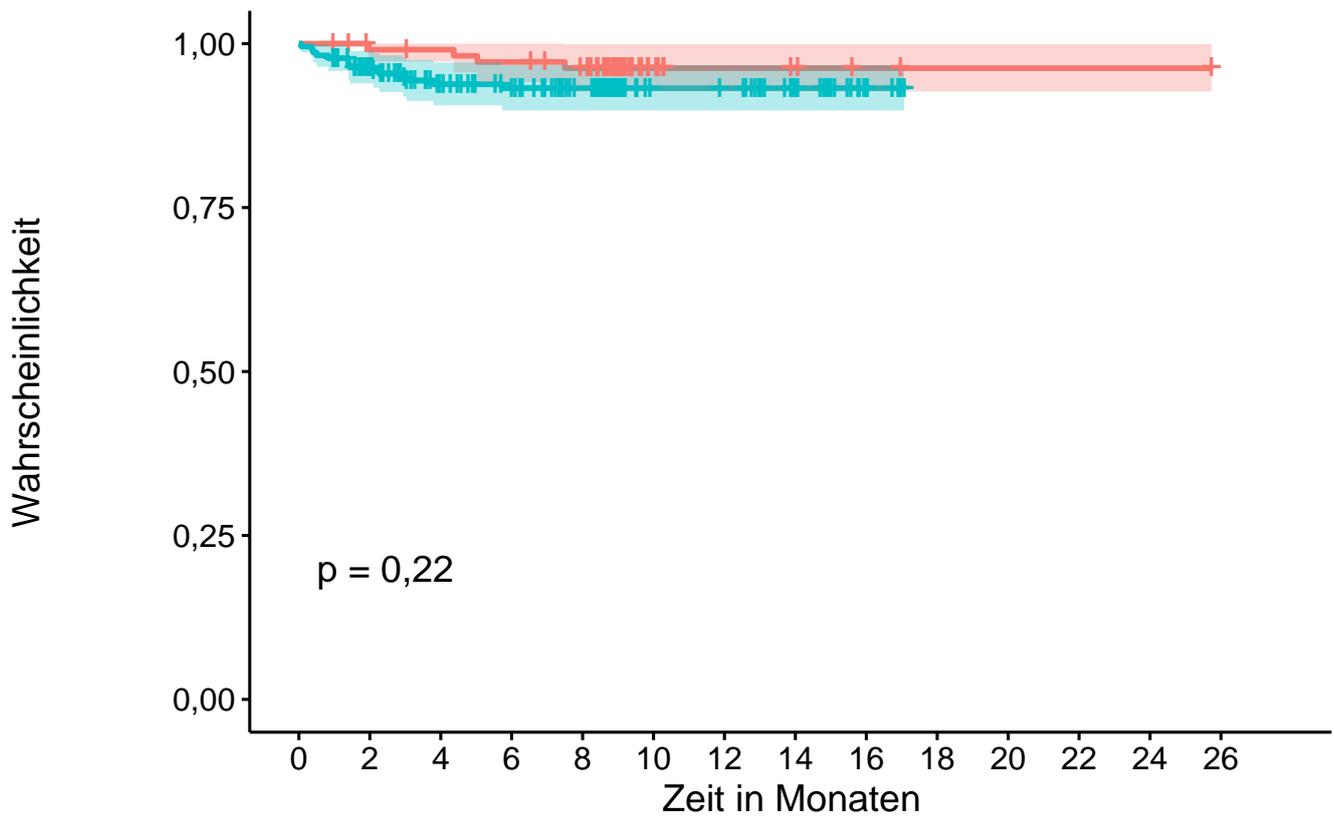
Behandlung

MDR	112	107	105	103	97	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	204	178	169	151	52	51	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Back pain

Behandlung MDR ALIS + MDR

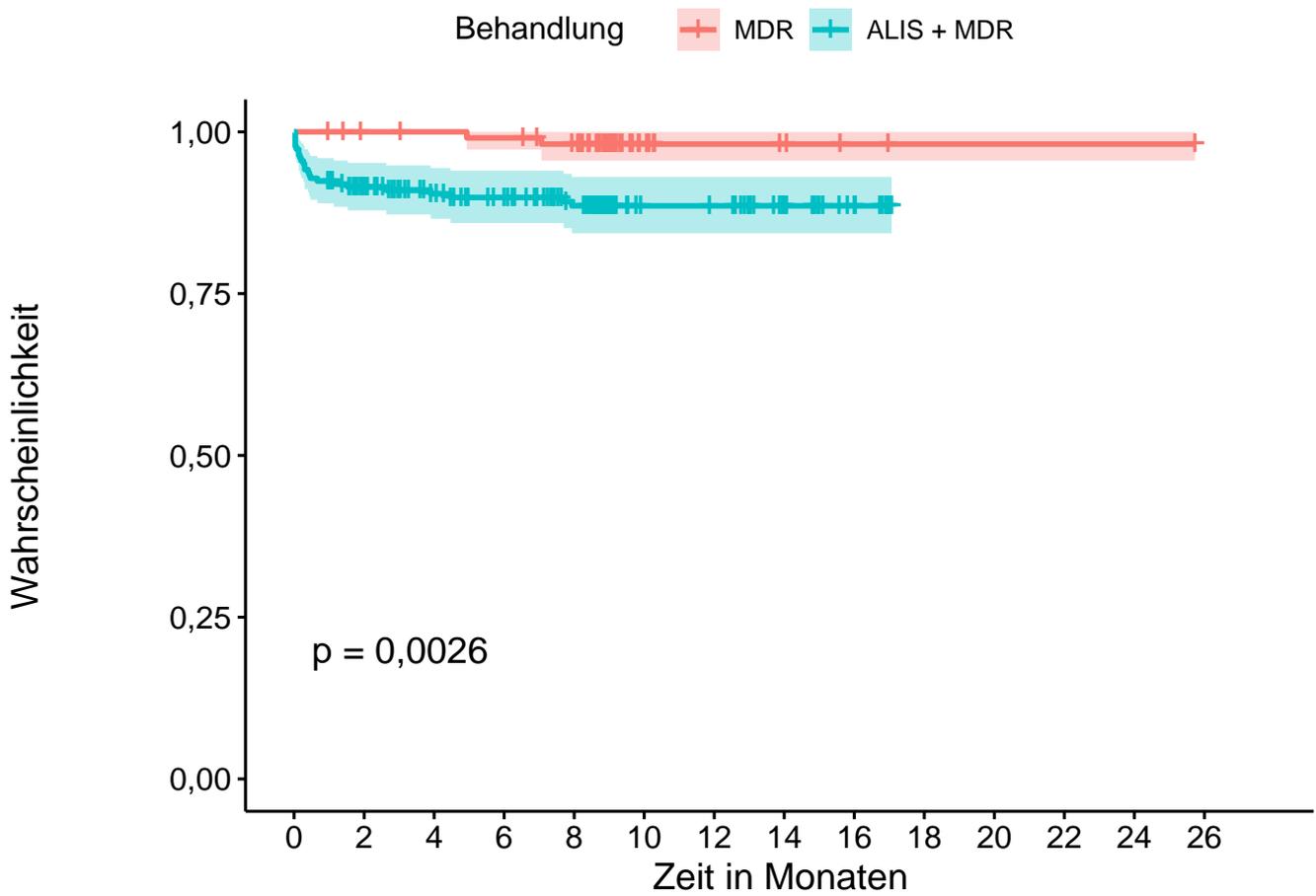


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	107	106	104	100	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	198	171	159	142	48	47	31	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oropharyngeal pain



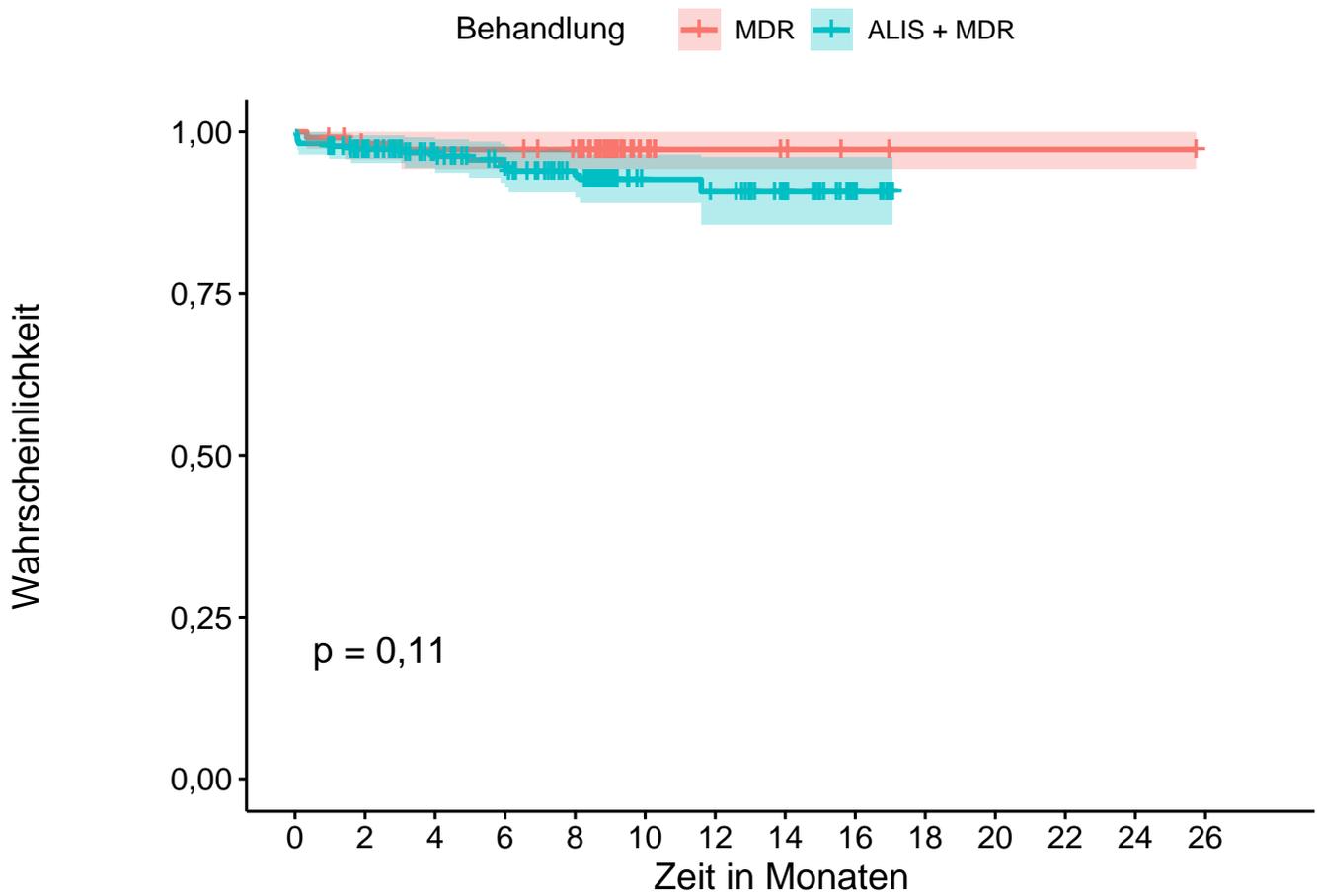
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	106	102	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	188	166	155	137	42	41	26	10	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dizziness



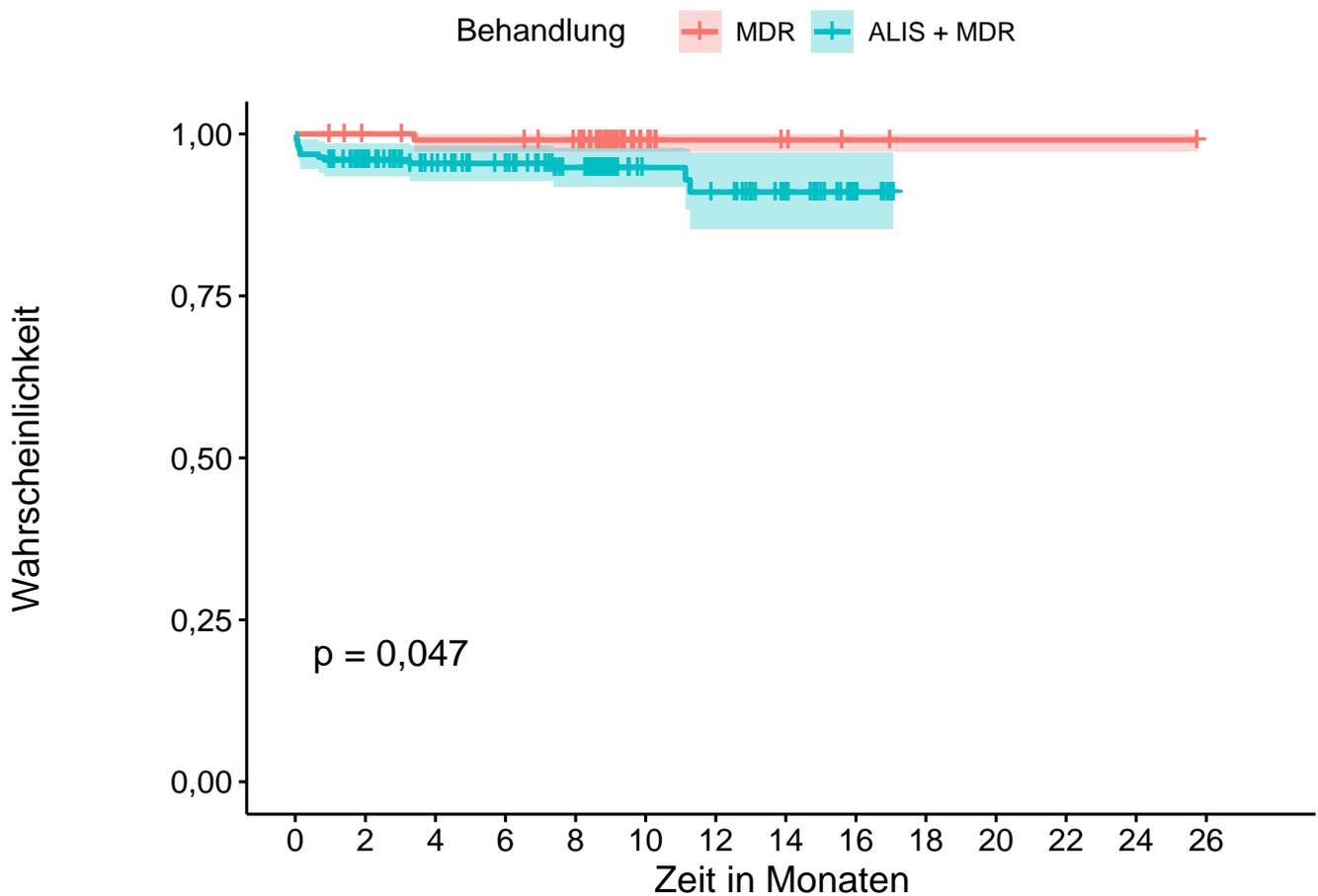
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	106	104	104	101	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	202	178	166	148	48	46	32	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Sputum increased



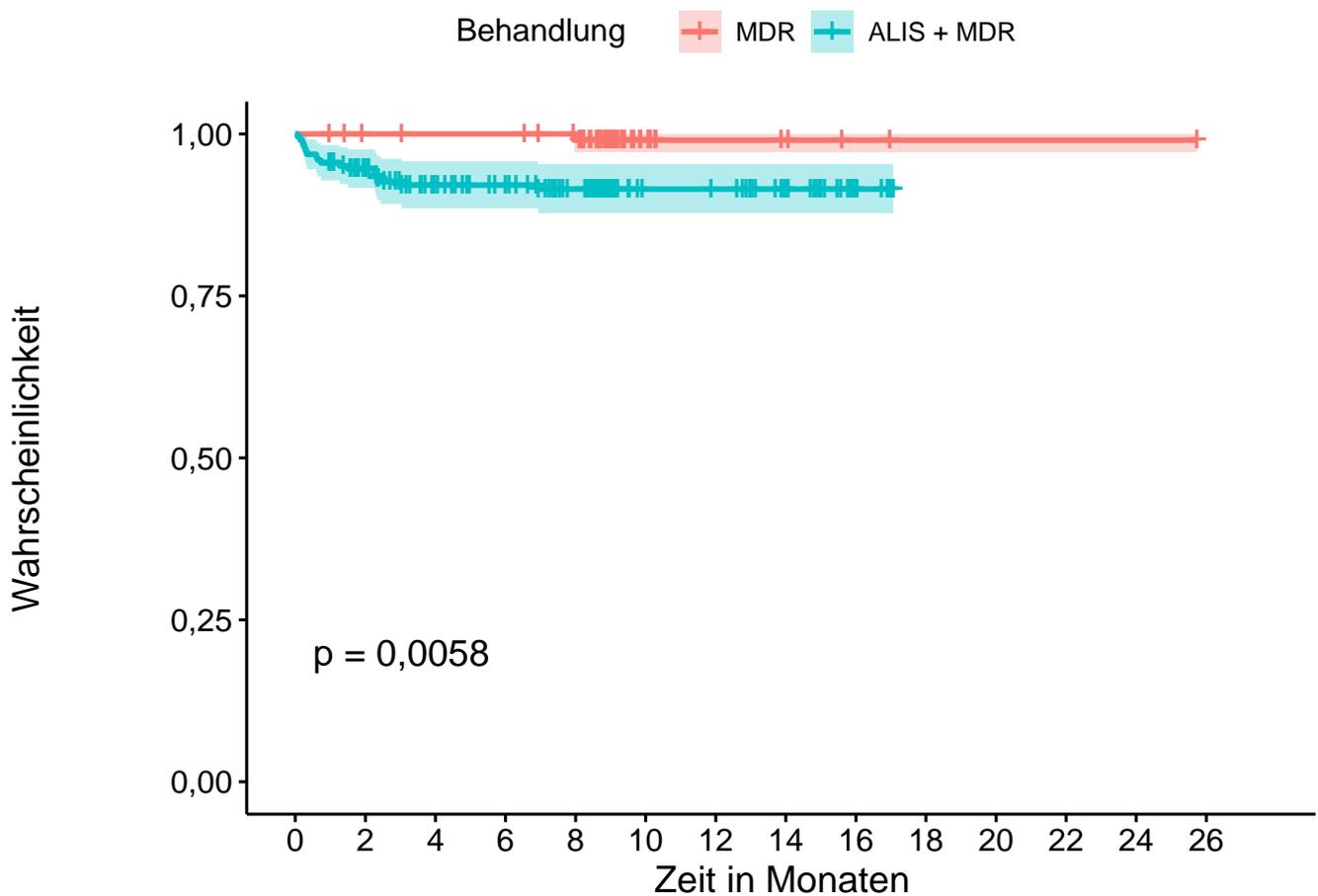
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	108	106	106	103	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	197	175	166	148	50	47	31	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Tinnitus



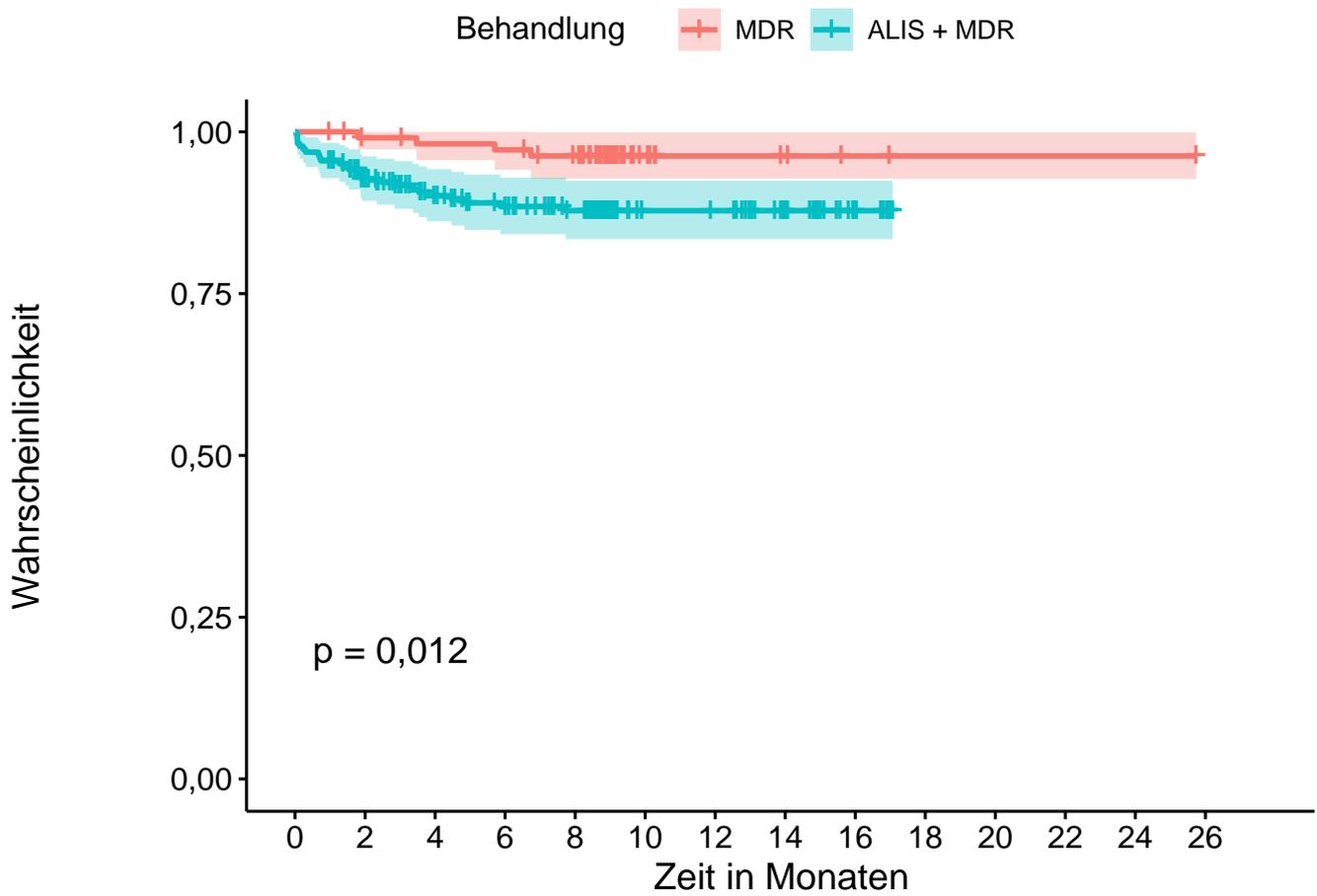
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	108	107	107	103	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	195	169	159	141	46	45	32	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

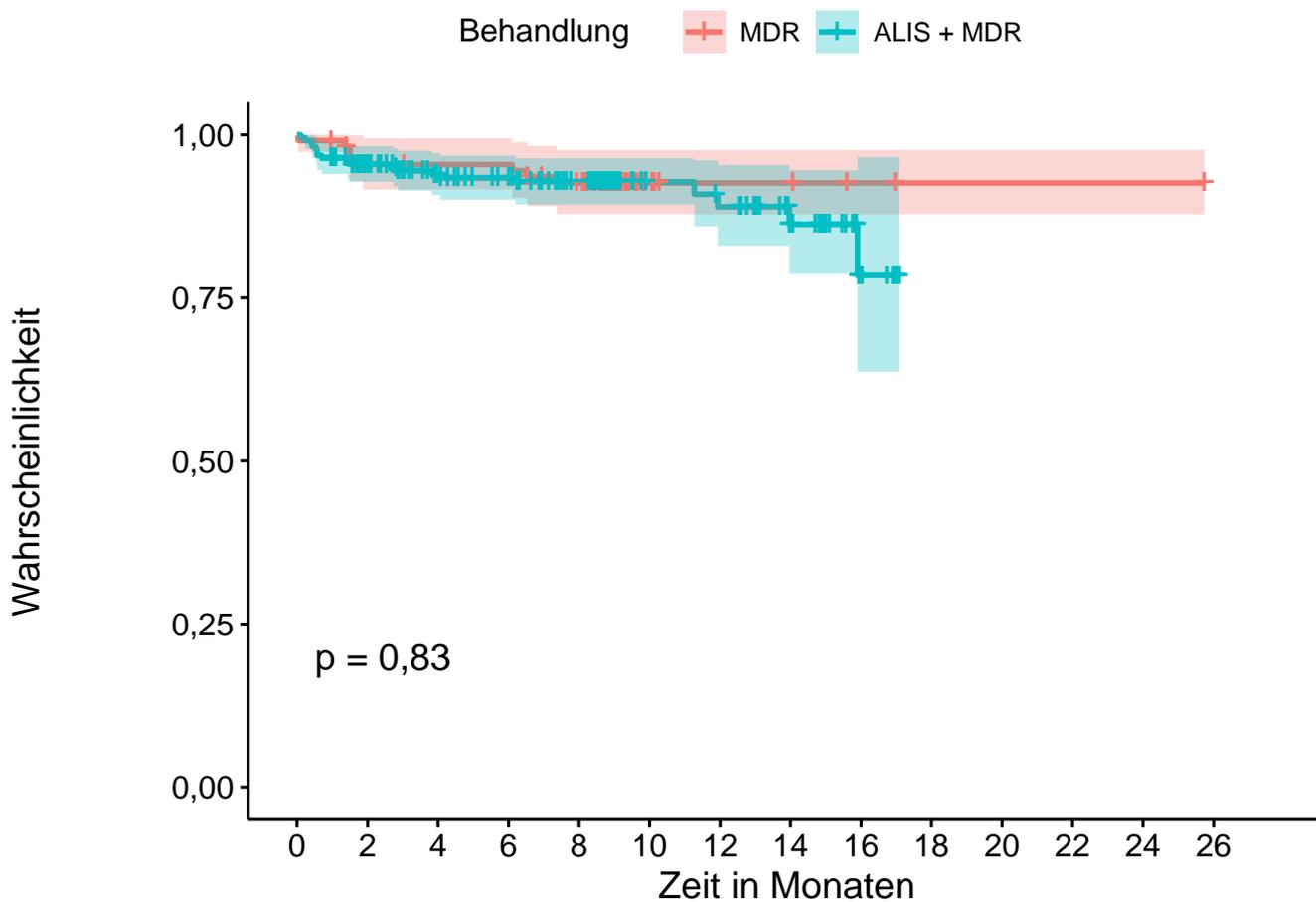
### Any AEs\_Nausea



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Infective exacerbation of bronchiectasis

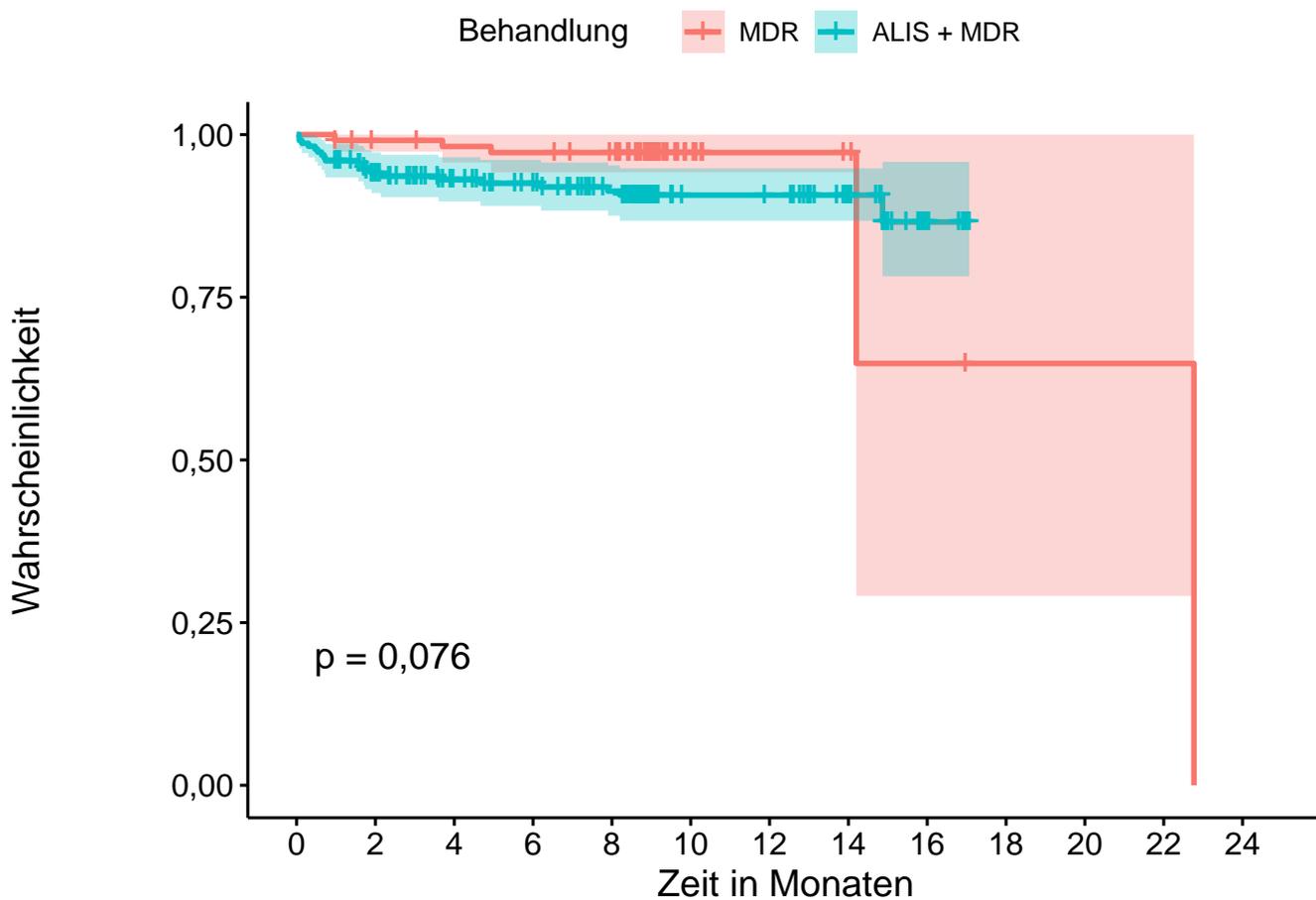


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	103	102	102	96	7	4	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	196	173	162	145	49	46	31	9	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Chronic obstructive pulmonary disease



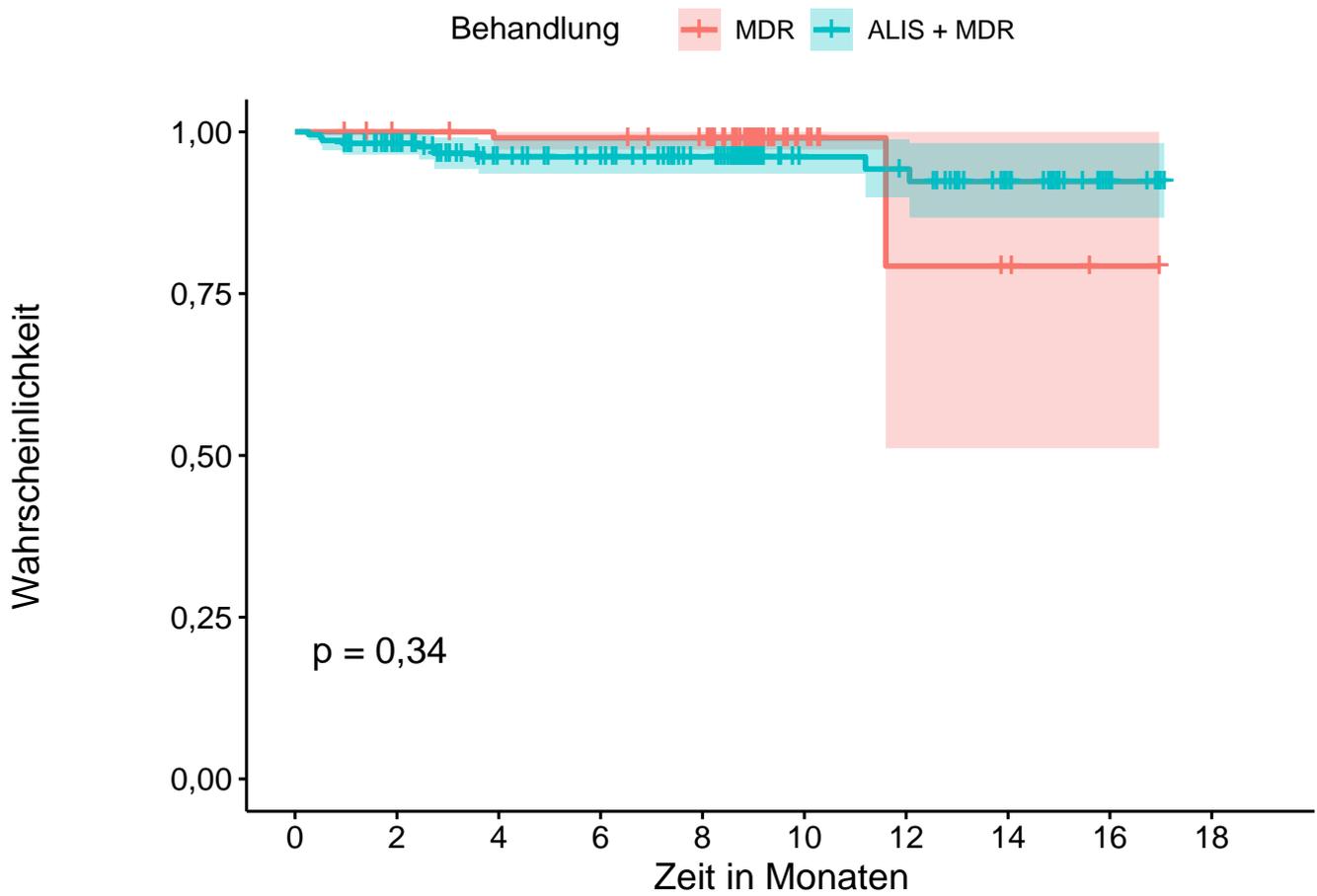
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	107	105	104	101	9	5	4	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	195	173	163	147	49	48	32	8	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oral candidiasis



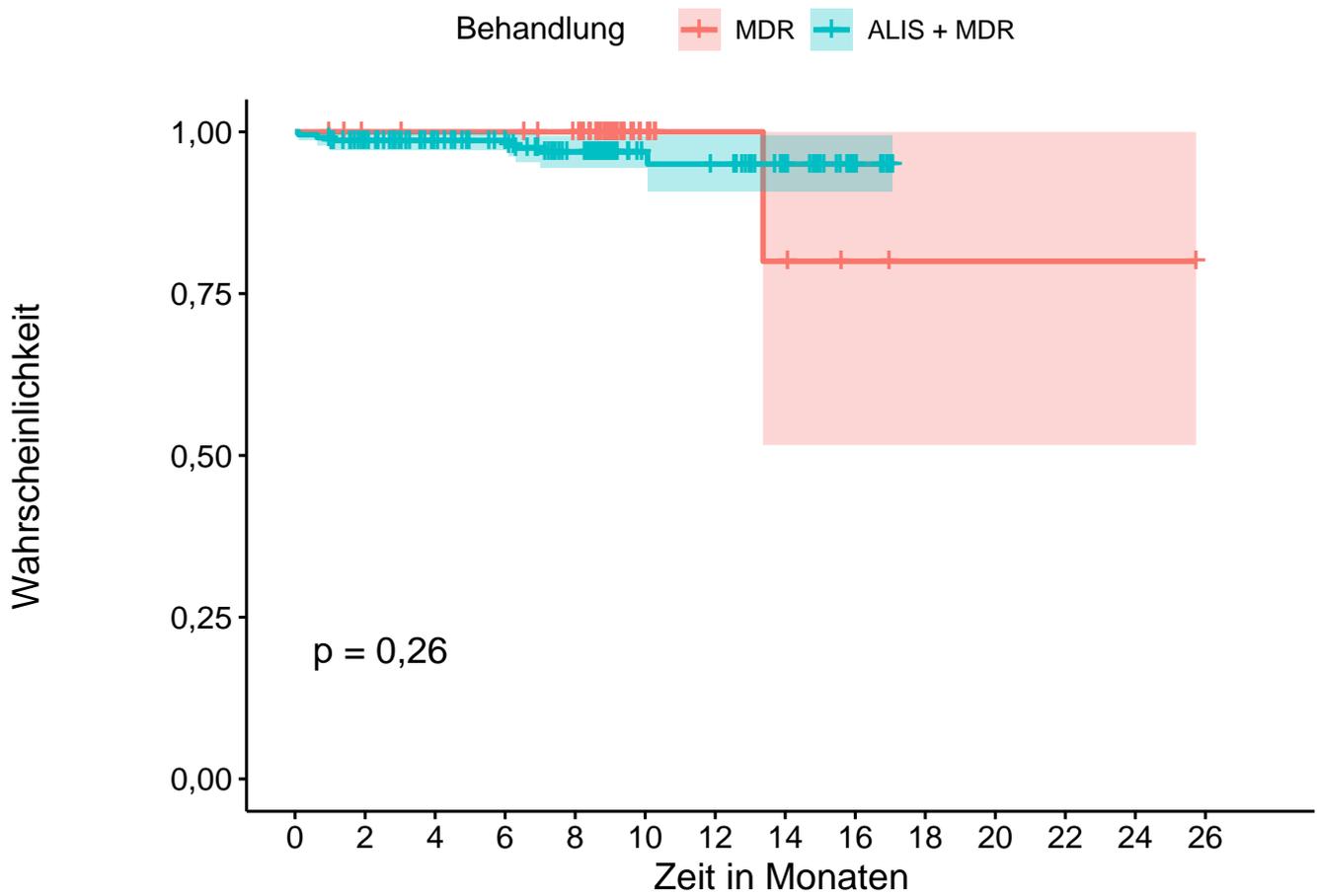
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	106	106	103	9	4	3	1	0
ALIS + MDR	223	202	175	166	149	51	49	32	10	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC



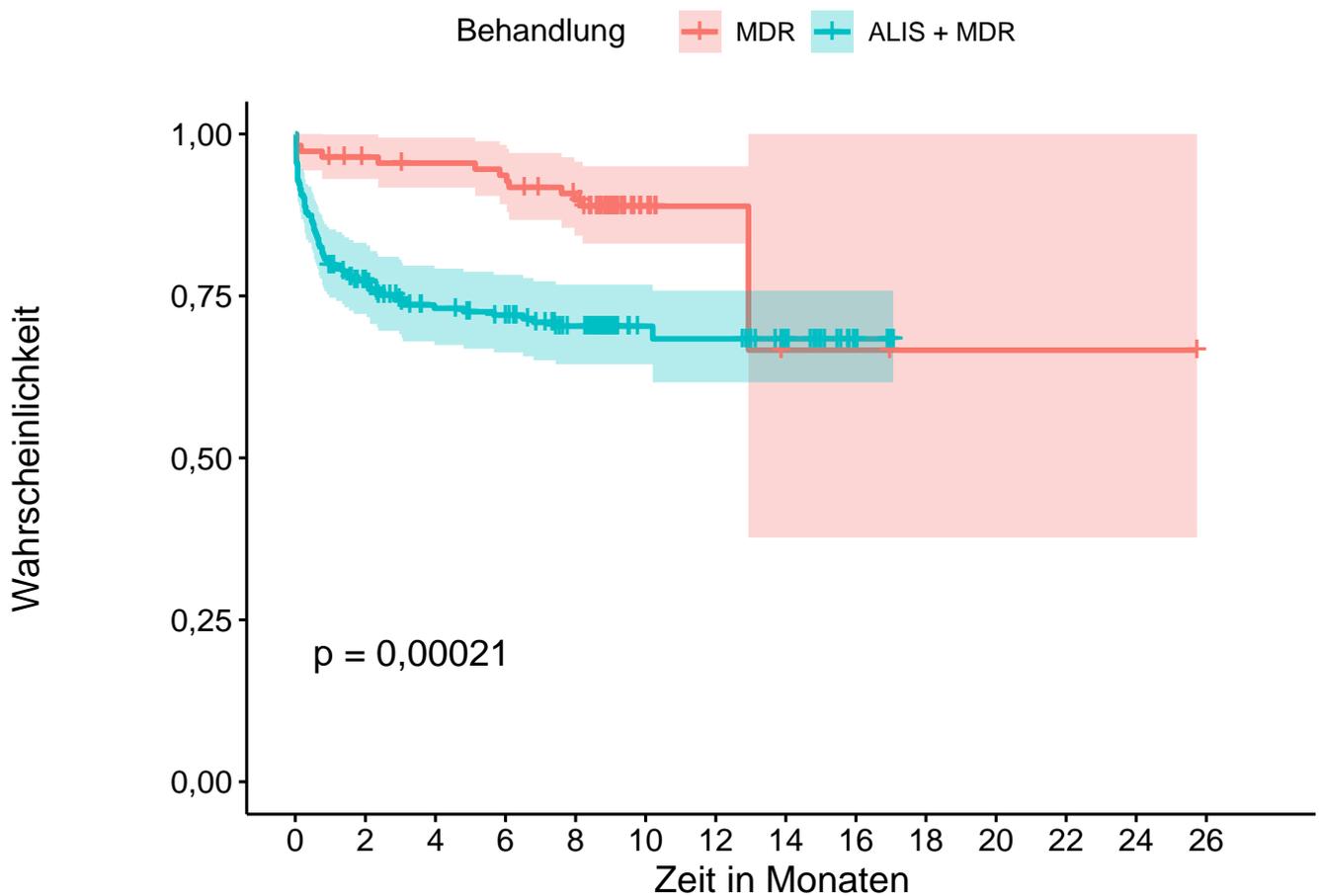
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	183	172	151	52	50	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM

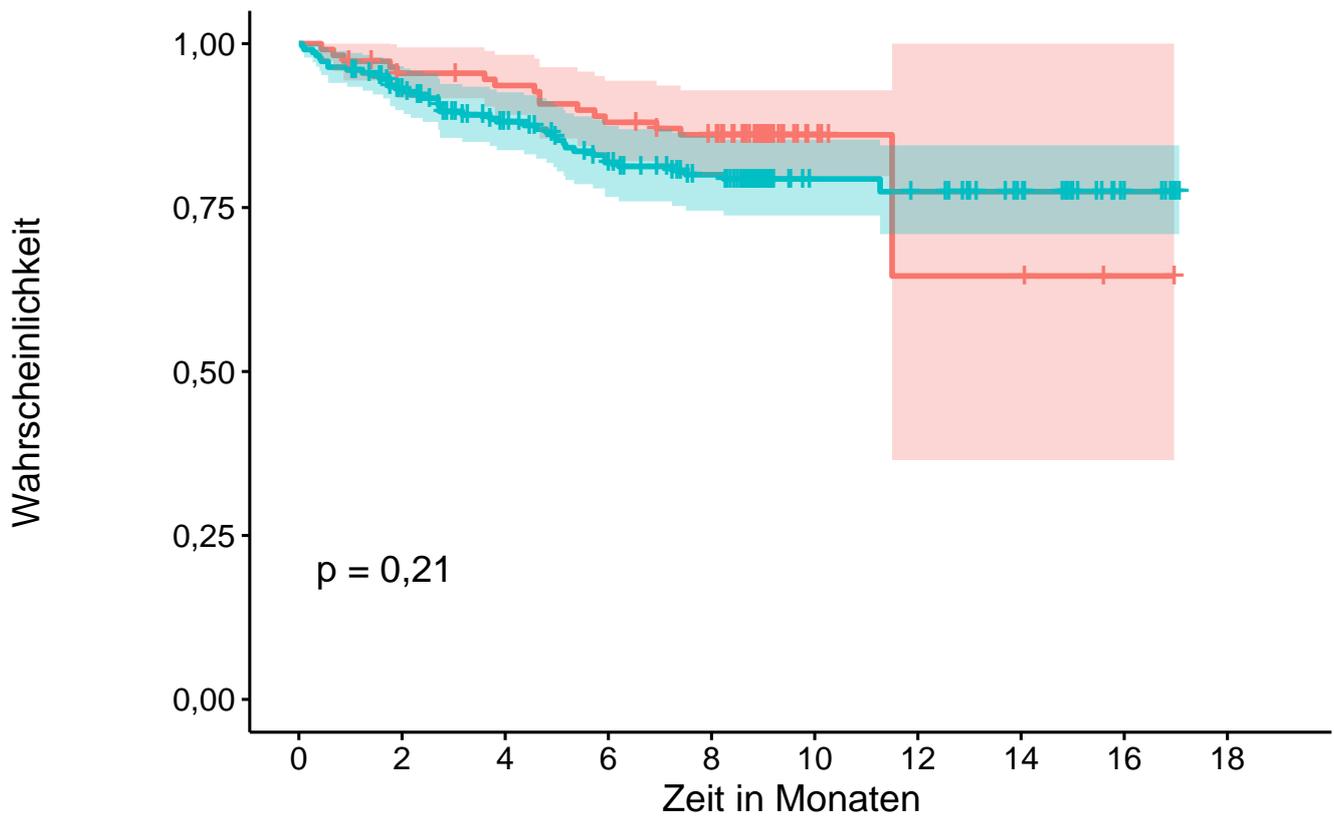


### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_HAEMOPTYSIS

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

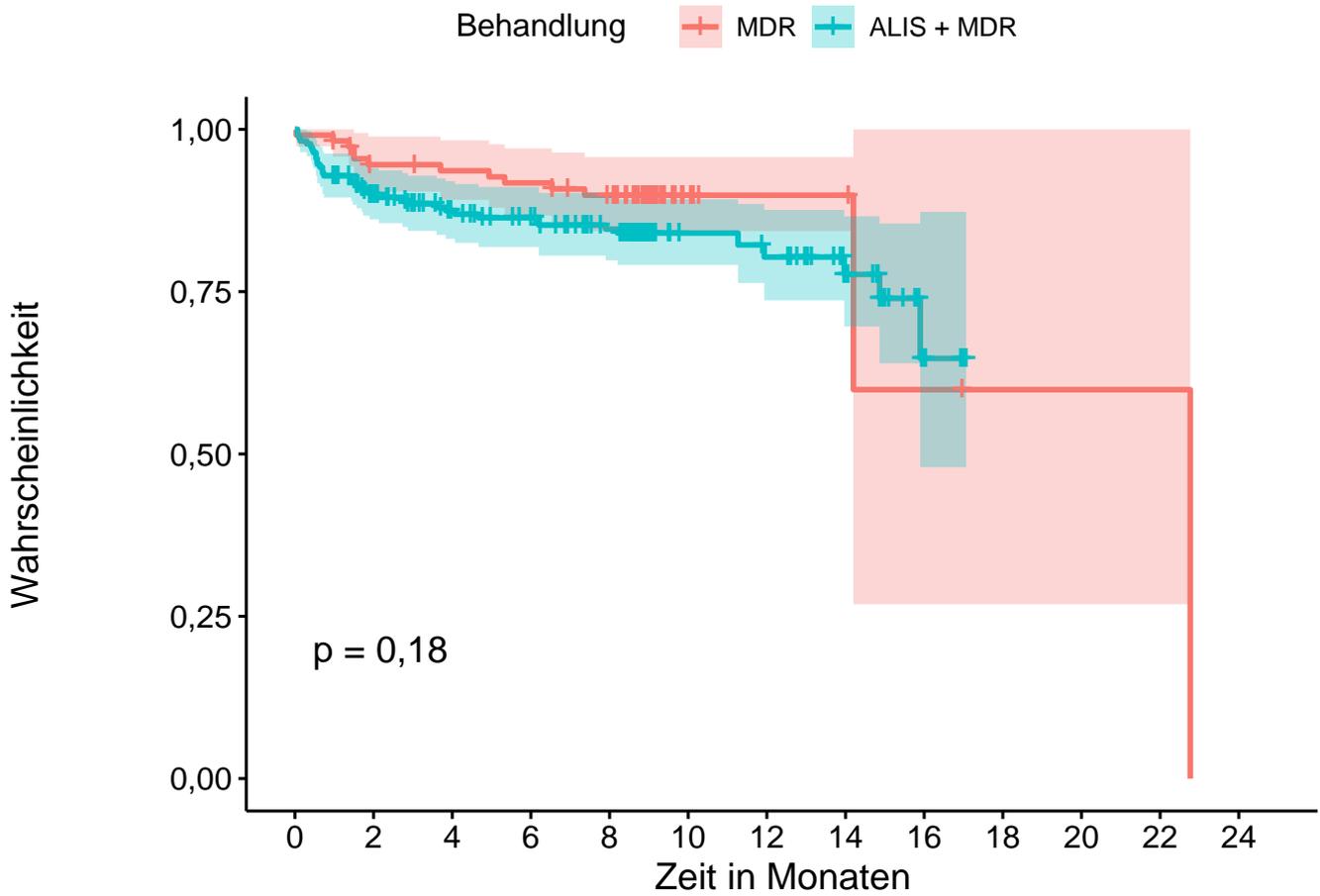


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	112	103	100	94	89	7	3	3	1	0
ALIS + MDR	223	193	163	142	124	41	39	27	9	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION



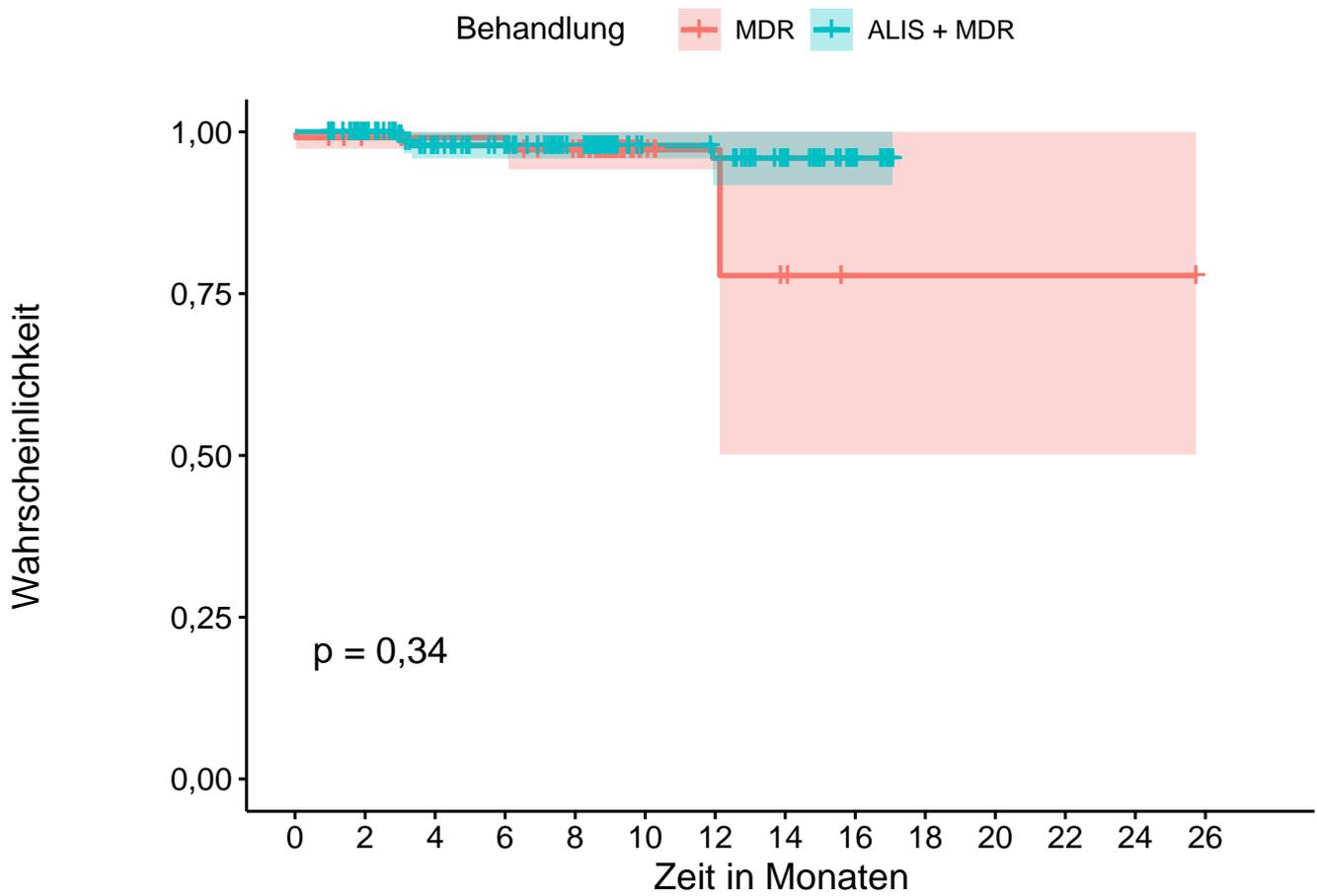
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	102	100	98	93	7	4	4	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	186	164	154	139	46	43	28	6	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY

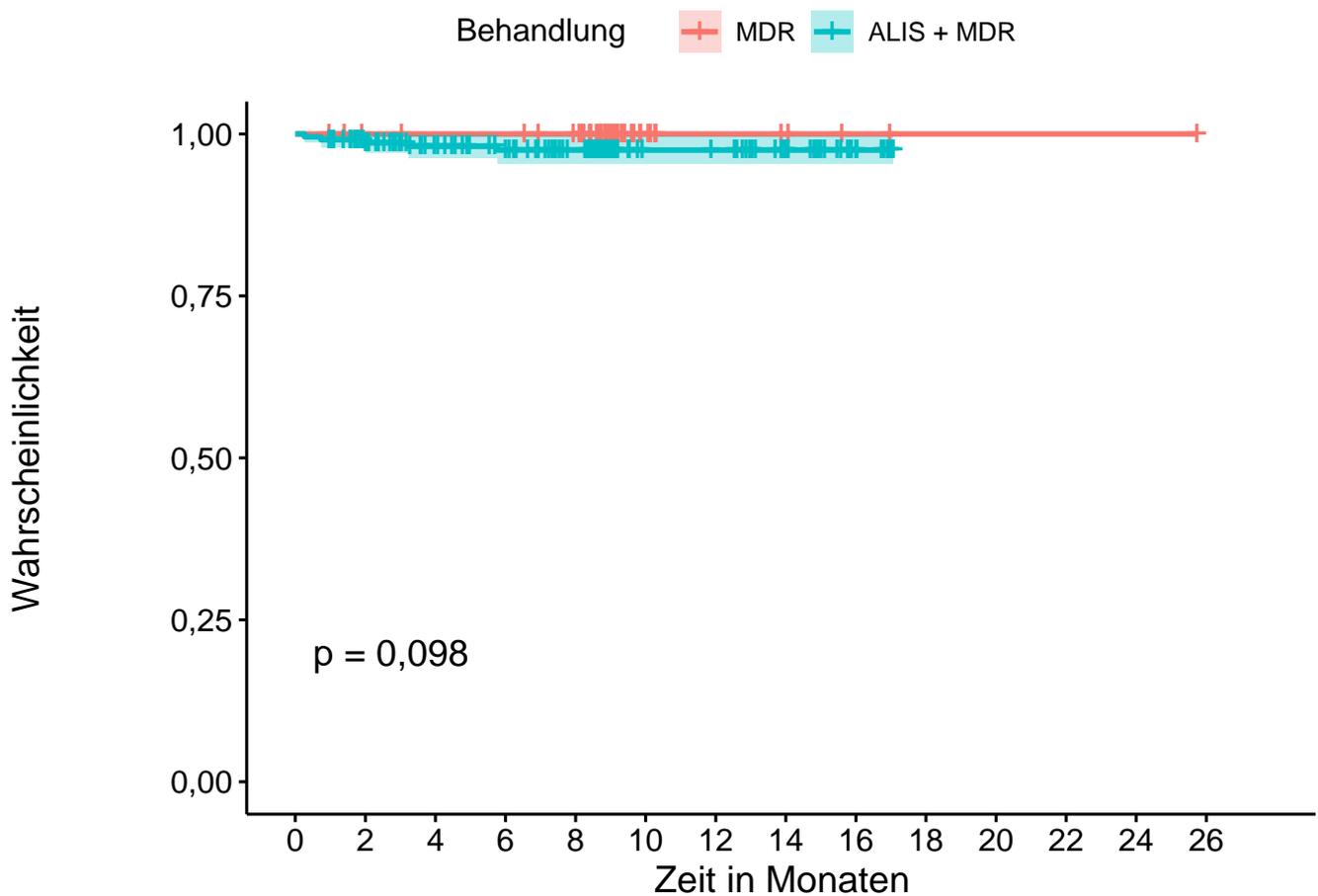


### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	107	106	106	101	8	5	3	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	179	168	151	51	49	33	10	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR



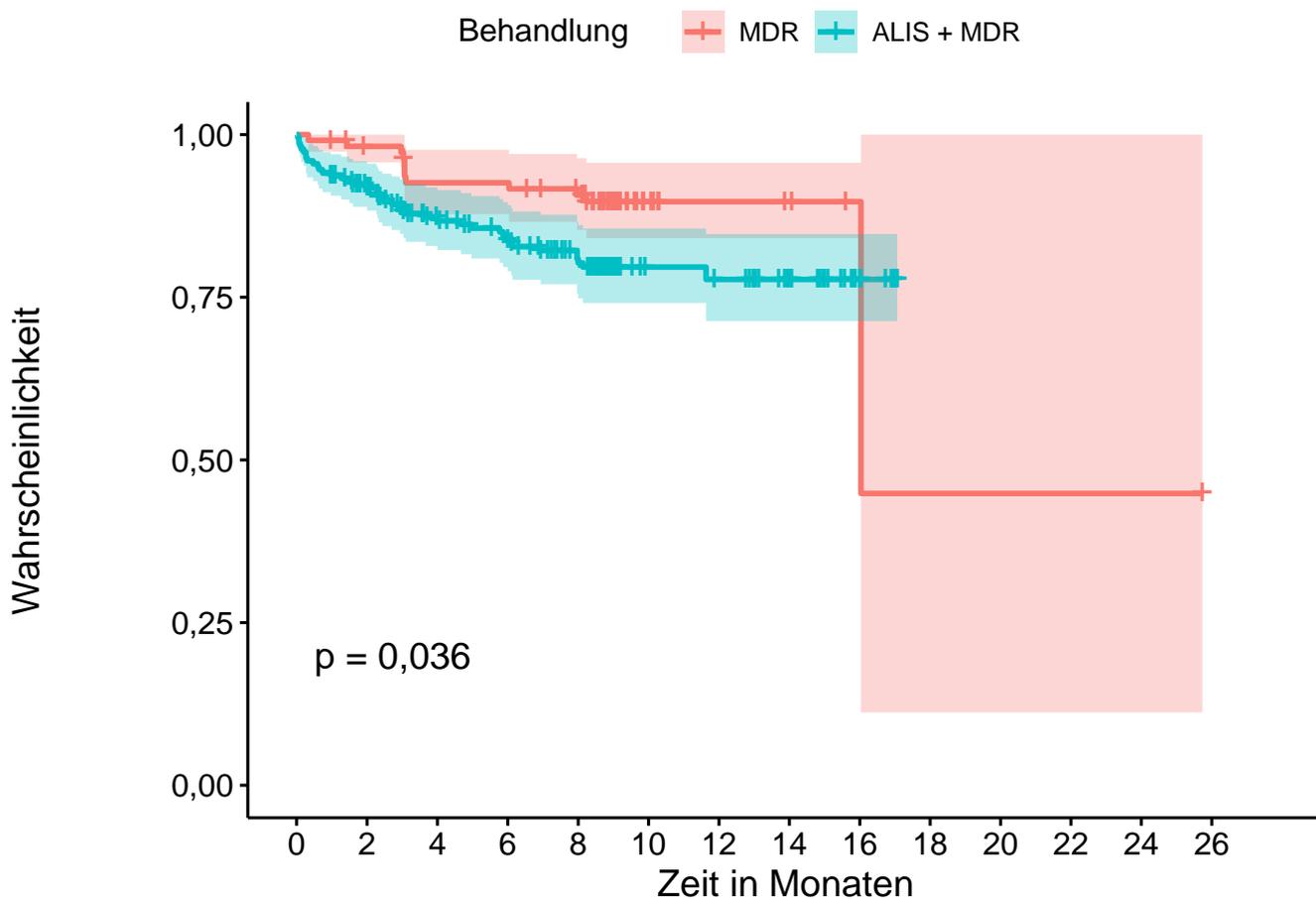
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	204	180	168	151	50	49	33	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTOTOXICITY



### Patienten unter Risiko

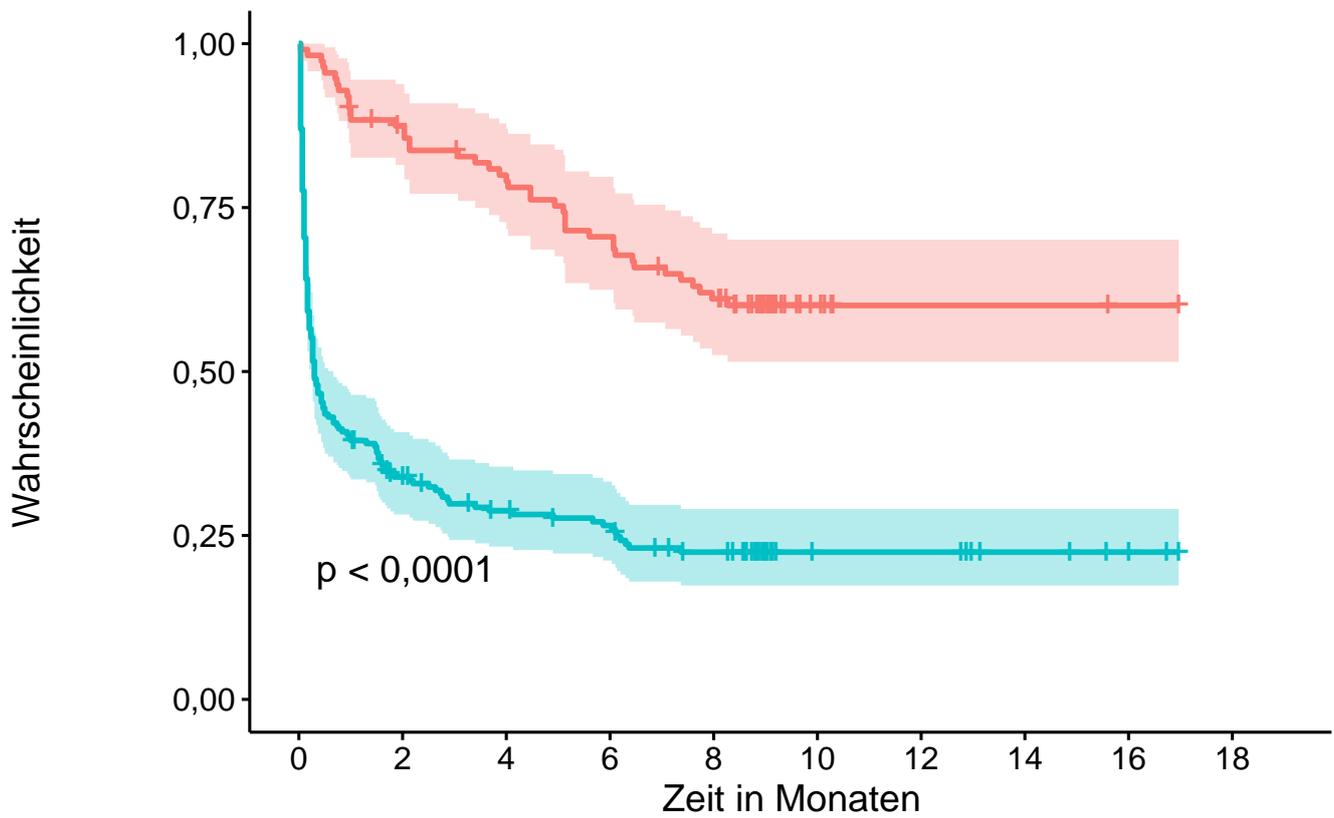
Behandlung

MDR	112	106	99	99	94	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	191	161	149	128	42	40	28	9	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



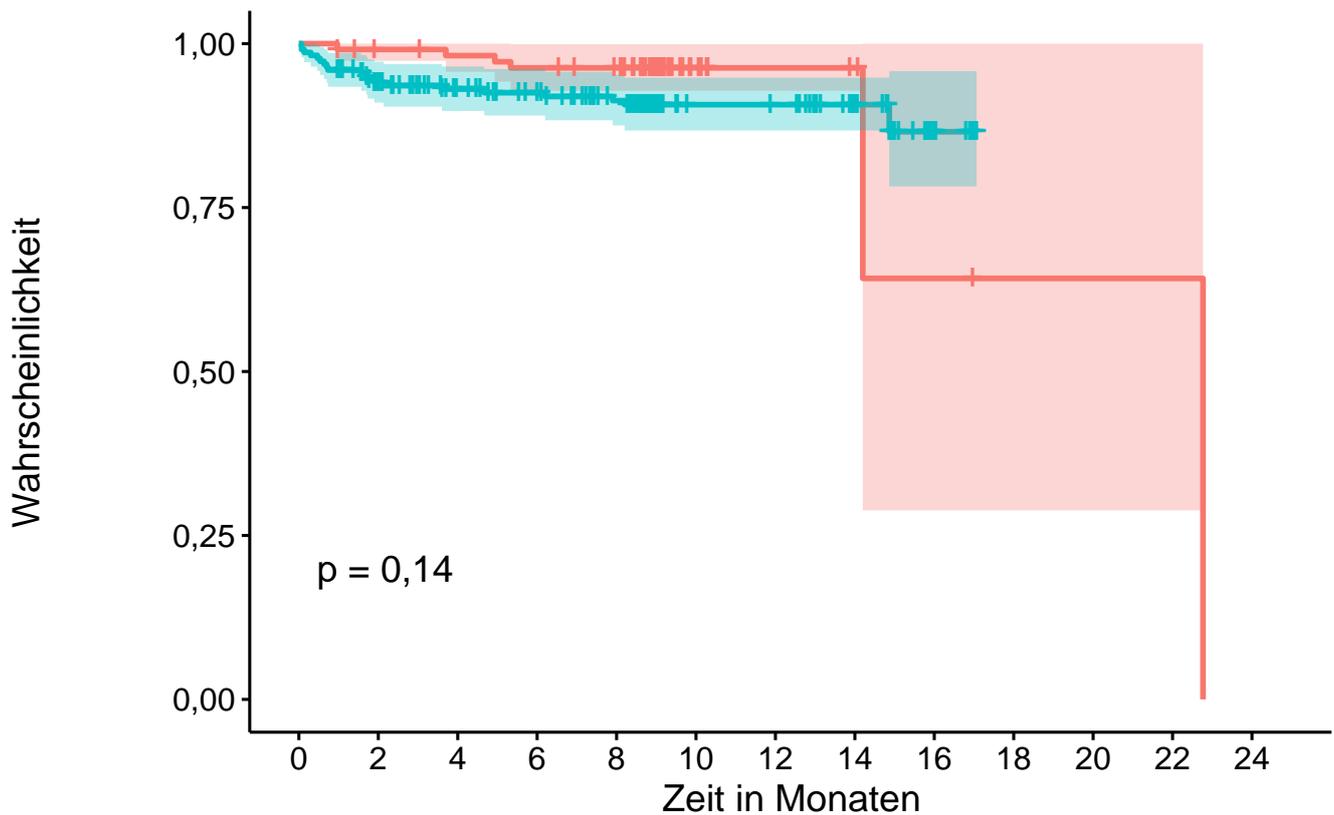
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	112	94	85	75	64	6	2	2	1	0
ALIS + MDR	223	70	53	47	35	9	9	5	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

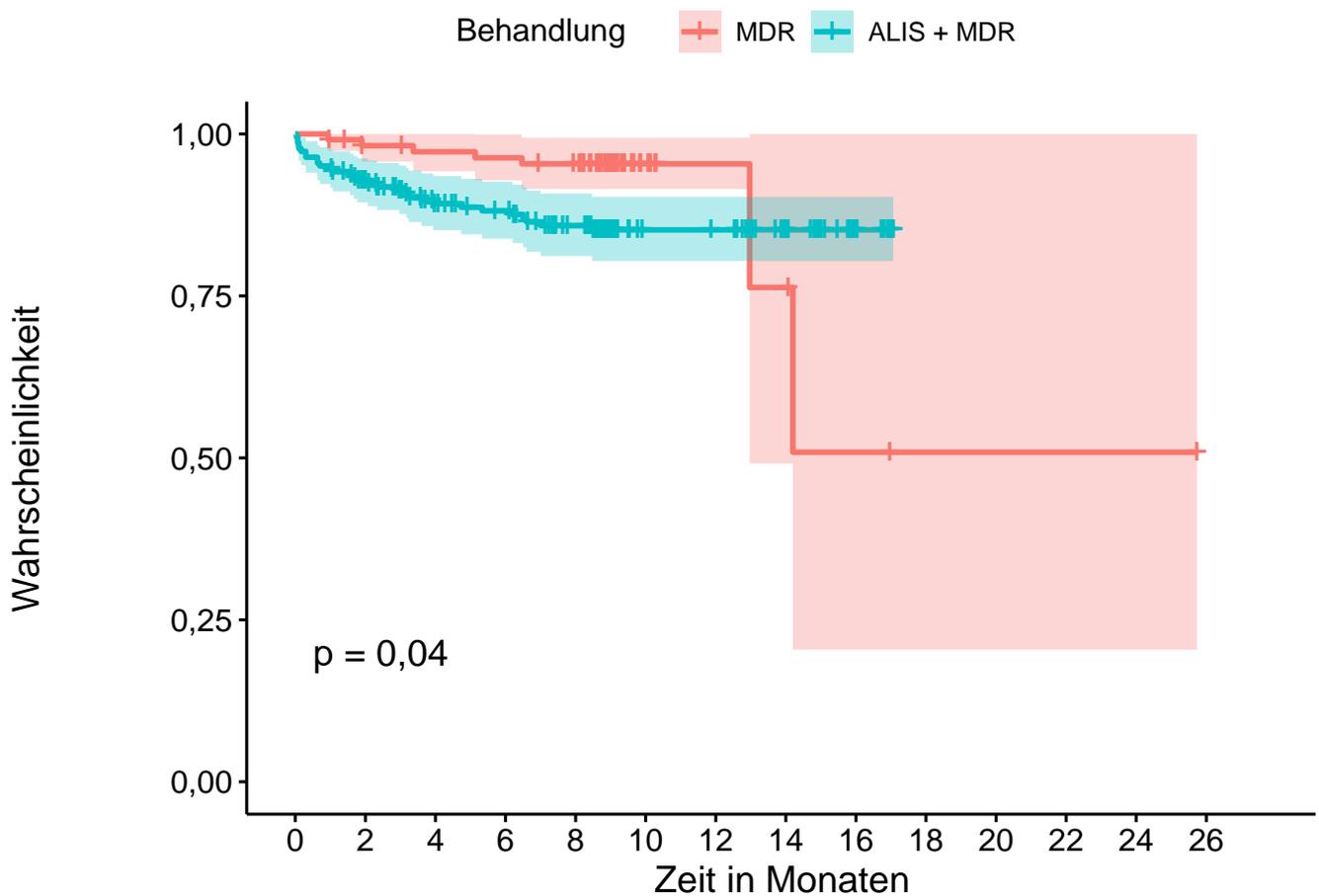


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	112	107	105	103	100	9	5	4	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	195	173	163	147	49	48	32	8	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

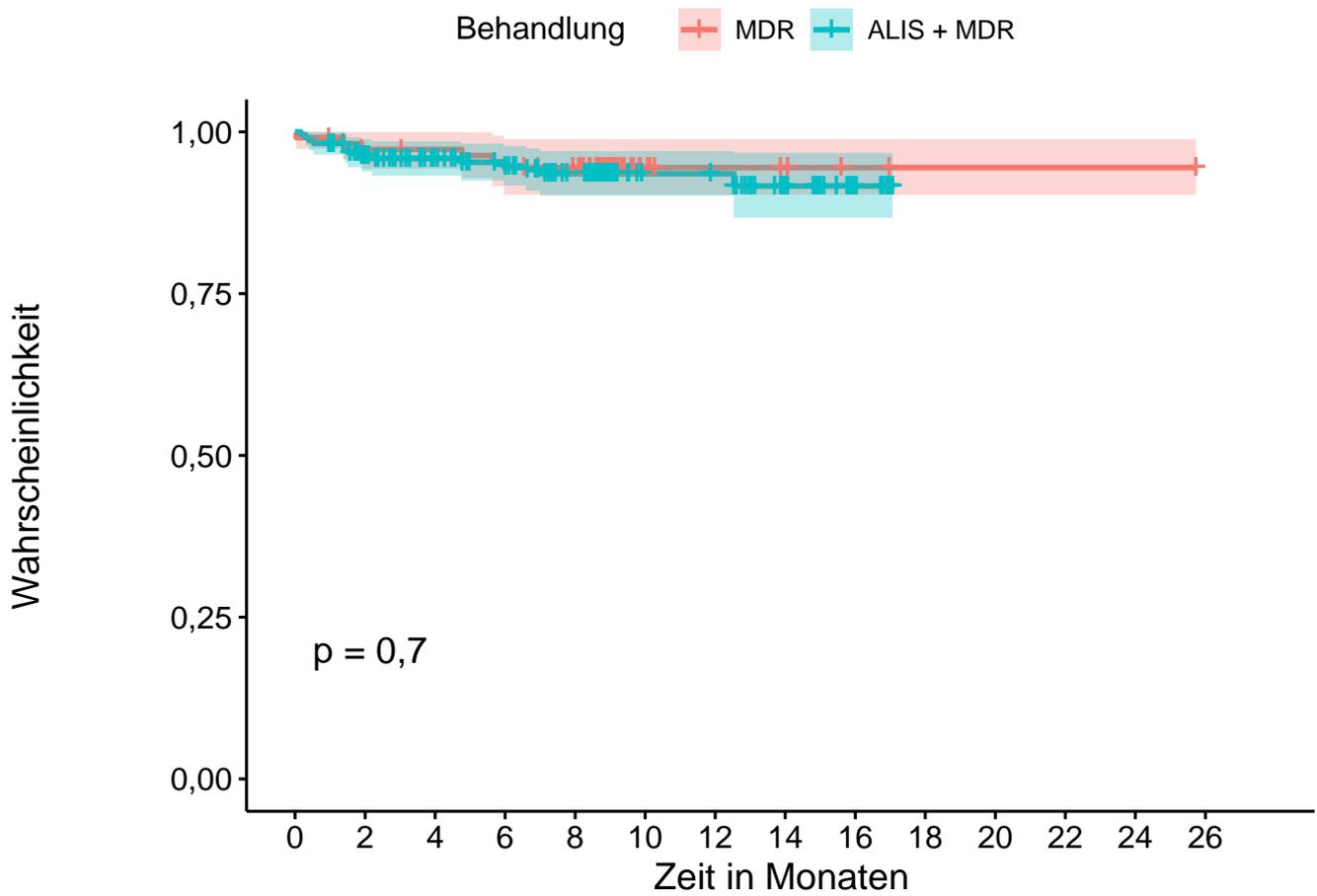


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	106	104	103	100	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	195	167	157	141	49	48	32	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_ Infections and infestations



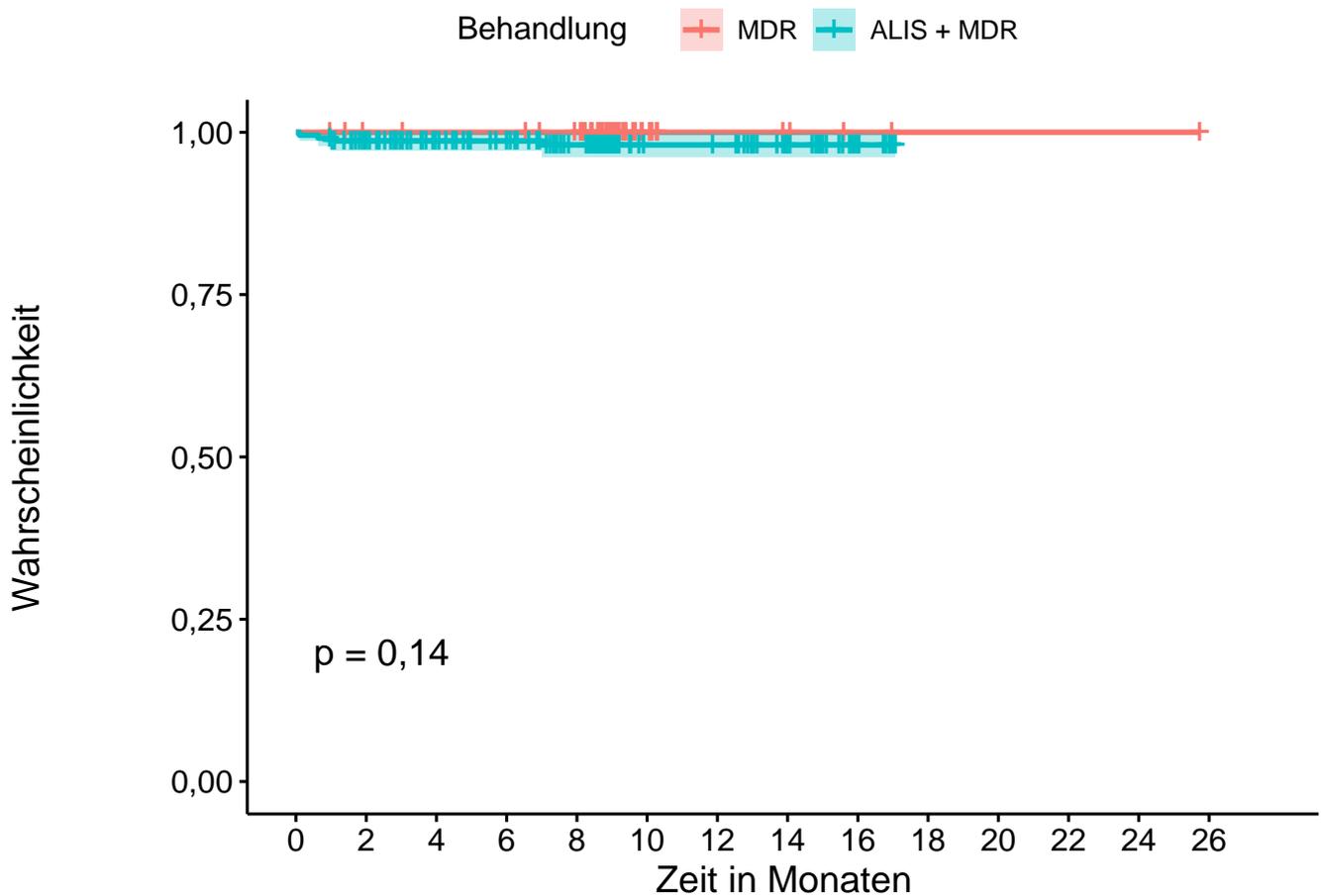
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	105	104	101	98	8	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	199	177	165	148	50	49	32	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC

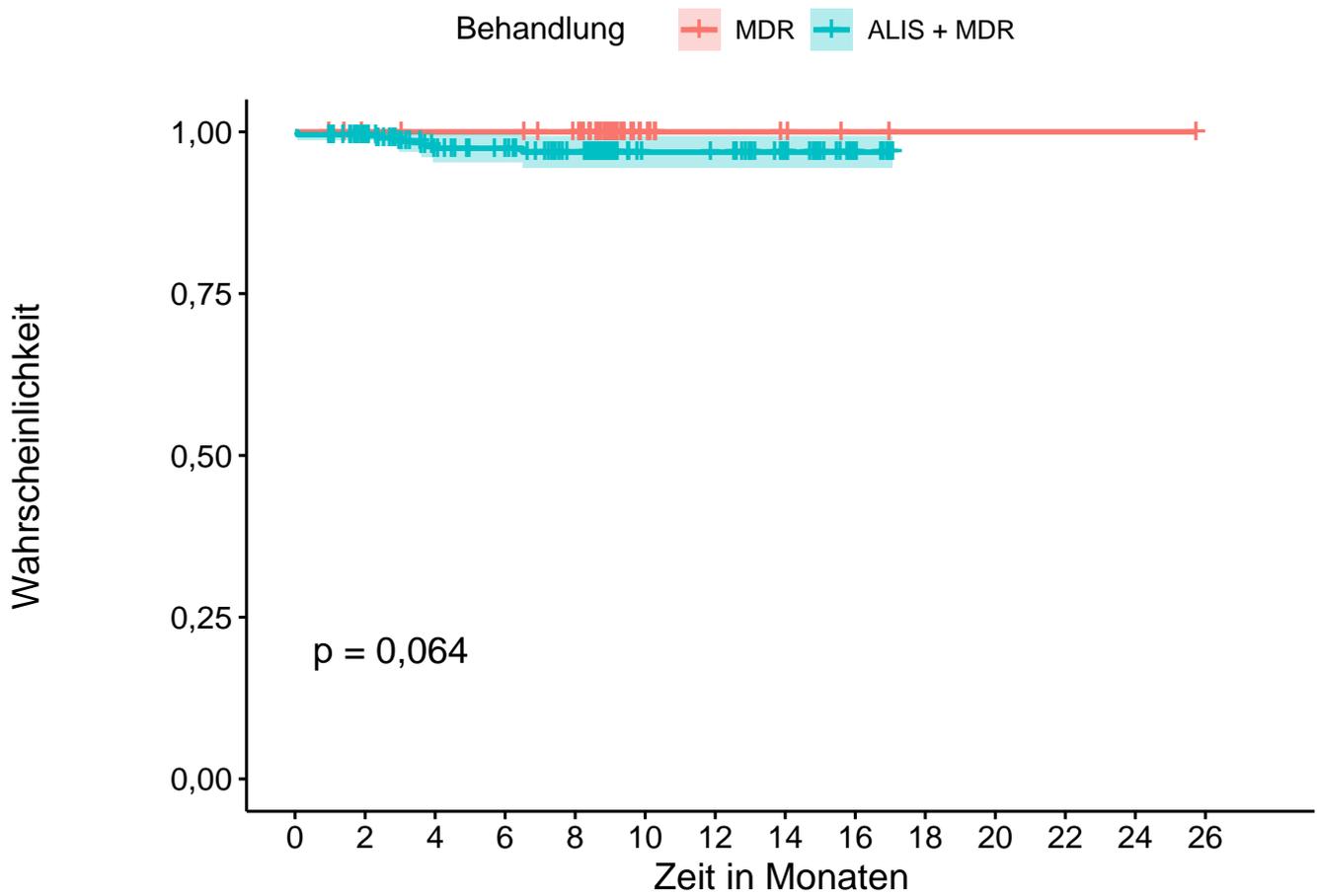


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	183	172	153	52	51	35	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM



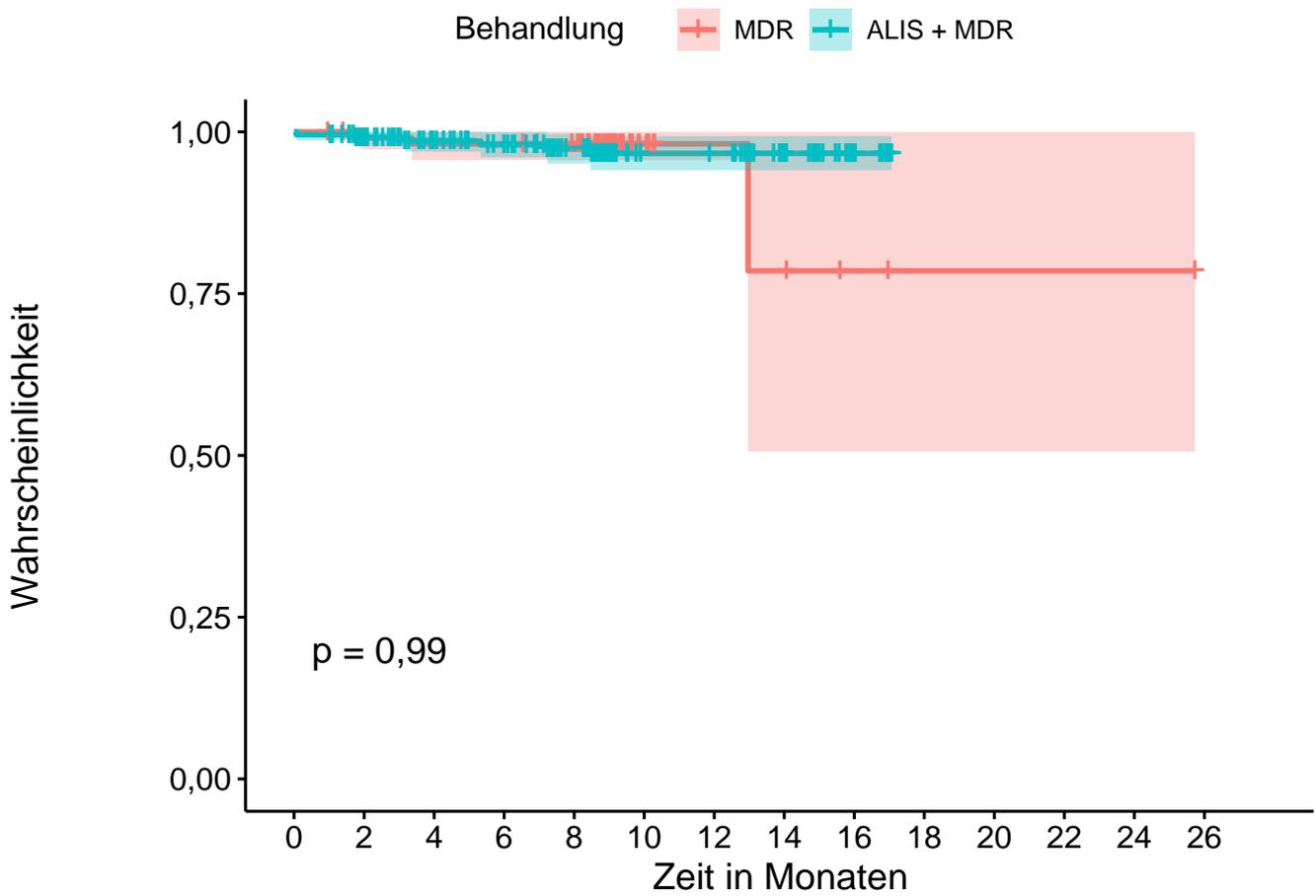
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	178	169	152	52	51	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS



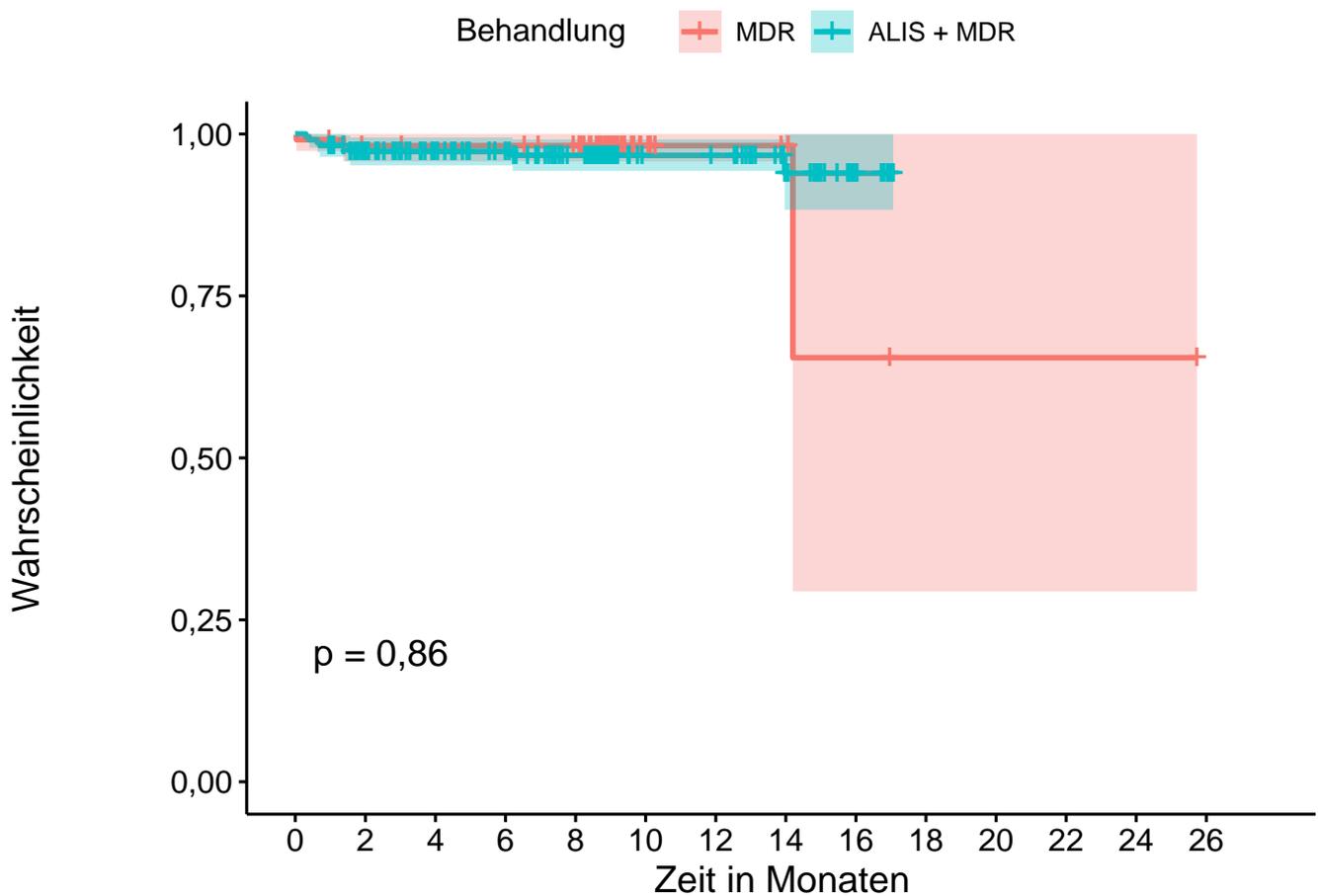
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	107	105	105	102	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	181	169	150	51	50	34	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION



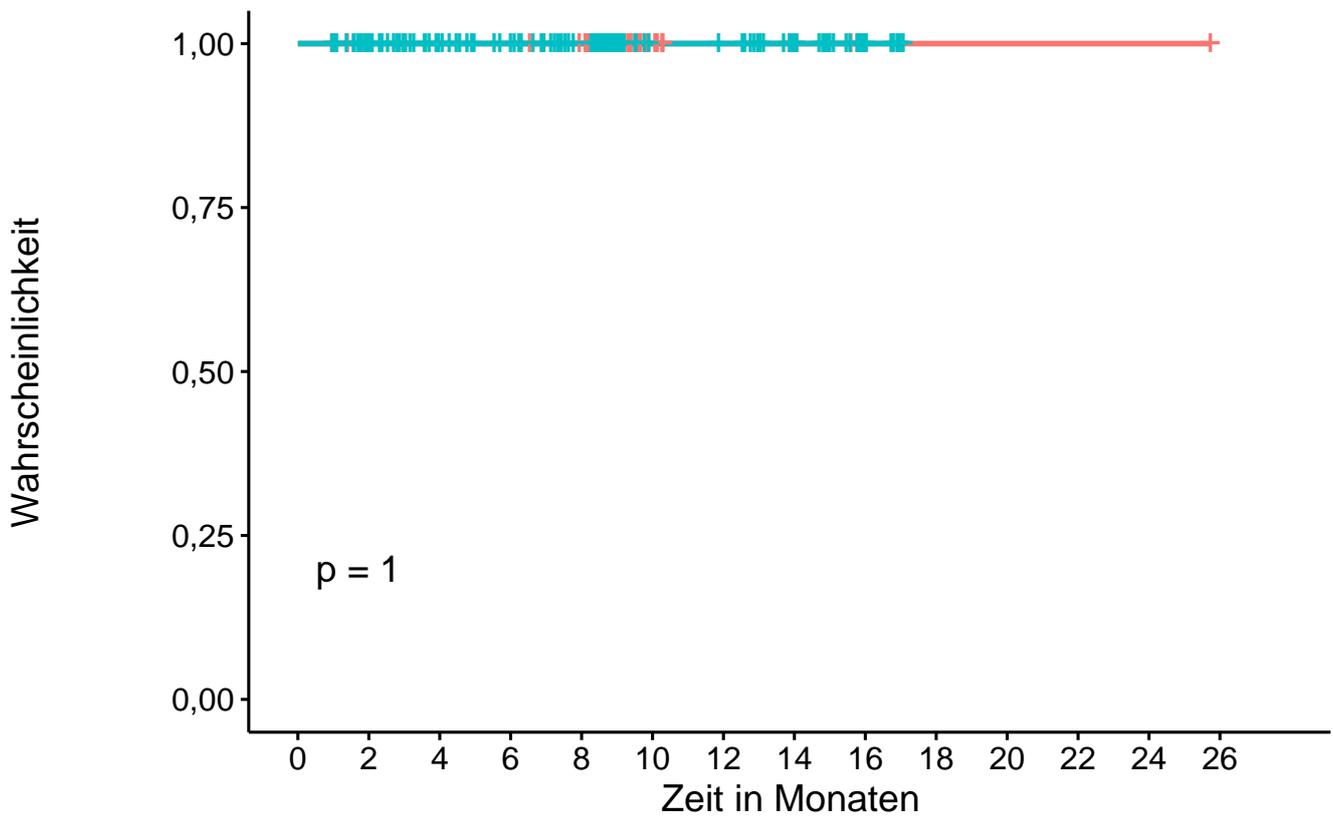
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	106	105	105	102	8	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	201	180	169	153	51	50	33	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



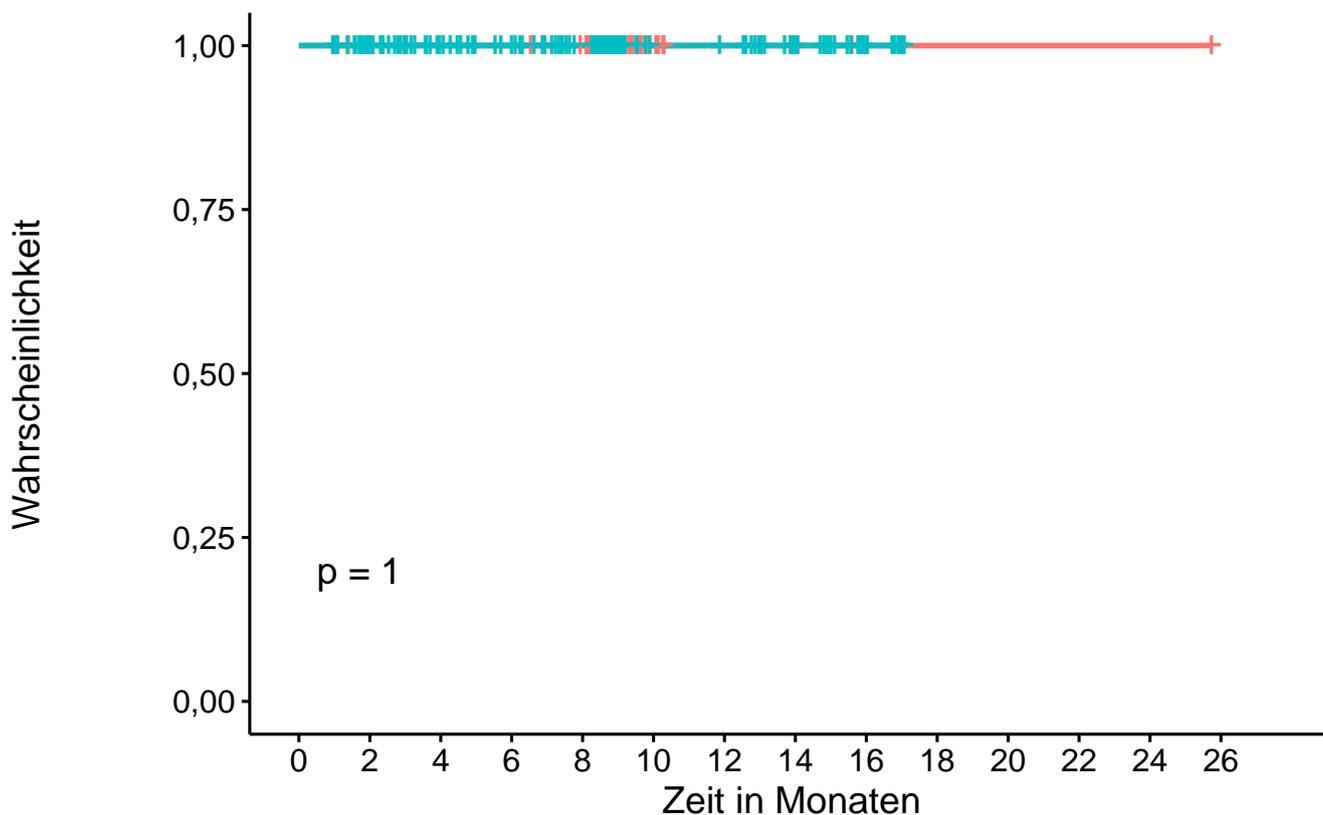
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	183	172	154	52	51	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

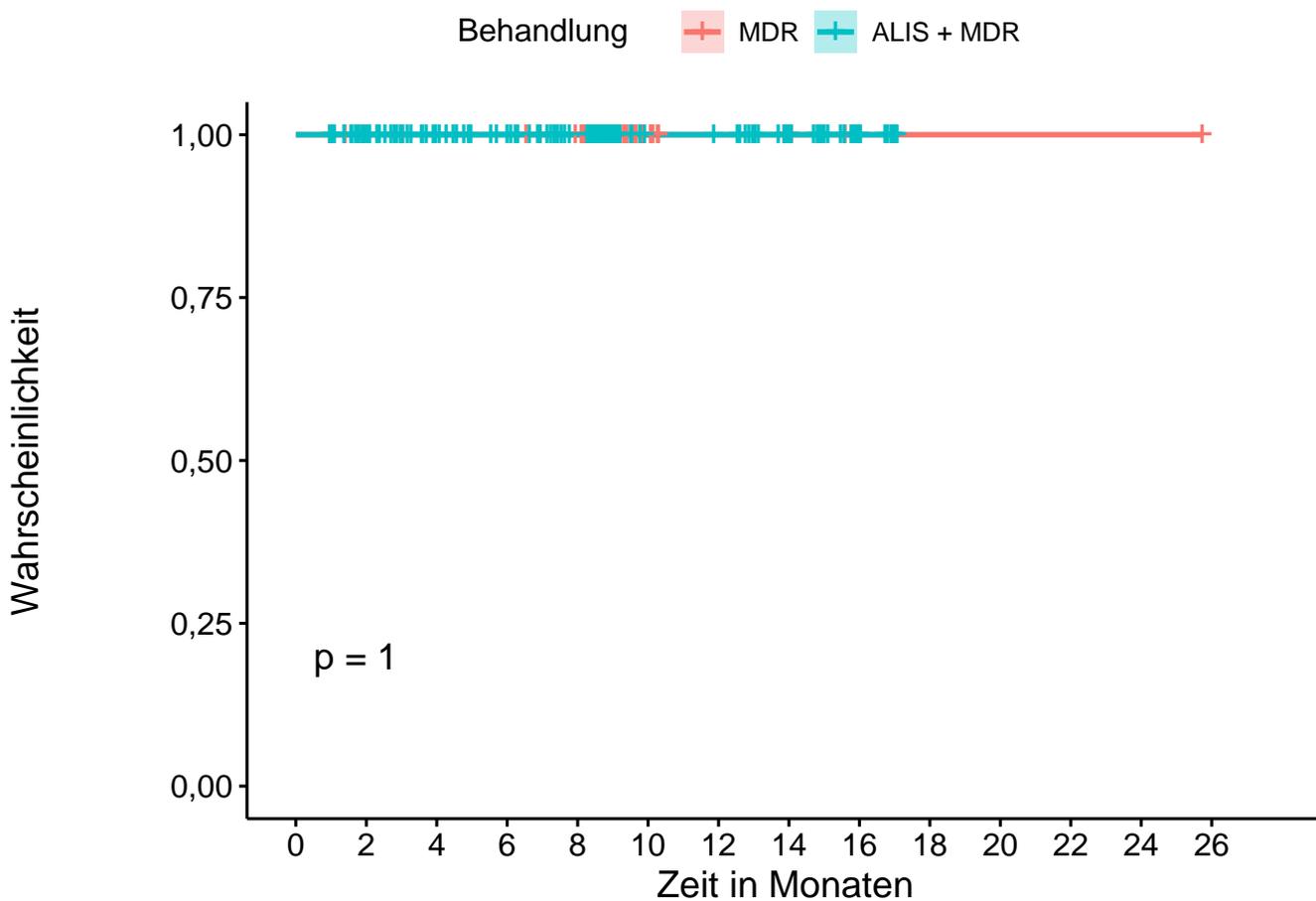


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	183	172	154	52	51	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY



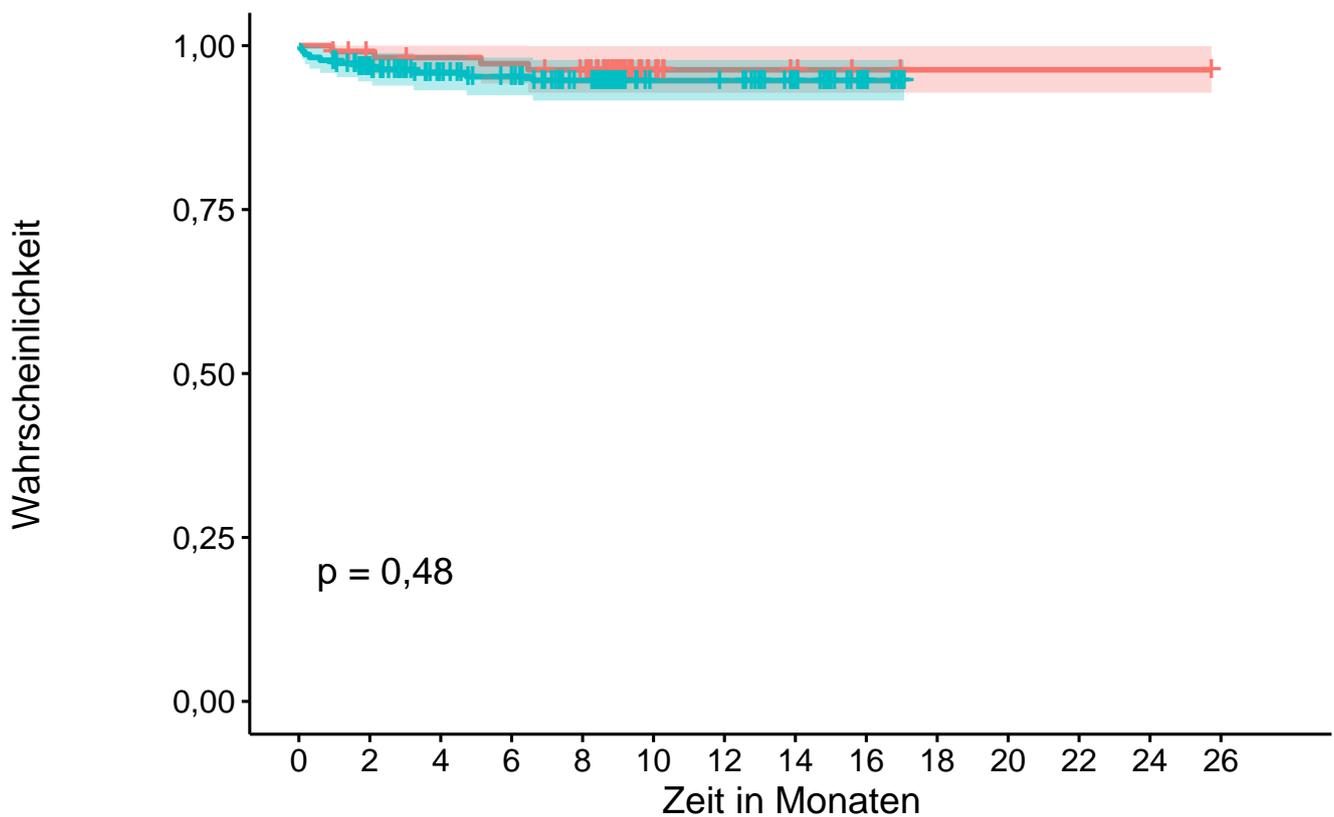
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	183	172	154	52	51	35	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



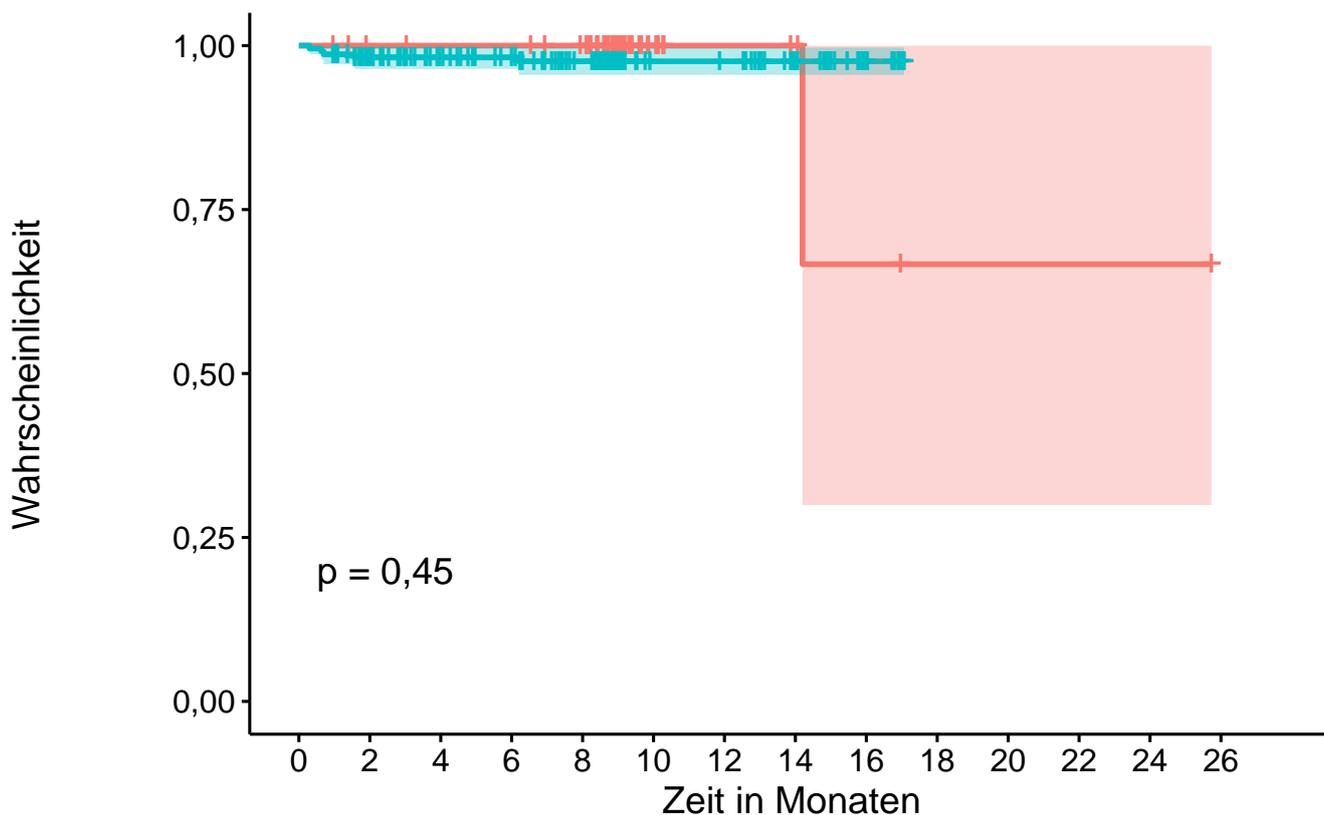
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	107	105	104	101	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	200	175	165	148	50	49	33	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

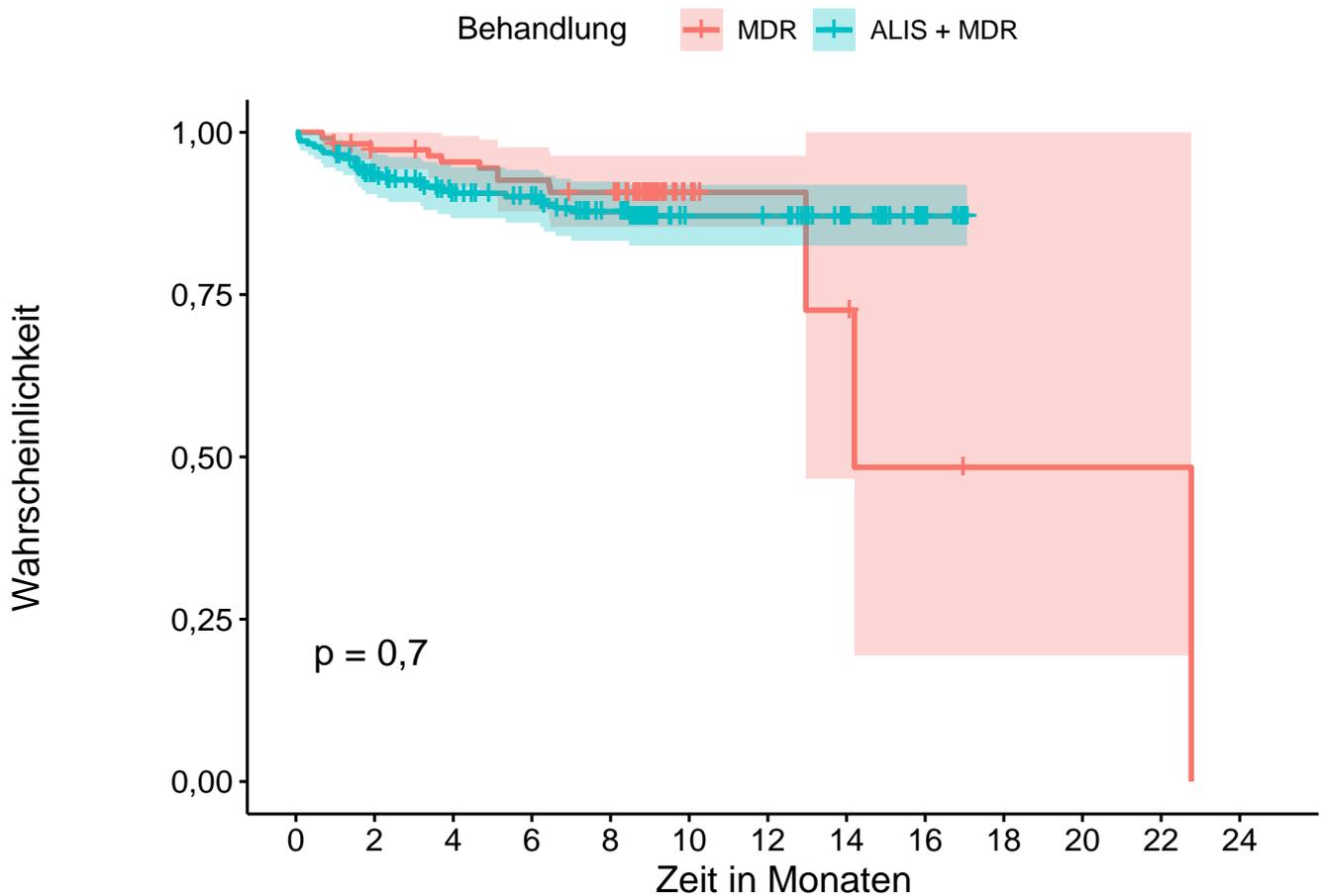


### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	203	181	170	153	51	50	34	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

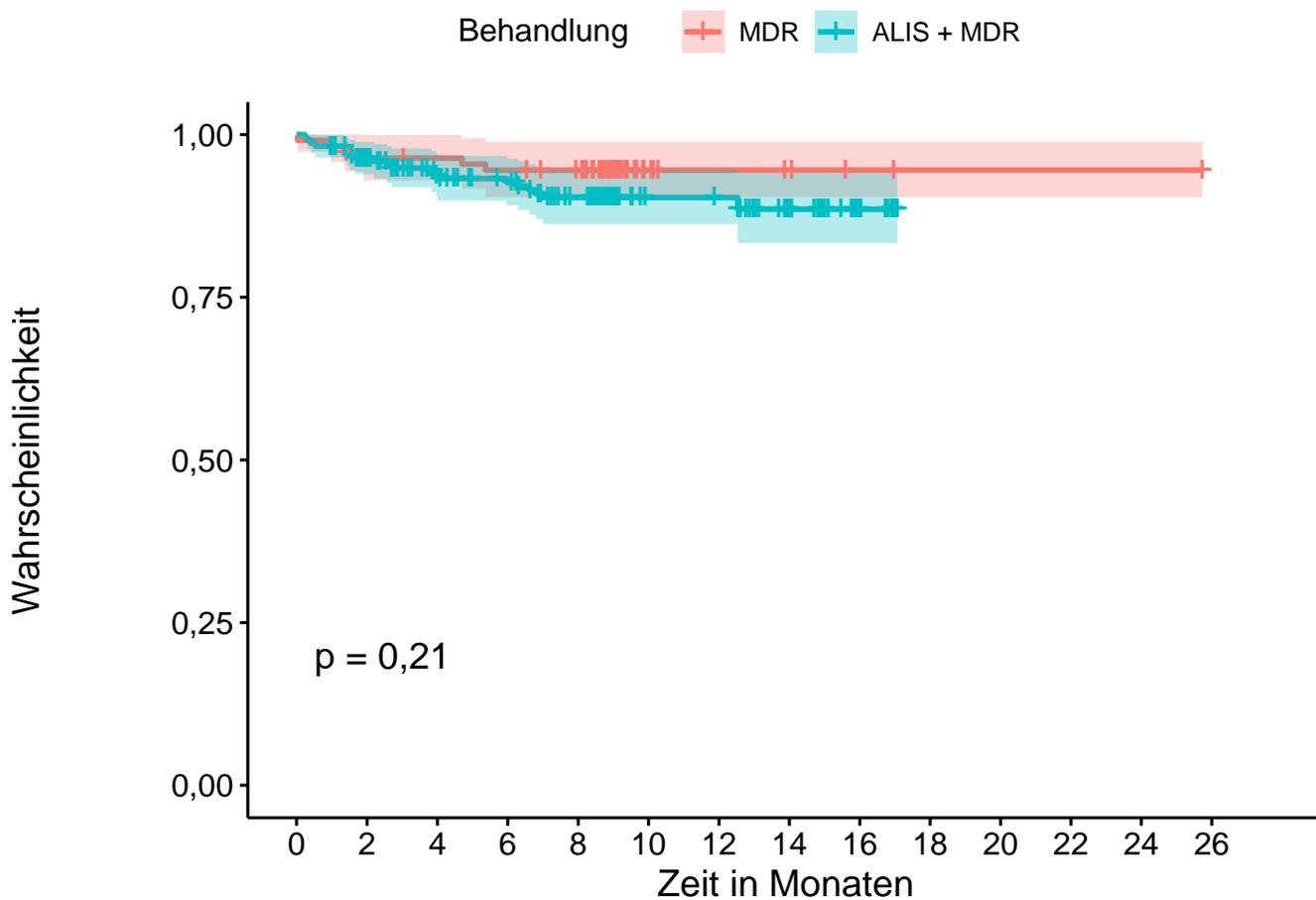


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	105	102	99	96	8	5	4	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	195	171	161	143	50	49	33	11	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Serious AEs\_ Infections and infestations

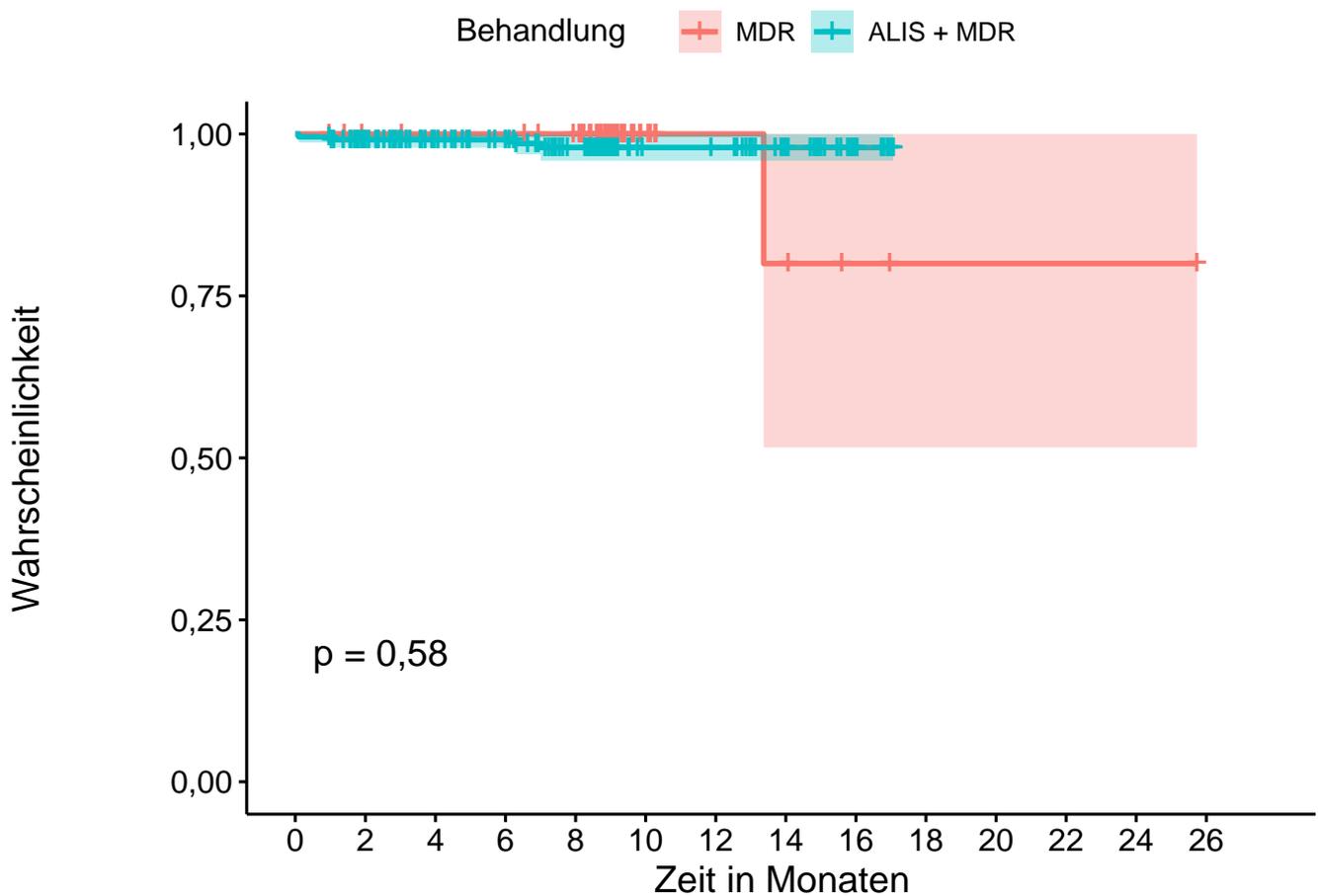


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	105	104	102	99	8	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	199	174	163	147	51	50	33	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC

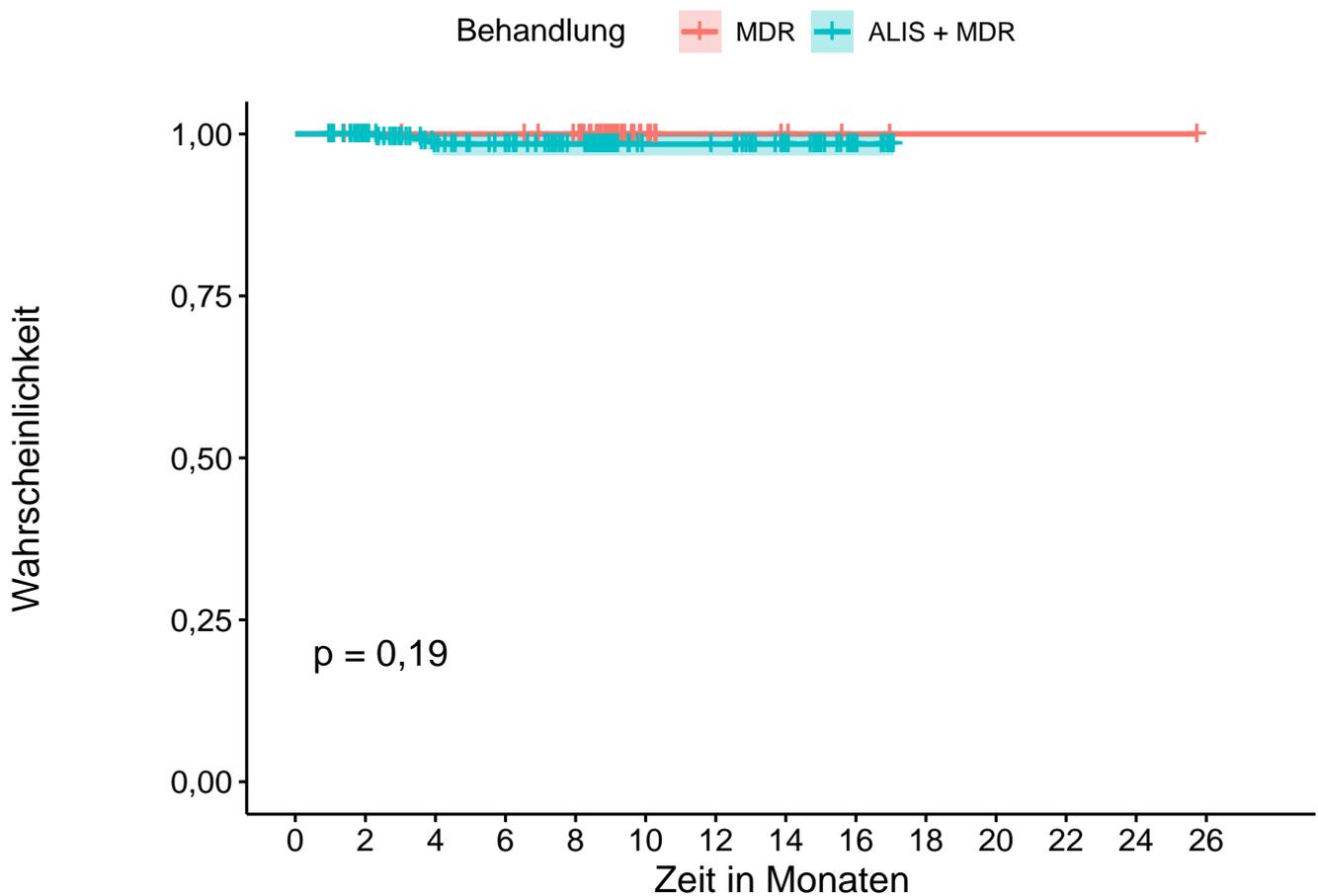


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	183	172	152	52	51	35	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM



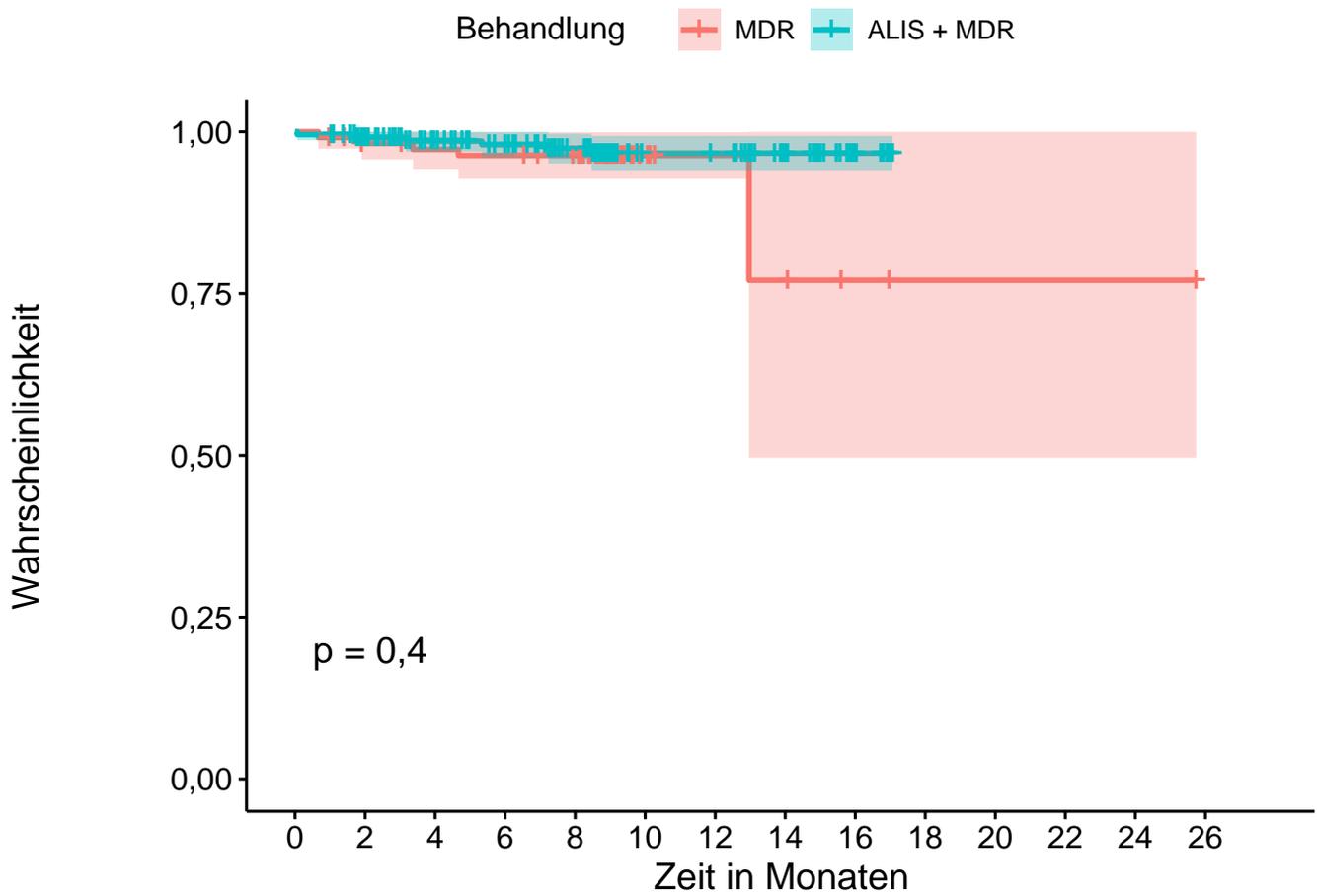
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	180	170	153	52	51	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS



Behandlung

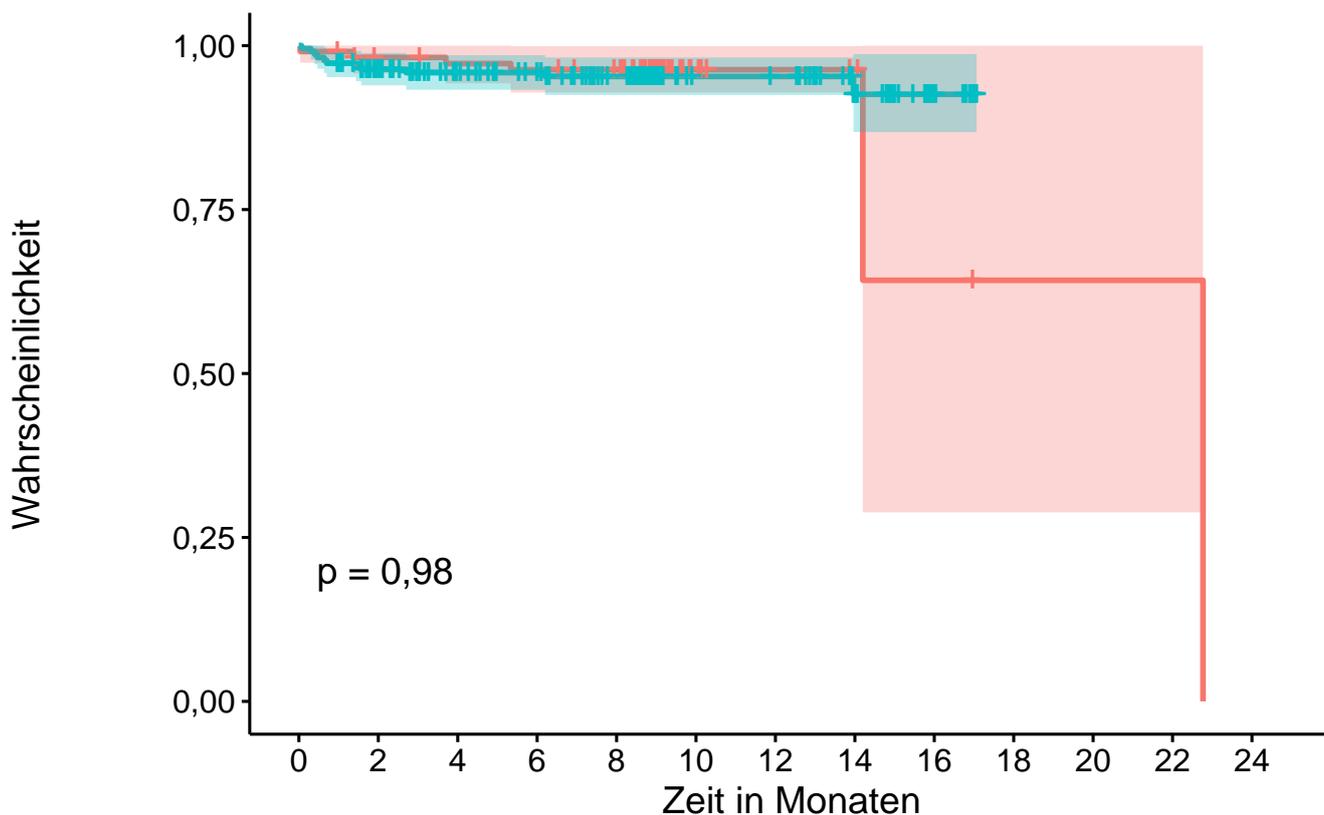
Patienten unter Risiko

MDR	112	106	104	103	100	8	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	205	181	169	150	51	50	34	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION

Behandlung MDR ALIS + MDR



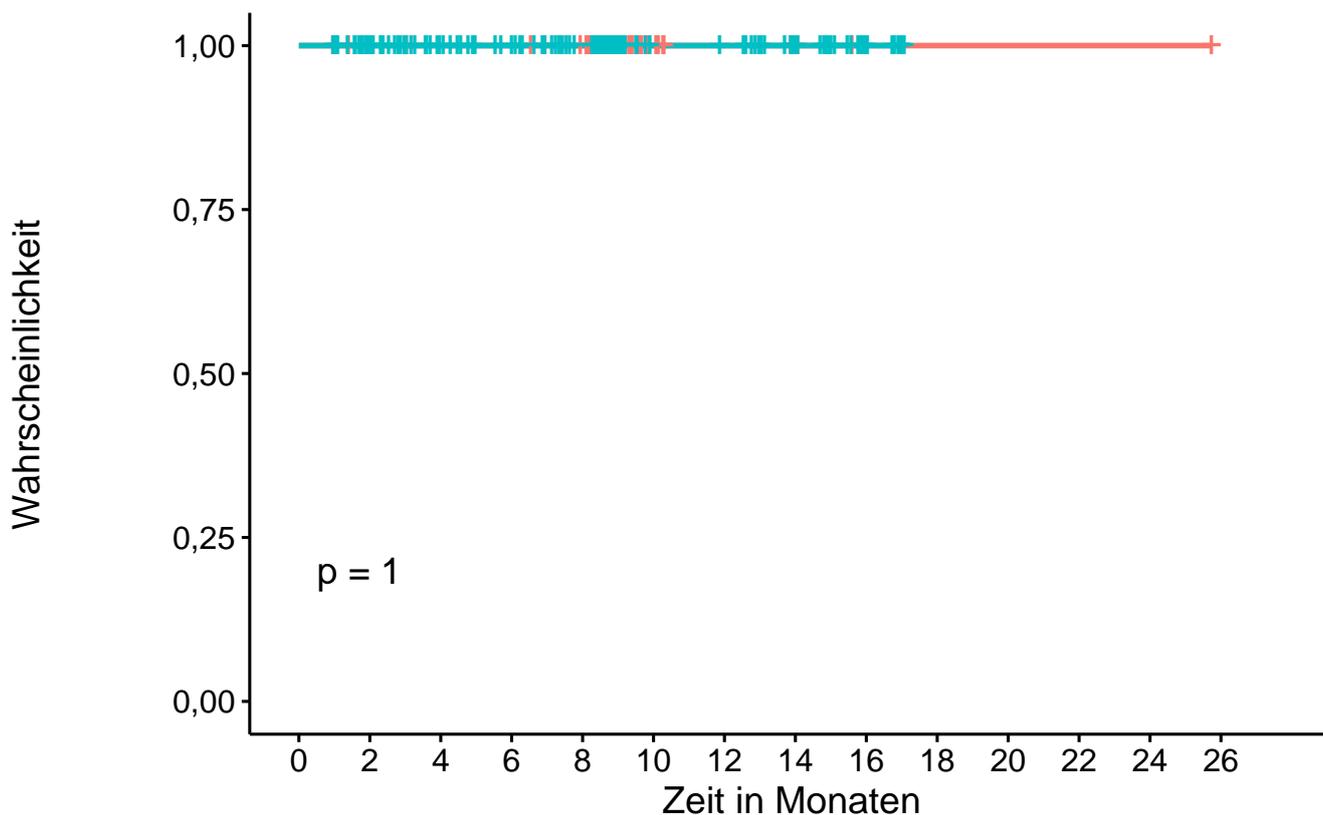
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	112	106	104	103	100	8	5	4	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	199	179	168	152	51	50	33	11	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

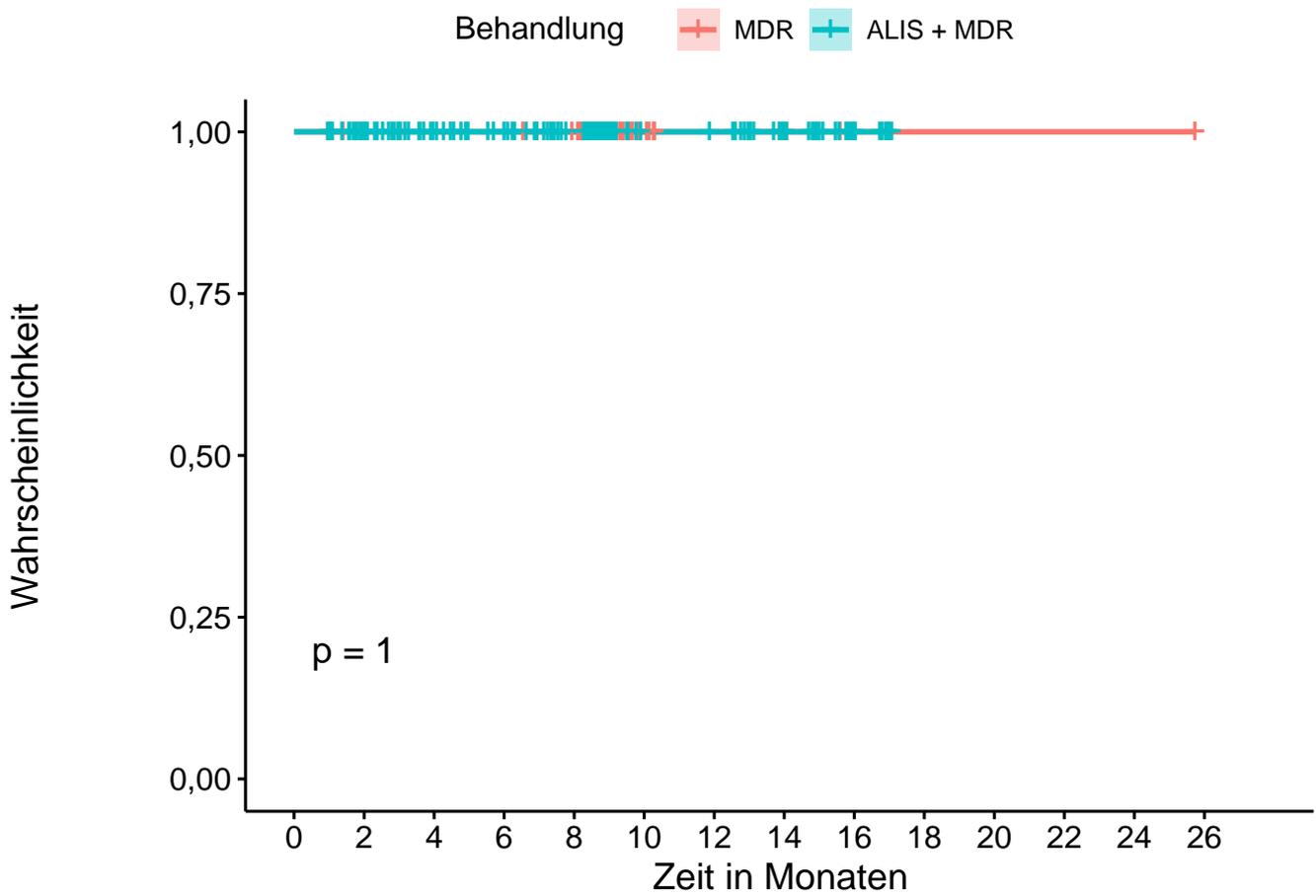


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	183	172	154	52	51	35	11	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR

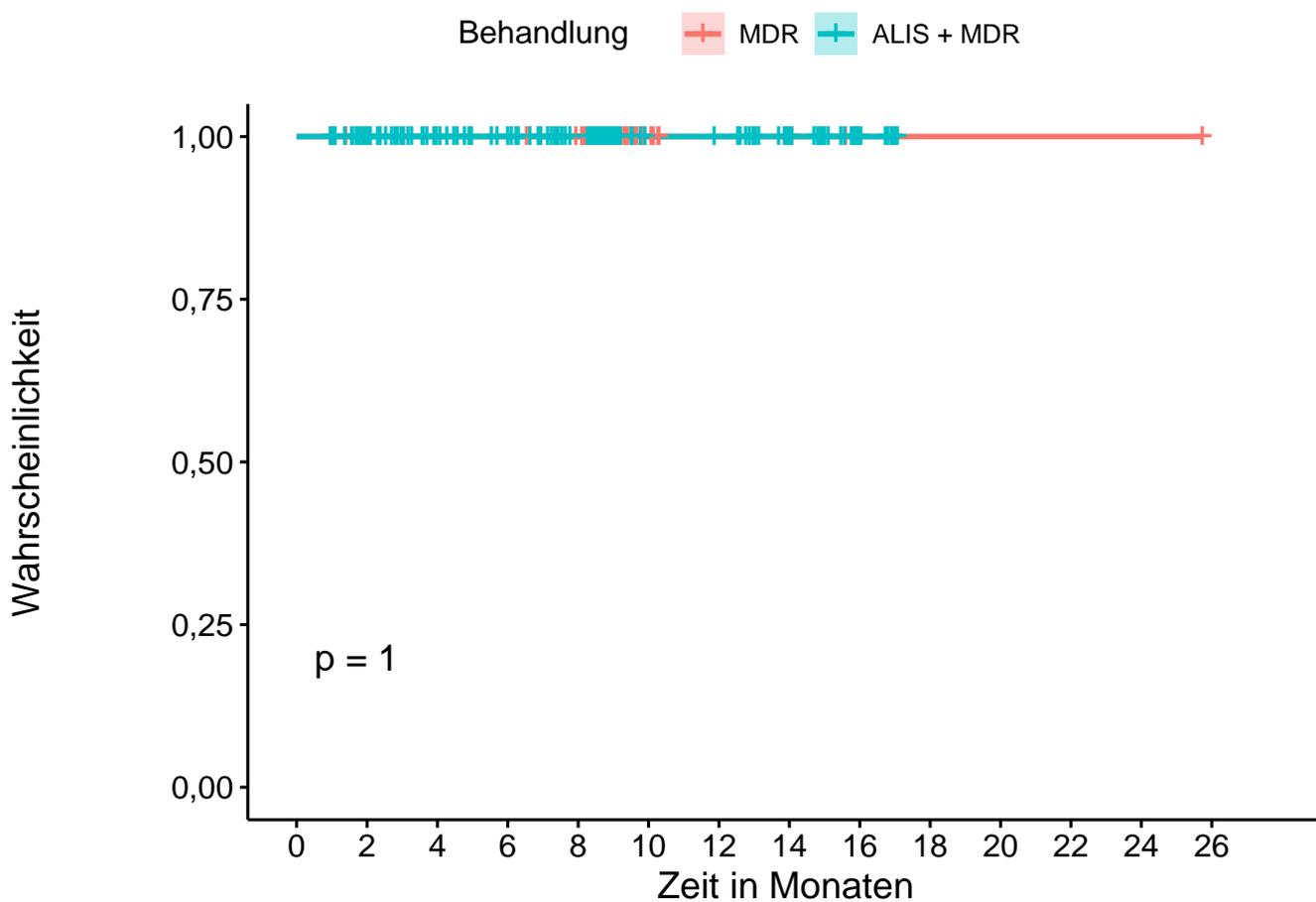


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	183	172	154	52	51	35	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_OTOTOXICITY

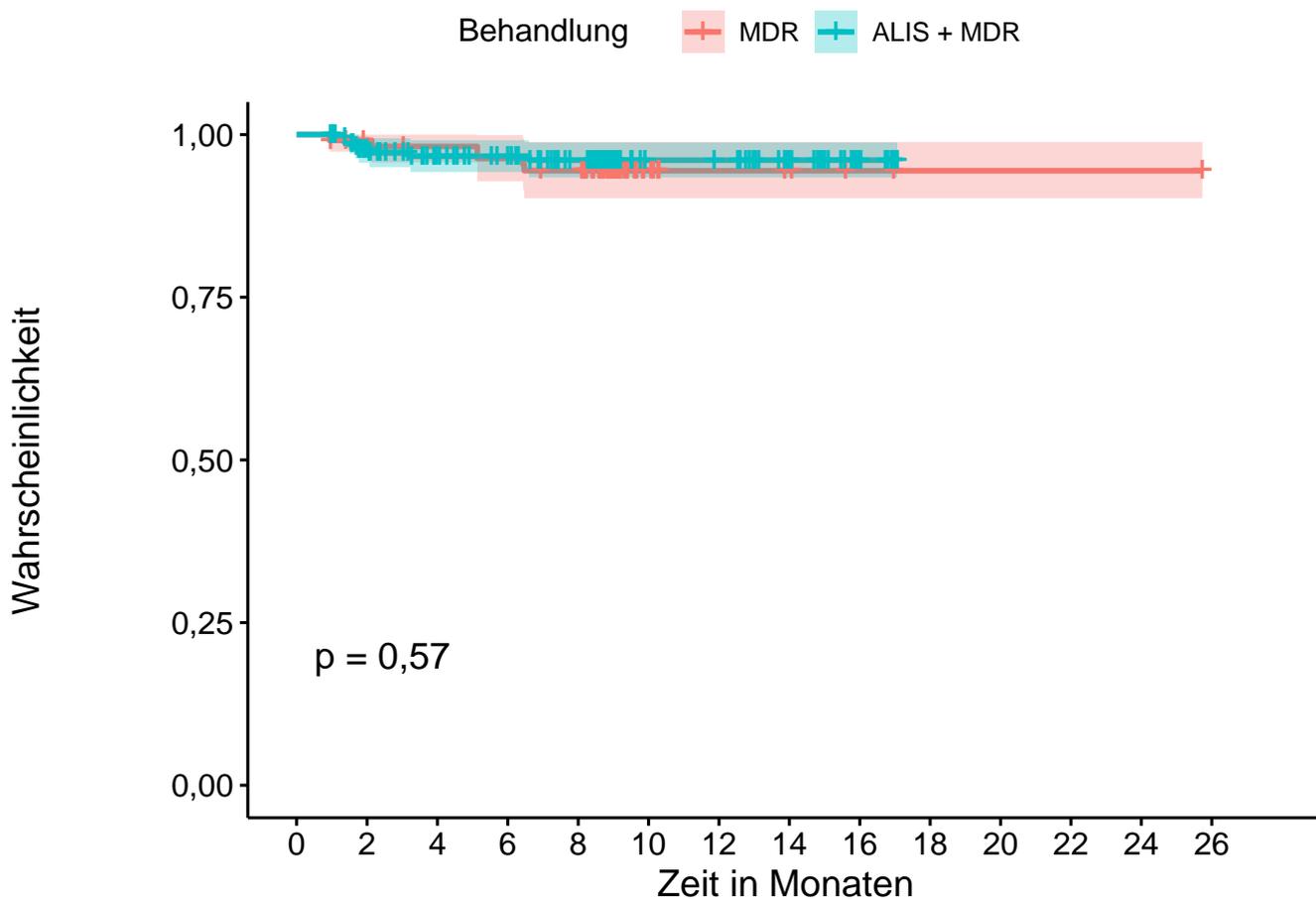


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	108	107	107	104	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	206	183	172	154	52	51	35	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY



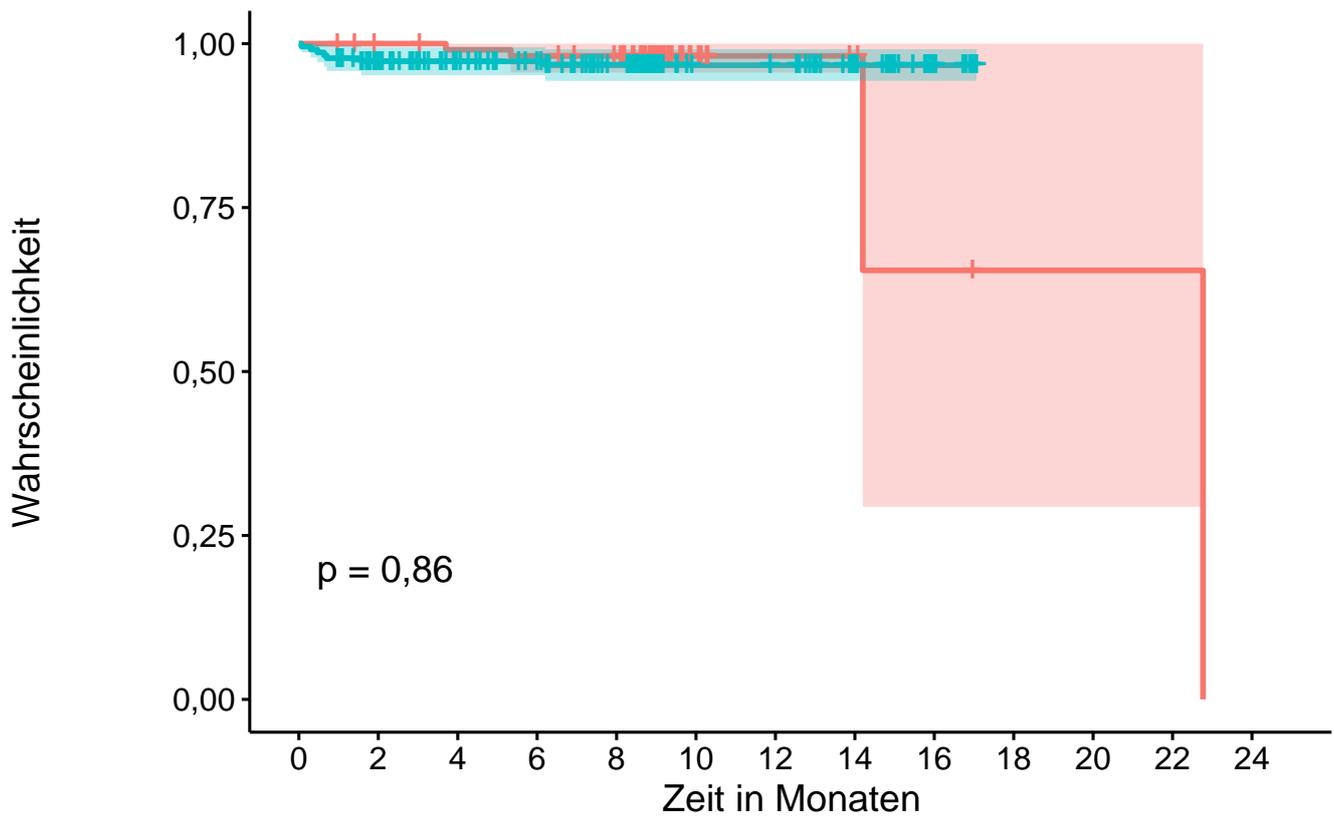
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	112	107	105	103	100	9	5	4	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	201	179	169	151	51	50	34	11	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

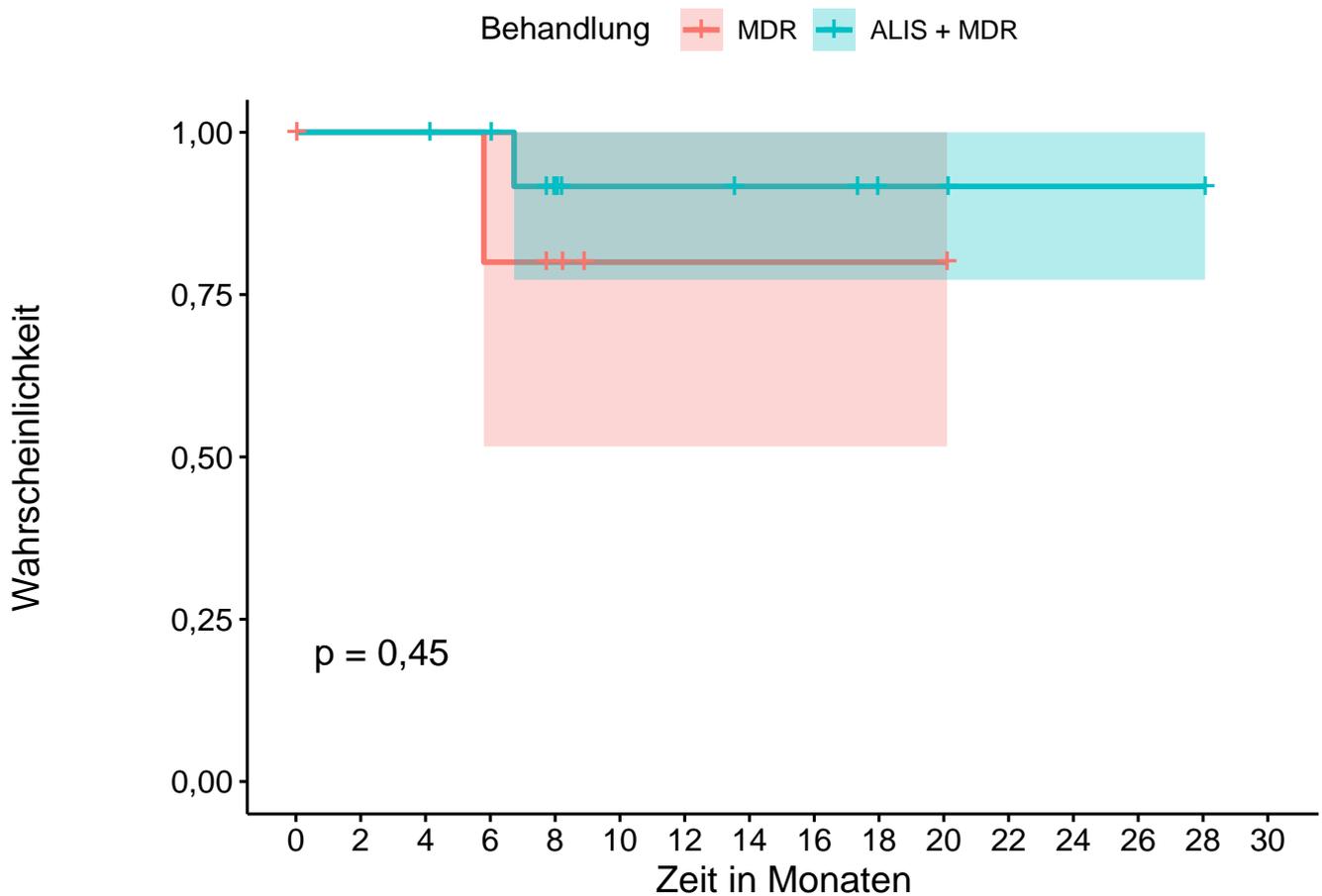


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	112	108	106	105	102	9	5	4	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	223	201	180	169	152	51	50	34	11	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Time to death\_Asia (excluding Japan)

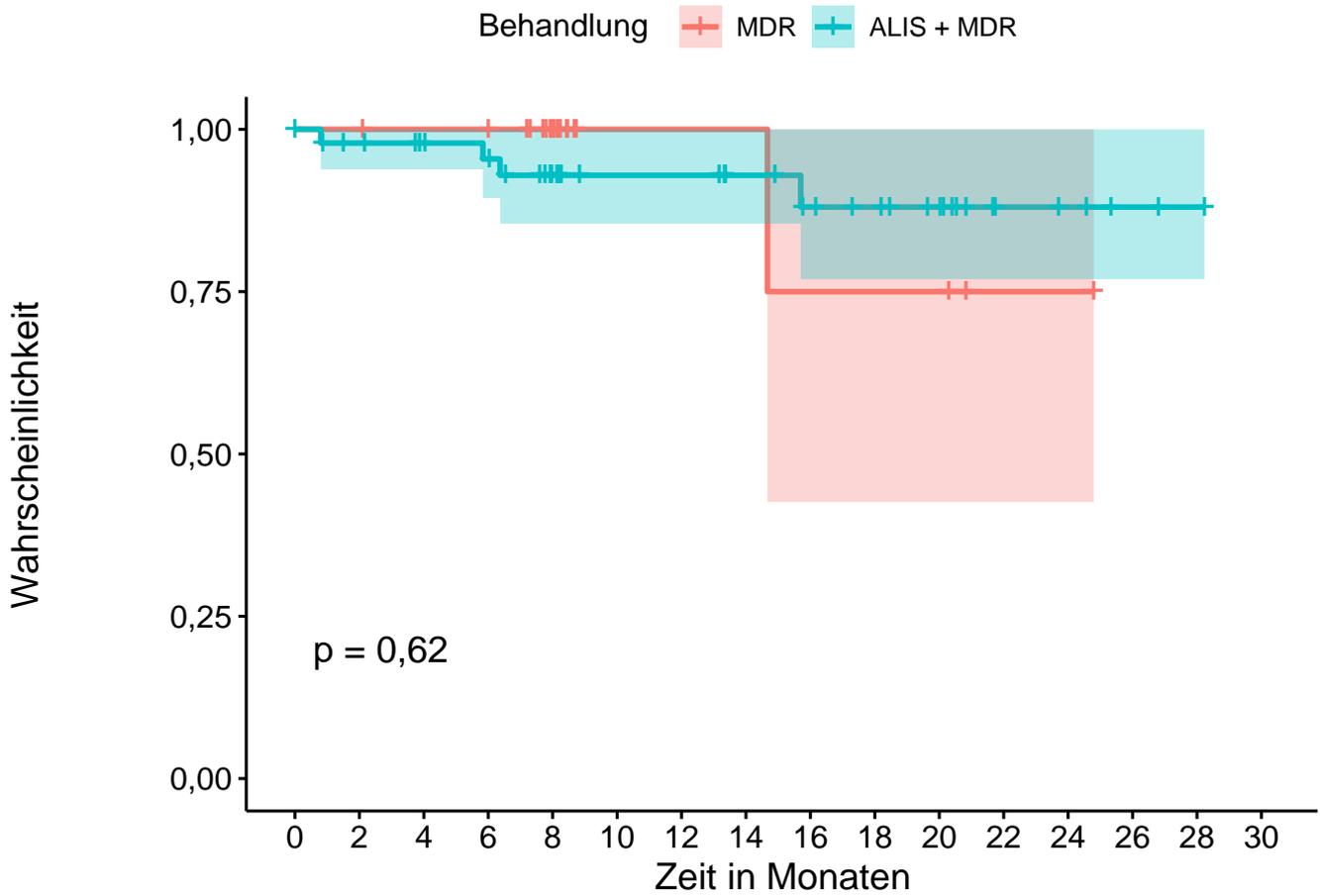


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	14	13	9	5	5	4	4	2	2	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
	Zeit in Monaten															

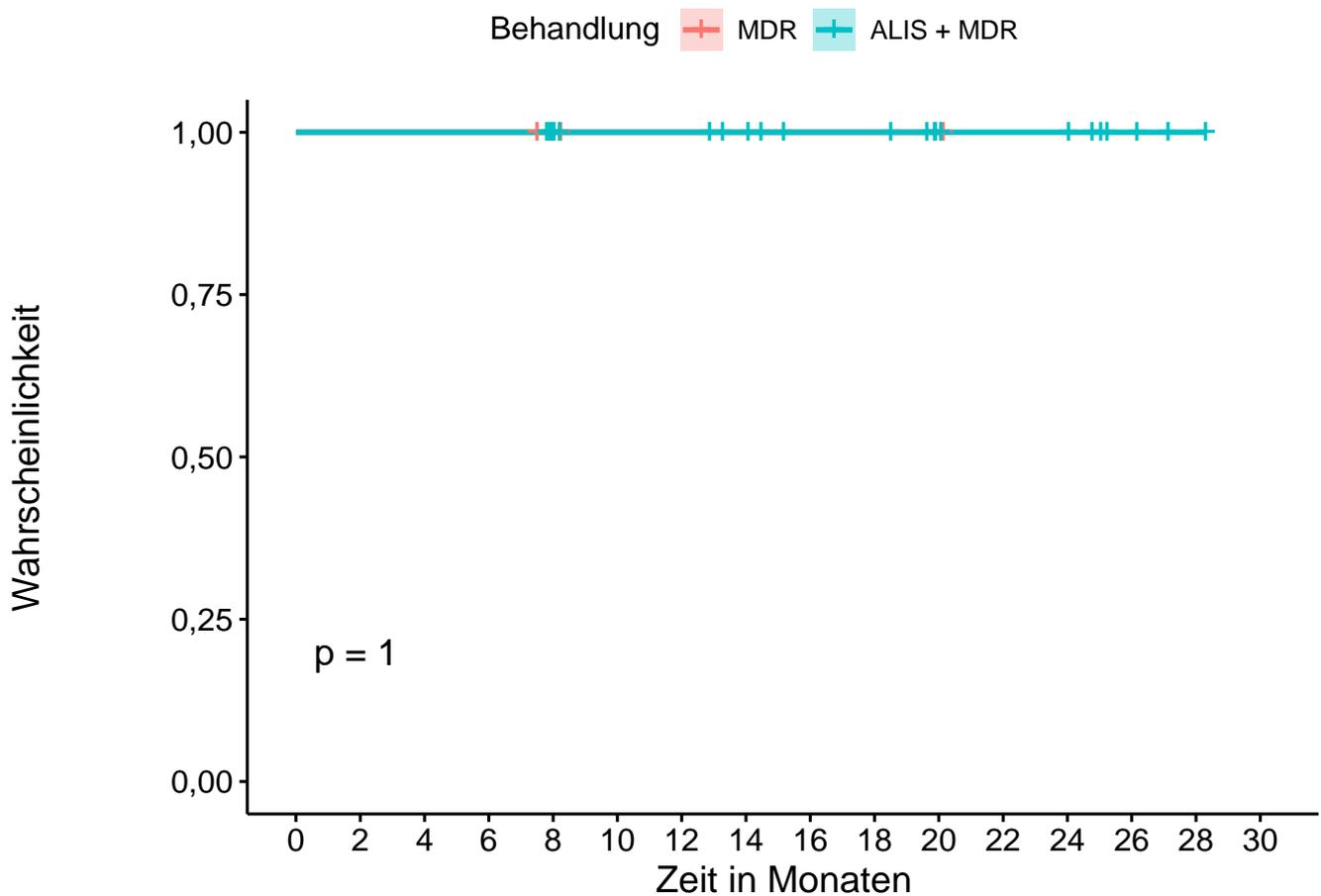
### Time to death\_Europe



### Patienten unter Risiko



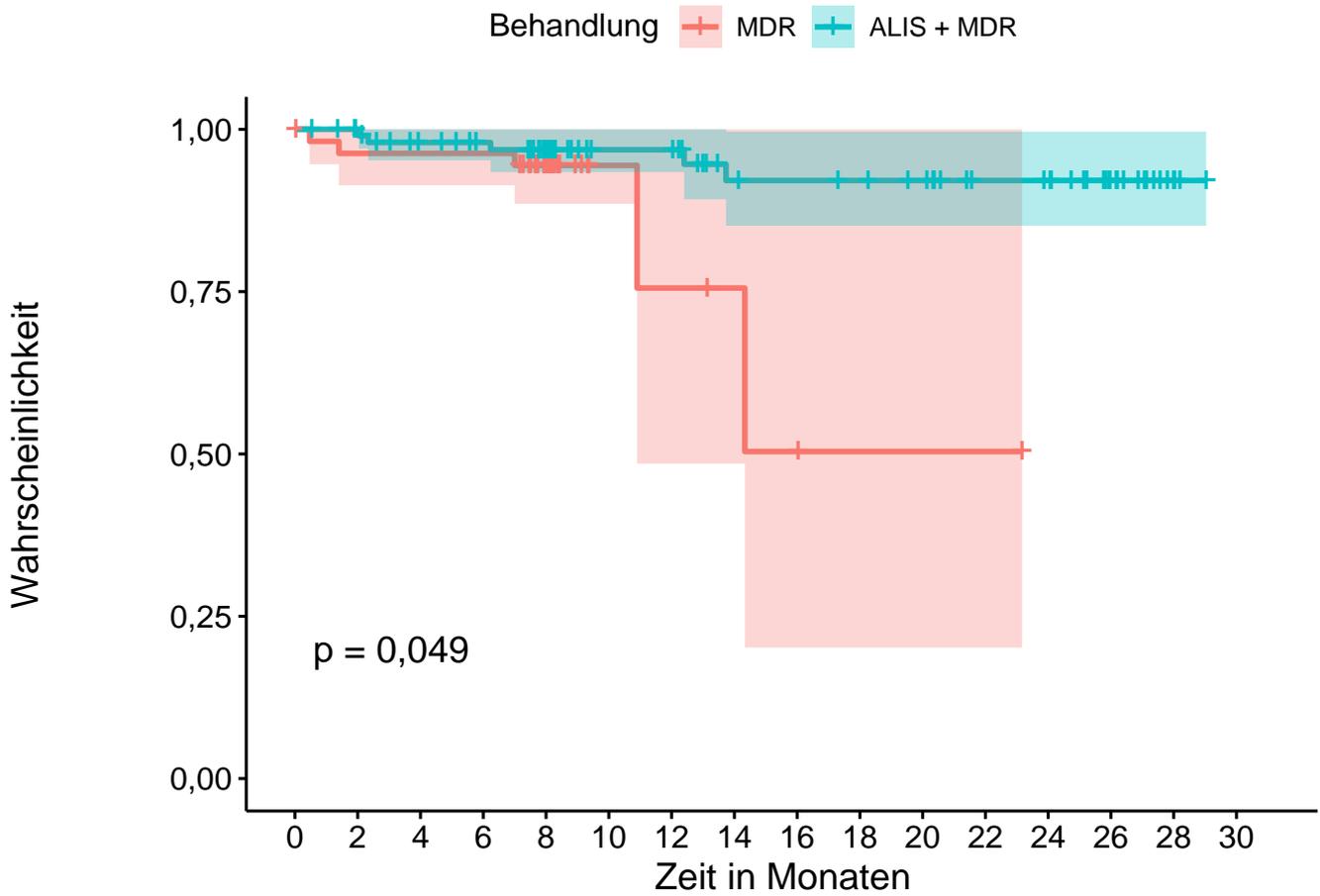
### Time to death\_Japan



### Patienten unter Risiko



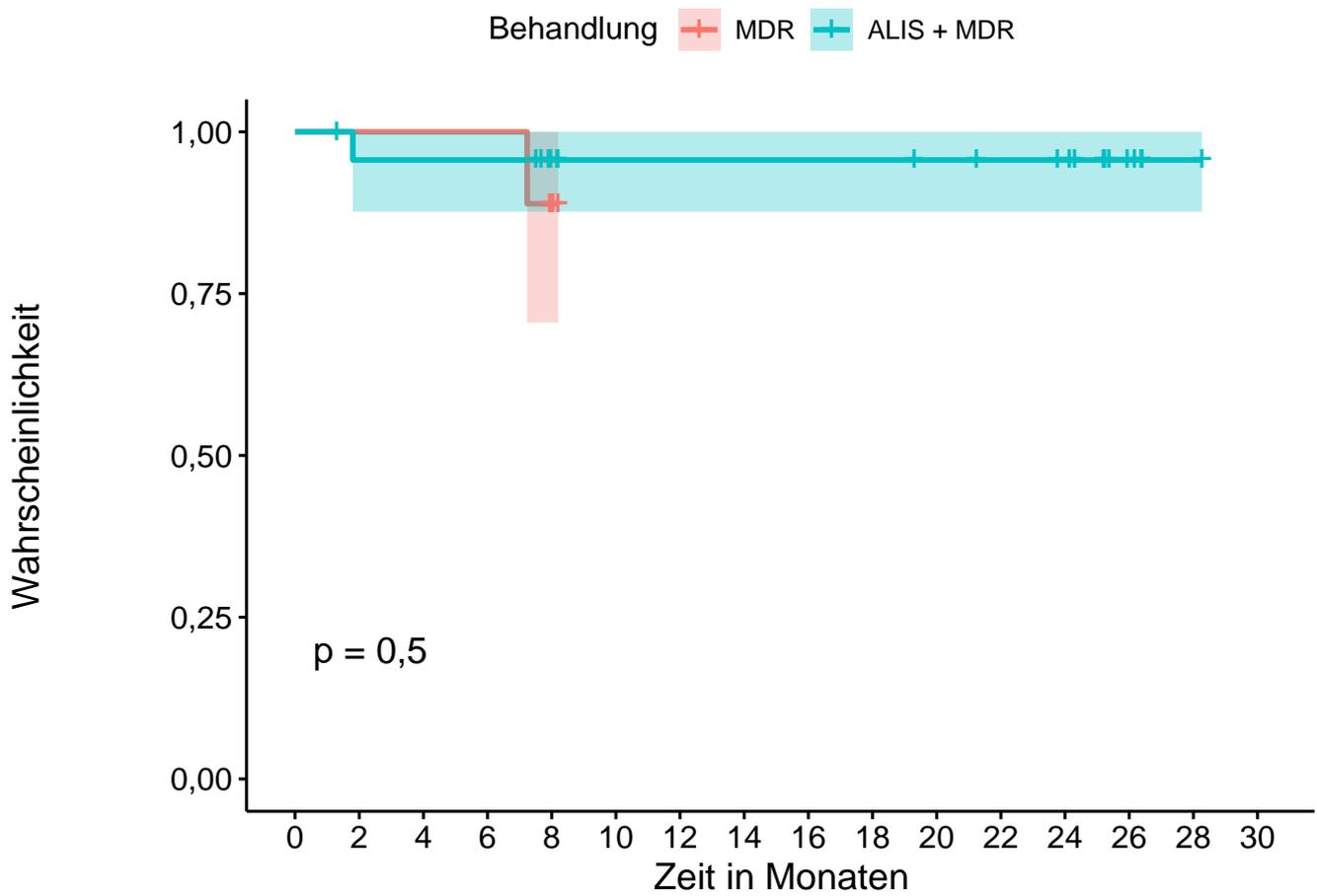
### Time to death\_North America



### Patienten unter Risiko



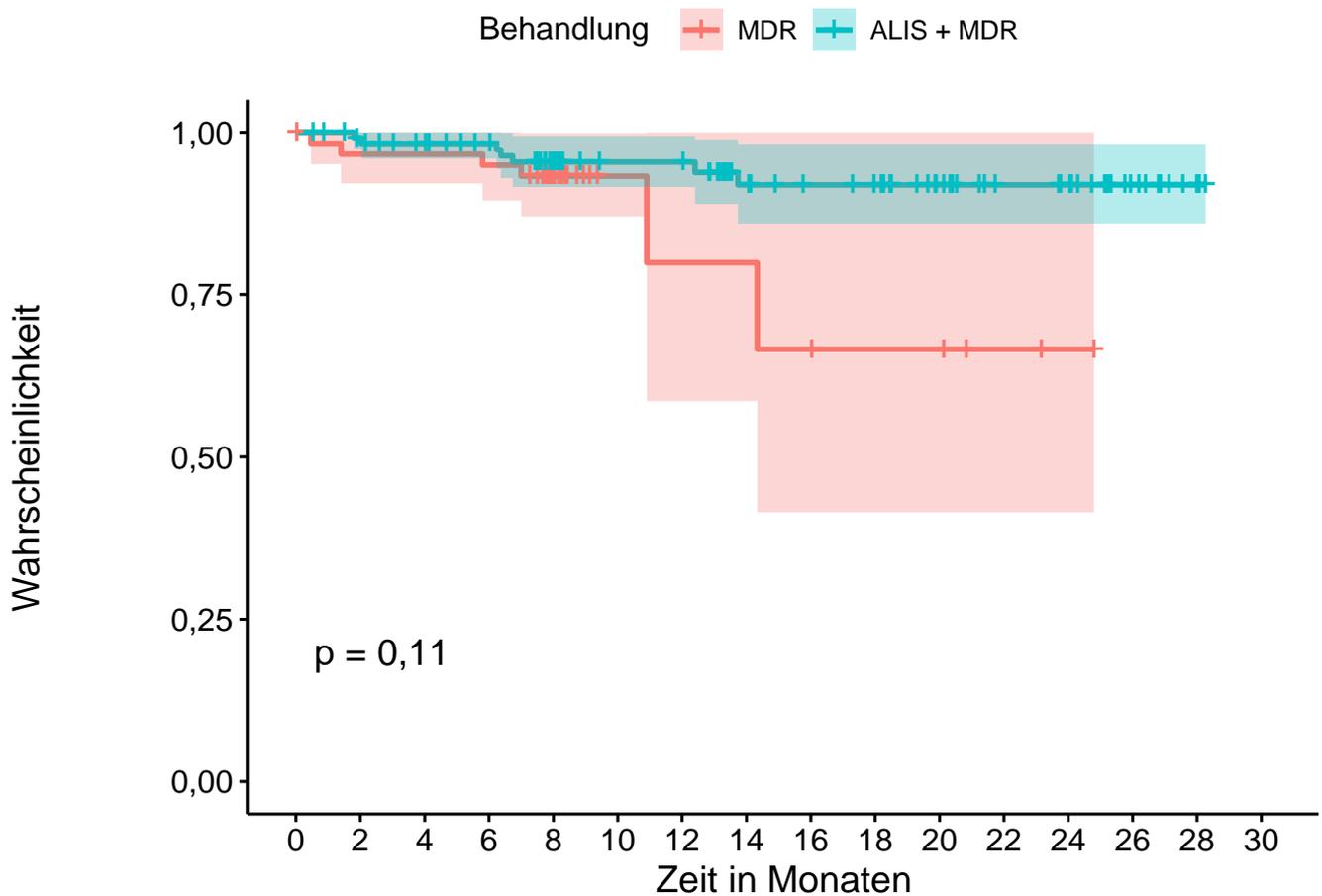
### Time to death\_Oceana



### Patienten unter Risiko



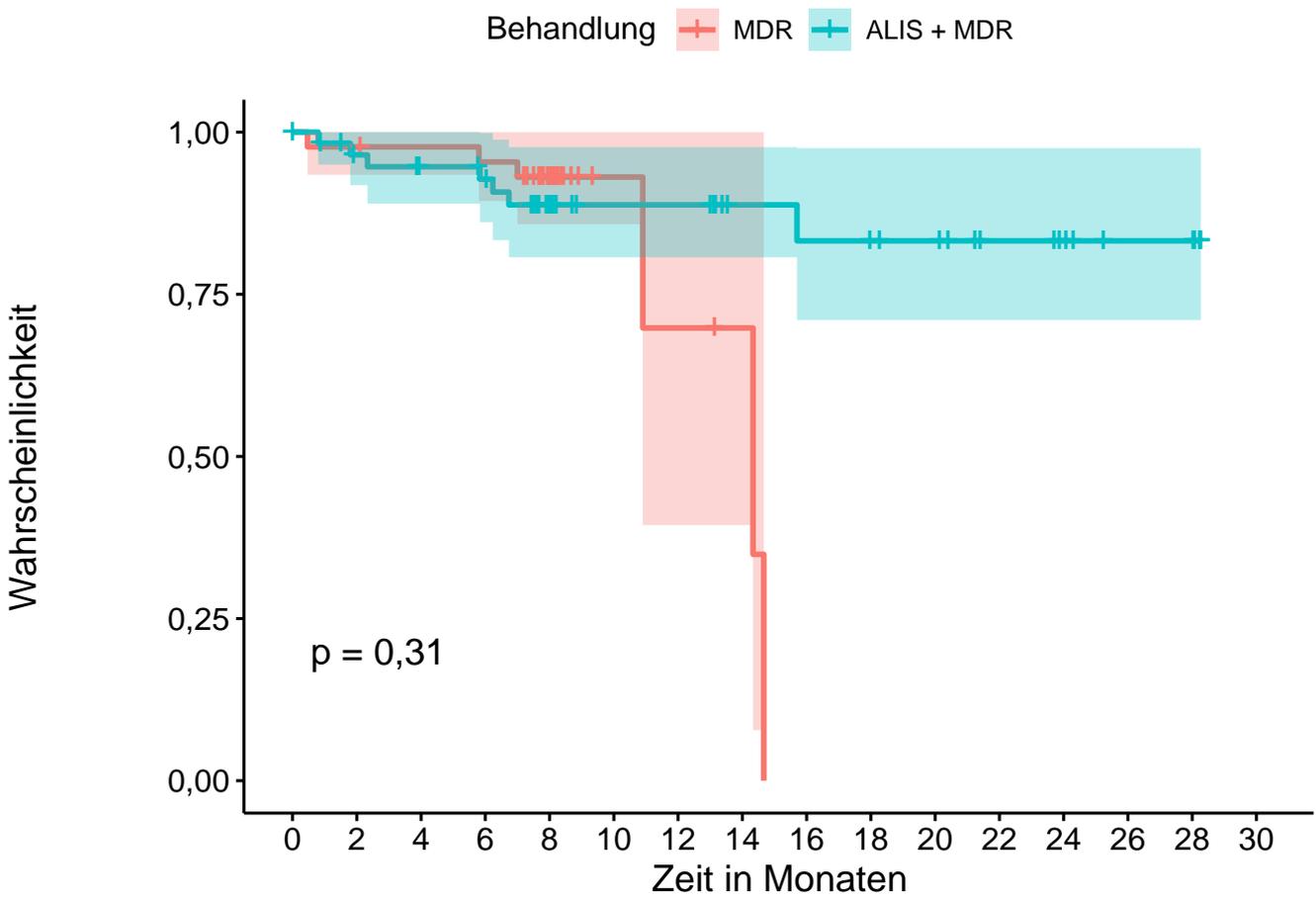
### Time to death\_ABV



### Patienten unter Risiko



### Time to death\_M

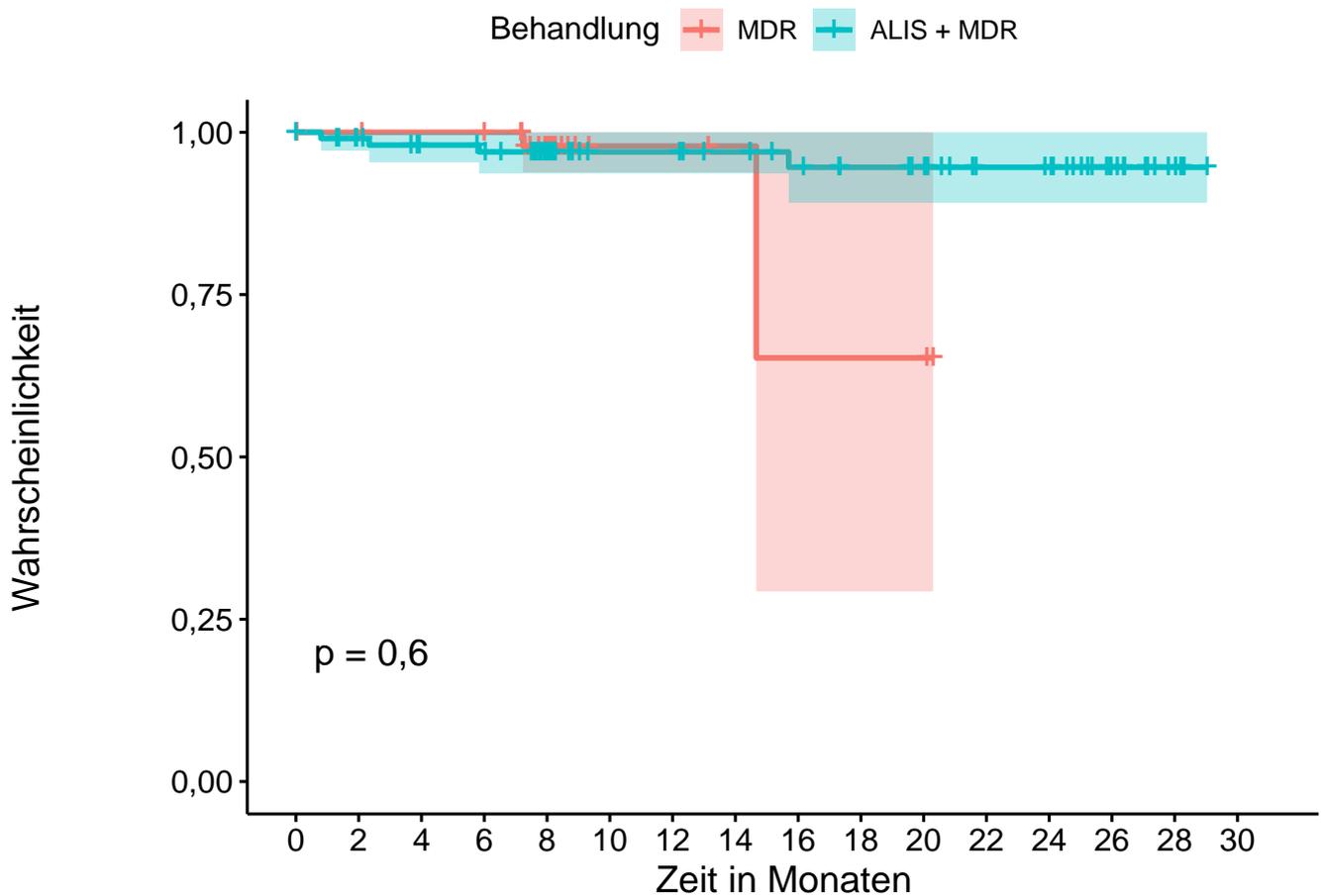


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	41	26	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	
ALIS + MDR	59	53	50	48	33	21	21	16	15	14	13	9	7	4	4	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
	Zeit in Monaten															

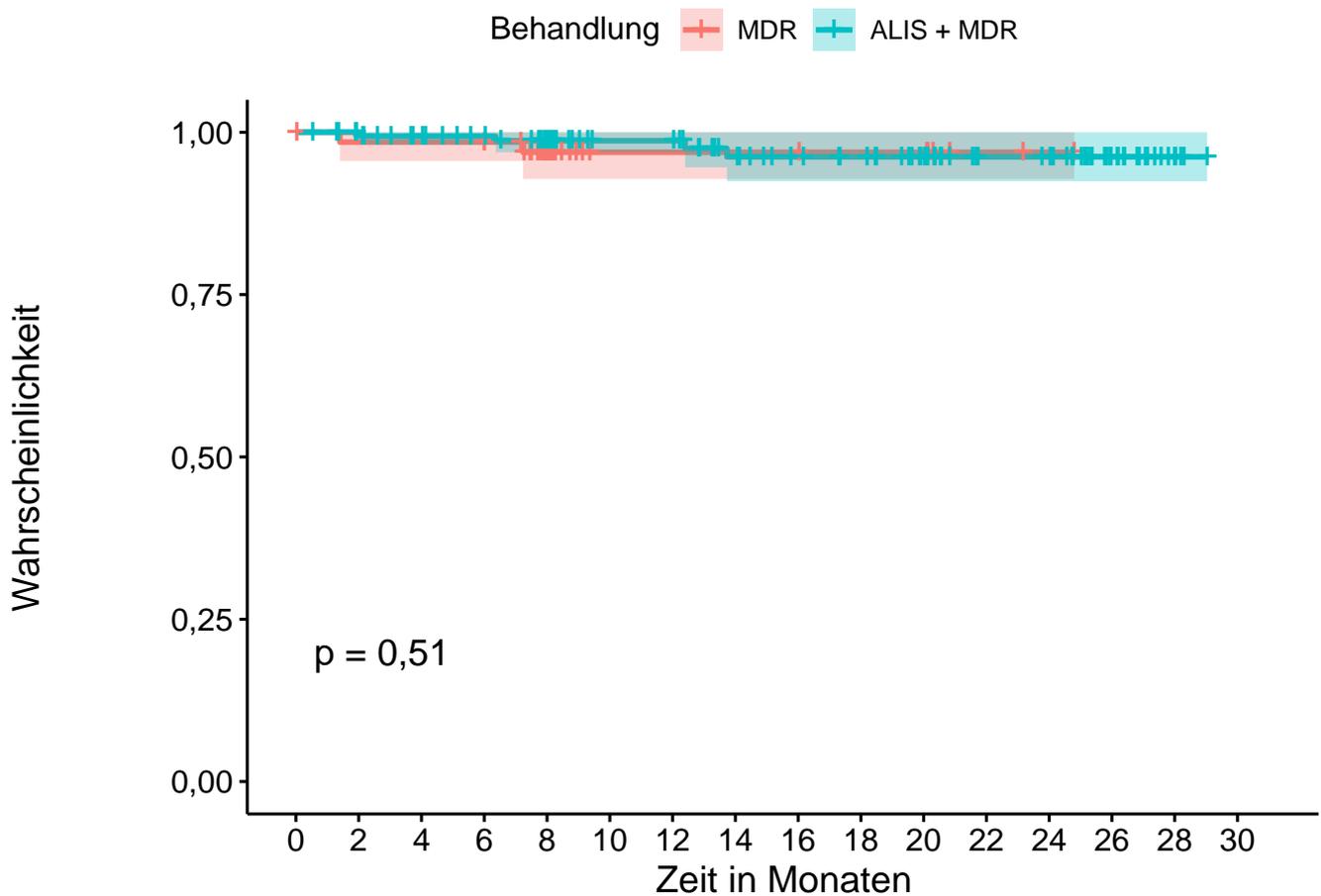
### Time to death\_BLW



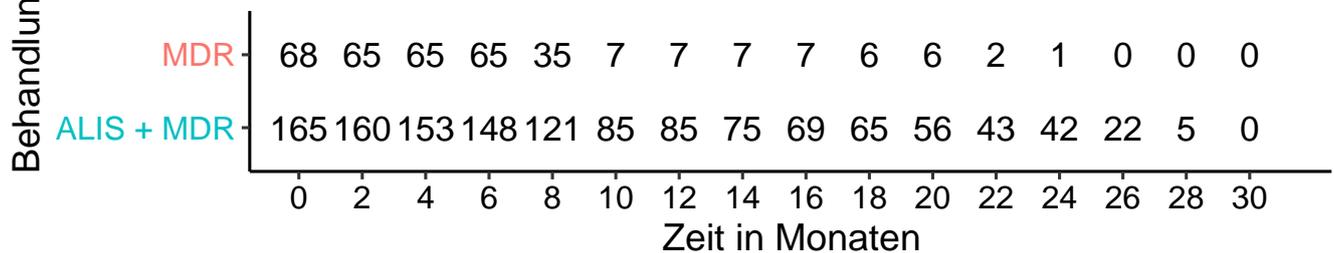
### Patienten unter Risiko



### Time to death\_F

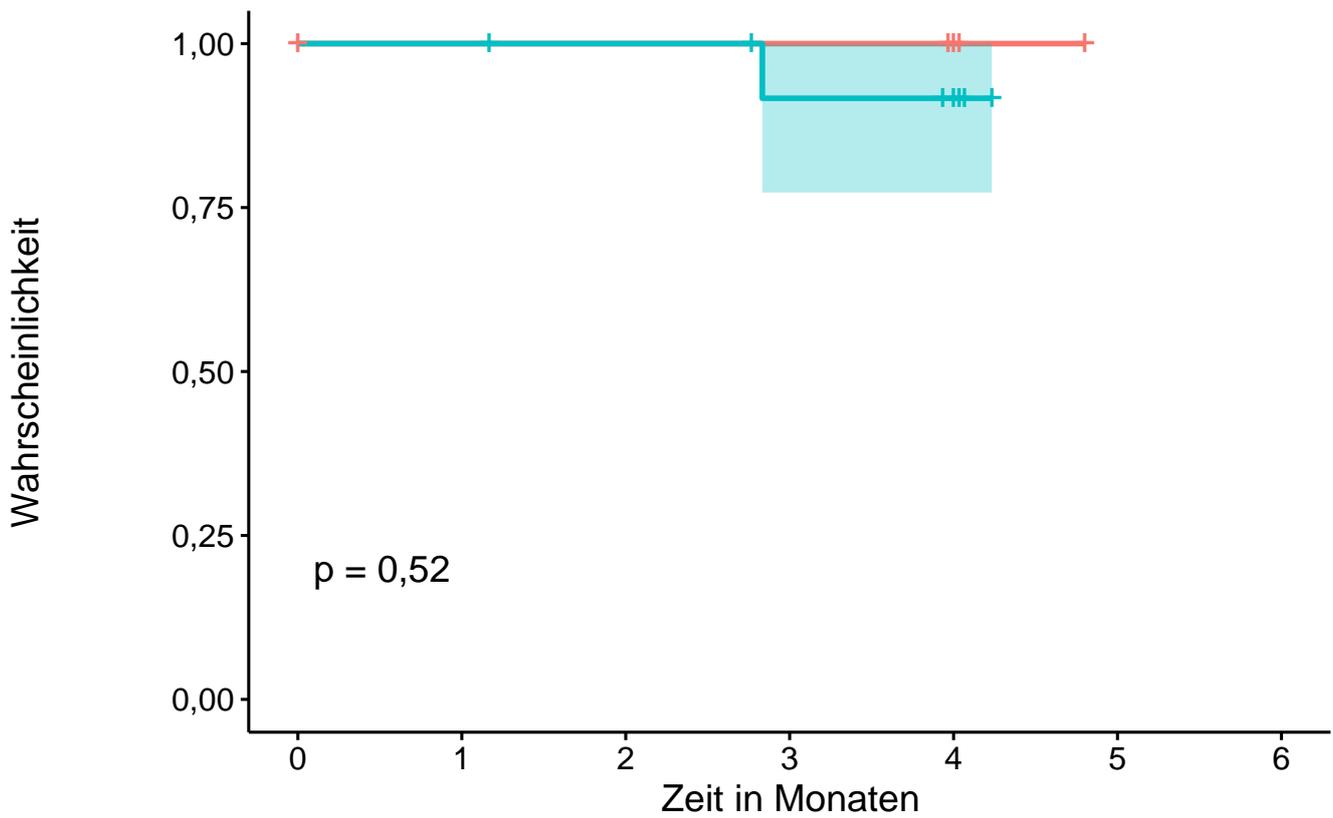


### Patienten unter Risiko



### Time to culture conversion\_Asia (excluding Japan)

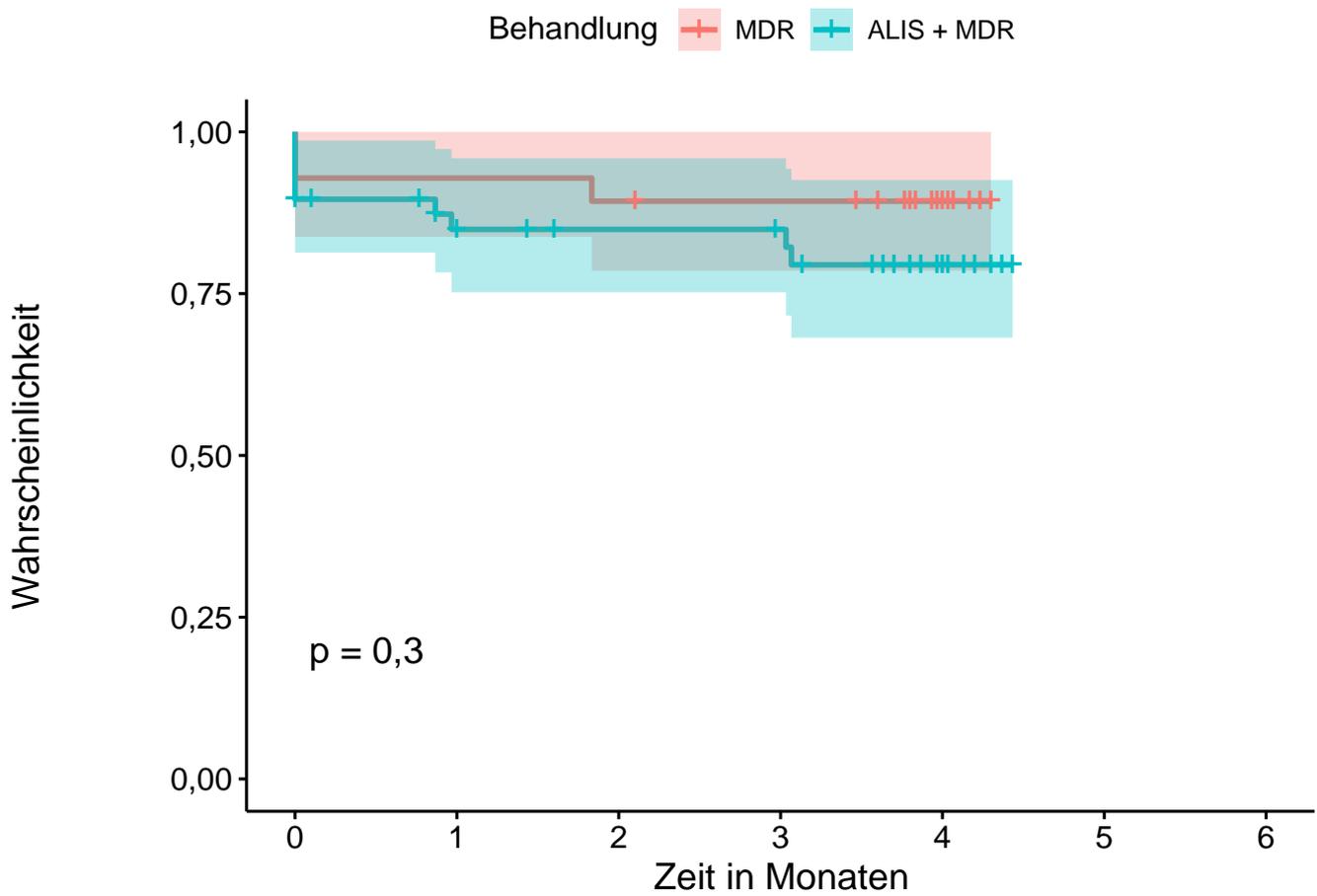
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko



### Time to culture conversion\_Europe



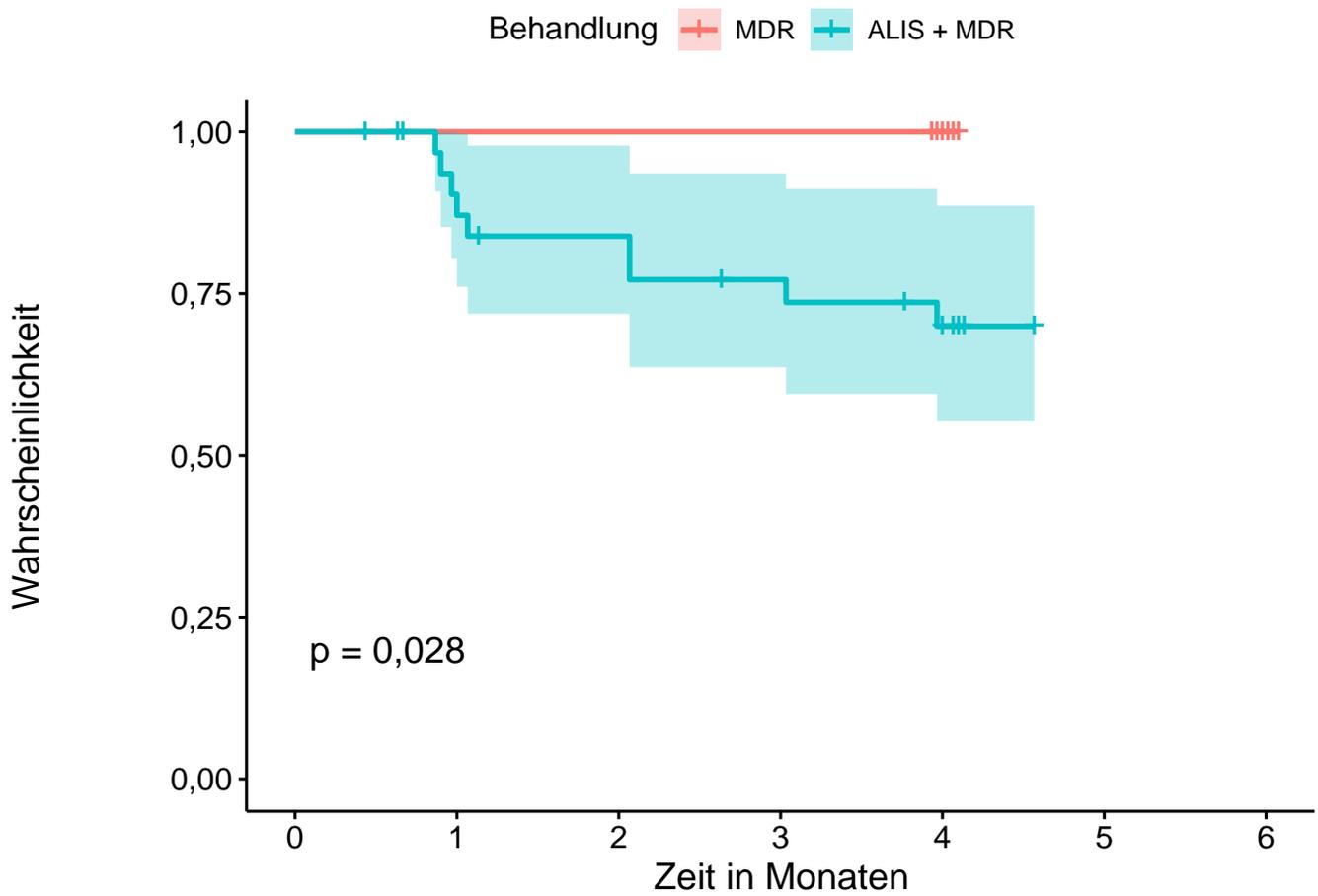
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	26	25	24	13	0	0
ALIS + MDR	48	36	32	31	14	0	0

Zeit in Monaten

### Time to culture conversion\_Japan



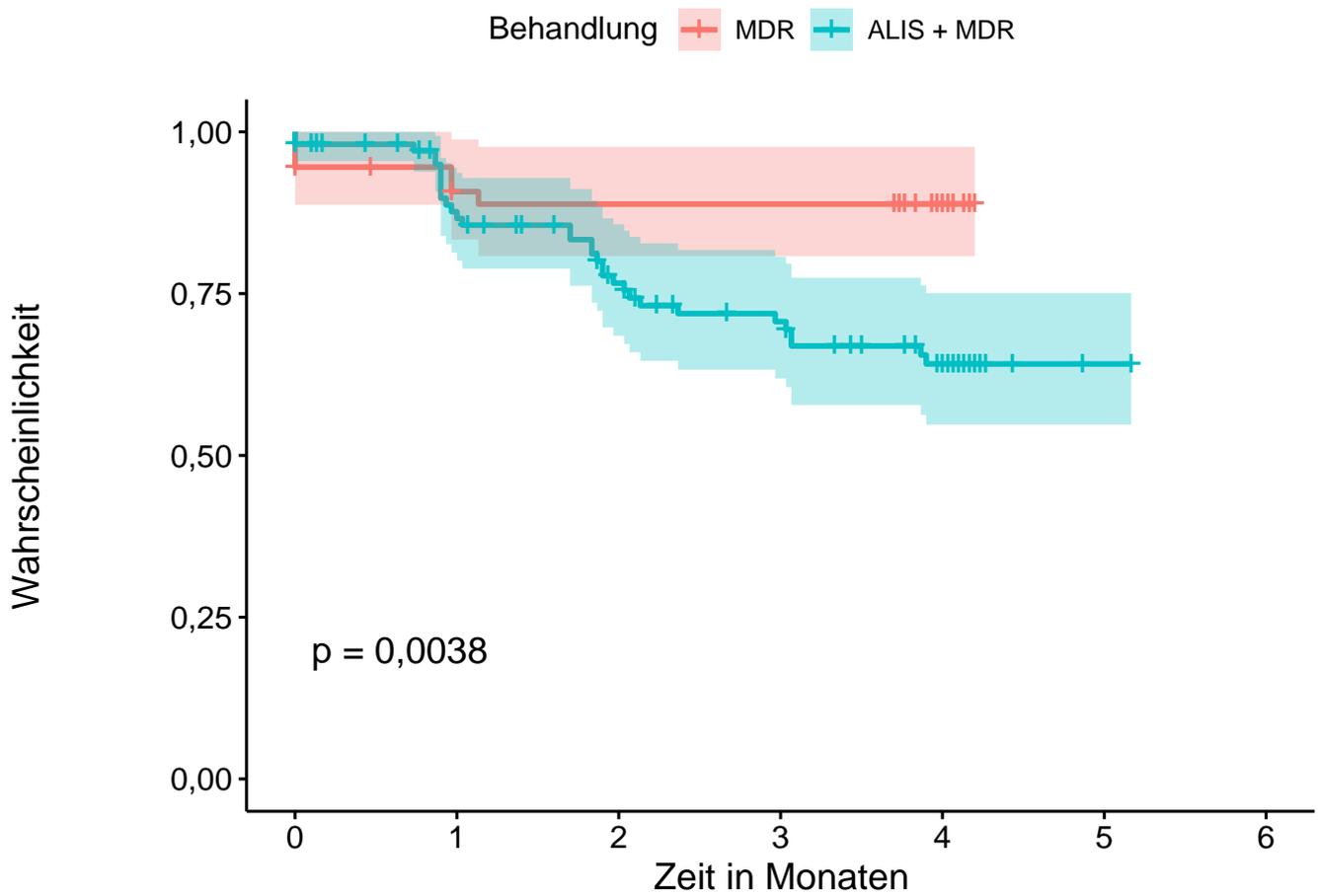
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	12	0	0
ALIS + MDR	34	28	25	22	19	0	0

Zeit in Monaten

### Time to culture conversion\_North America



Behandlung

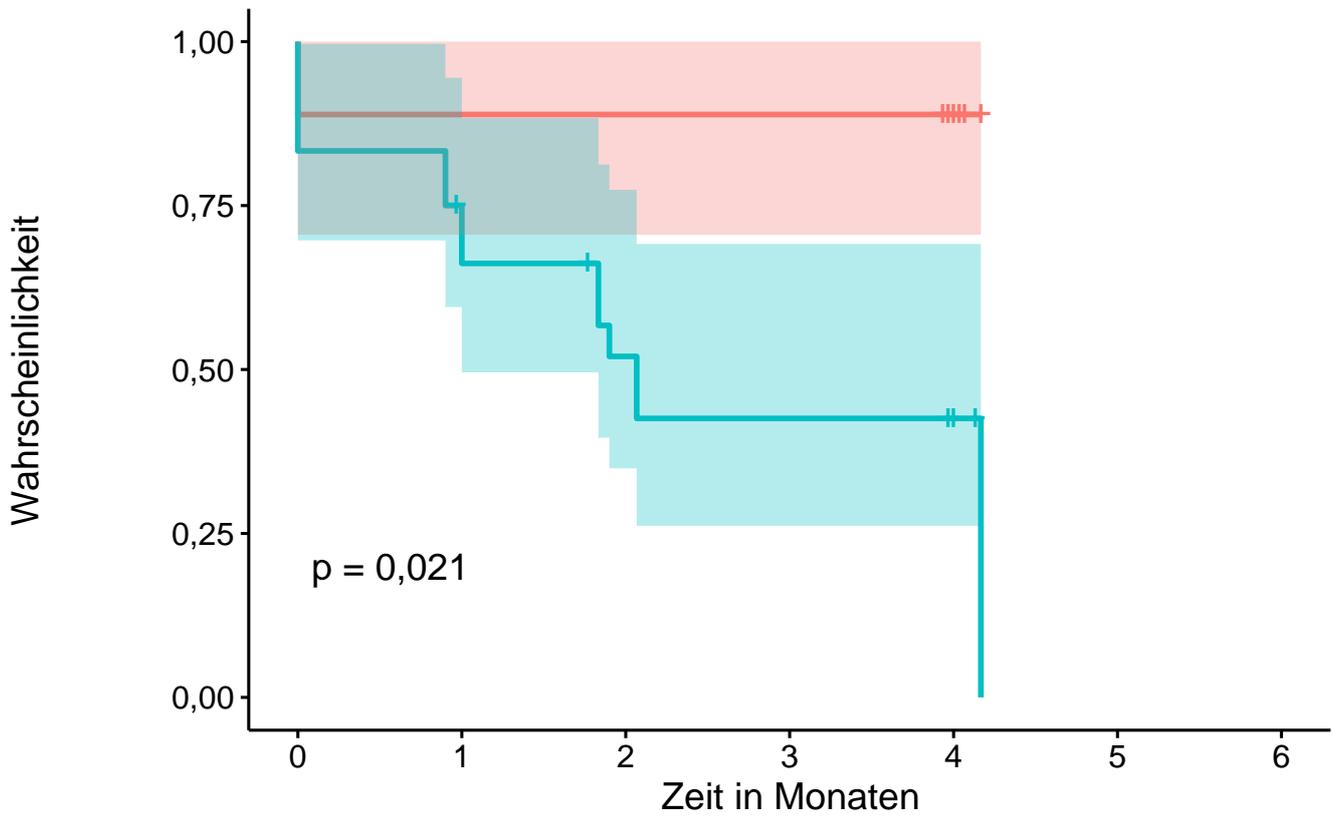
Patienten unter Risiko

MDR	55	47	46	46	32	0	0
ALIS + MDR	104	84	67	57	43	1	0

Zeit in Monaten

### Time to culture conversion\_Oceana

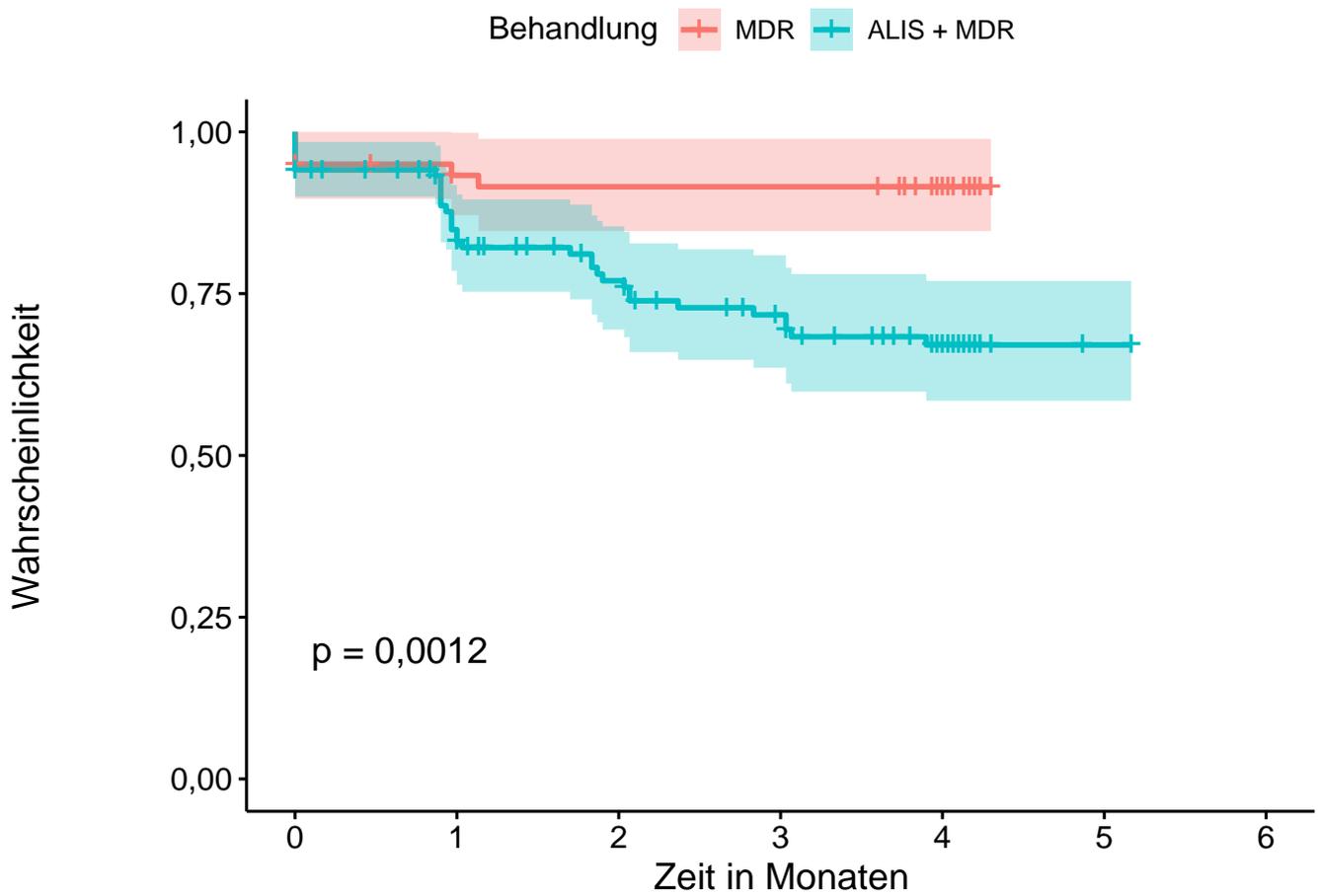
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko



### Time to culture conversion\_ABV



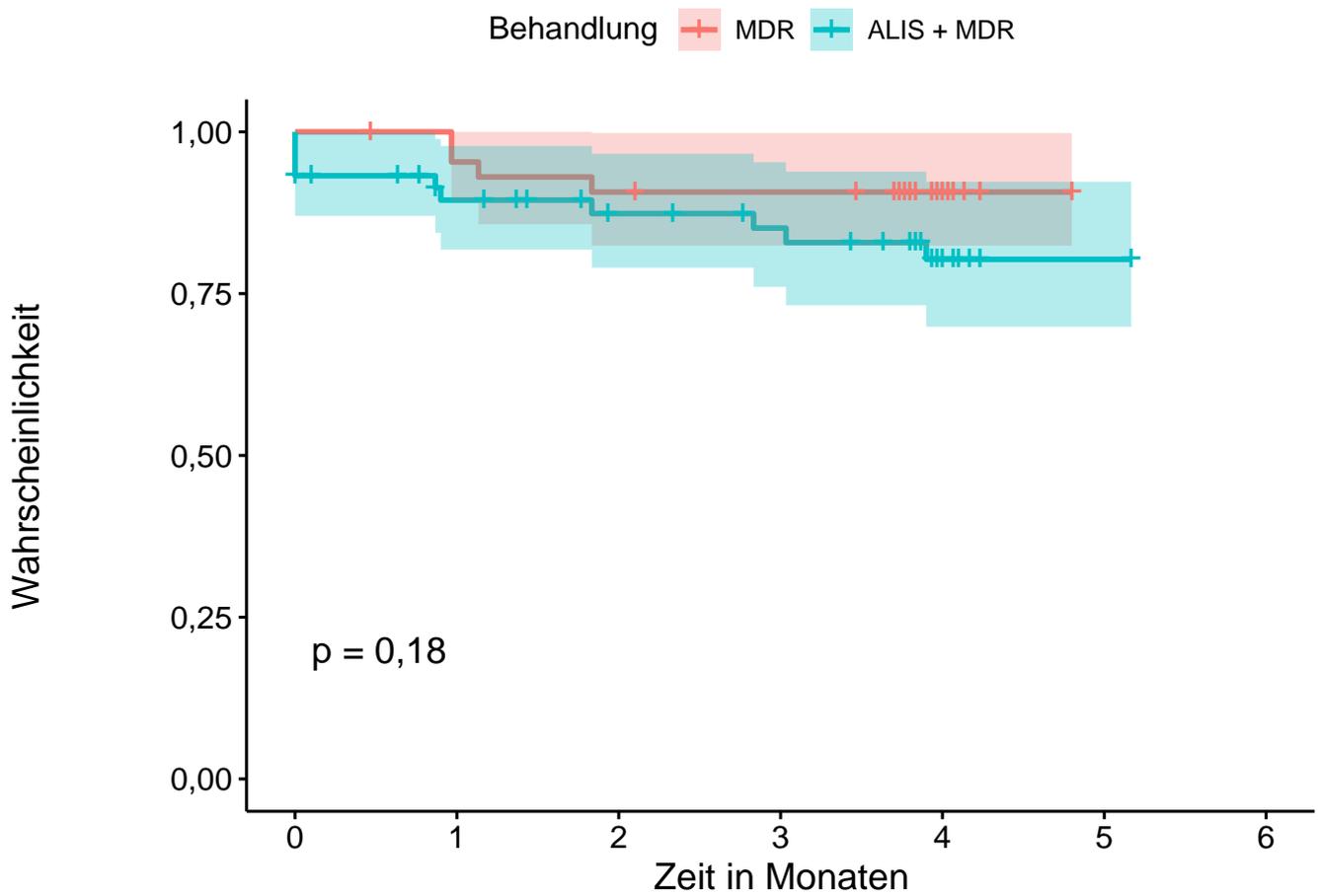
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	53	52	52	35	0	0
ALIS + MDR	119	92	75	64	45	1	0

Zeit in Monaten

### Time to culture conversion\_M



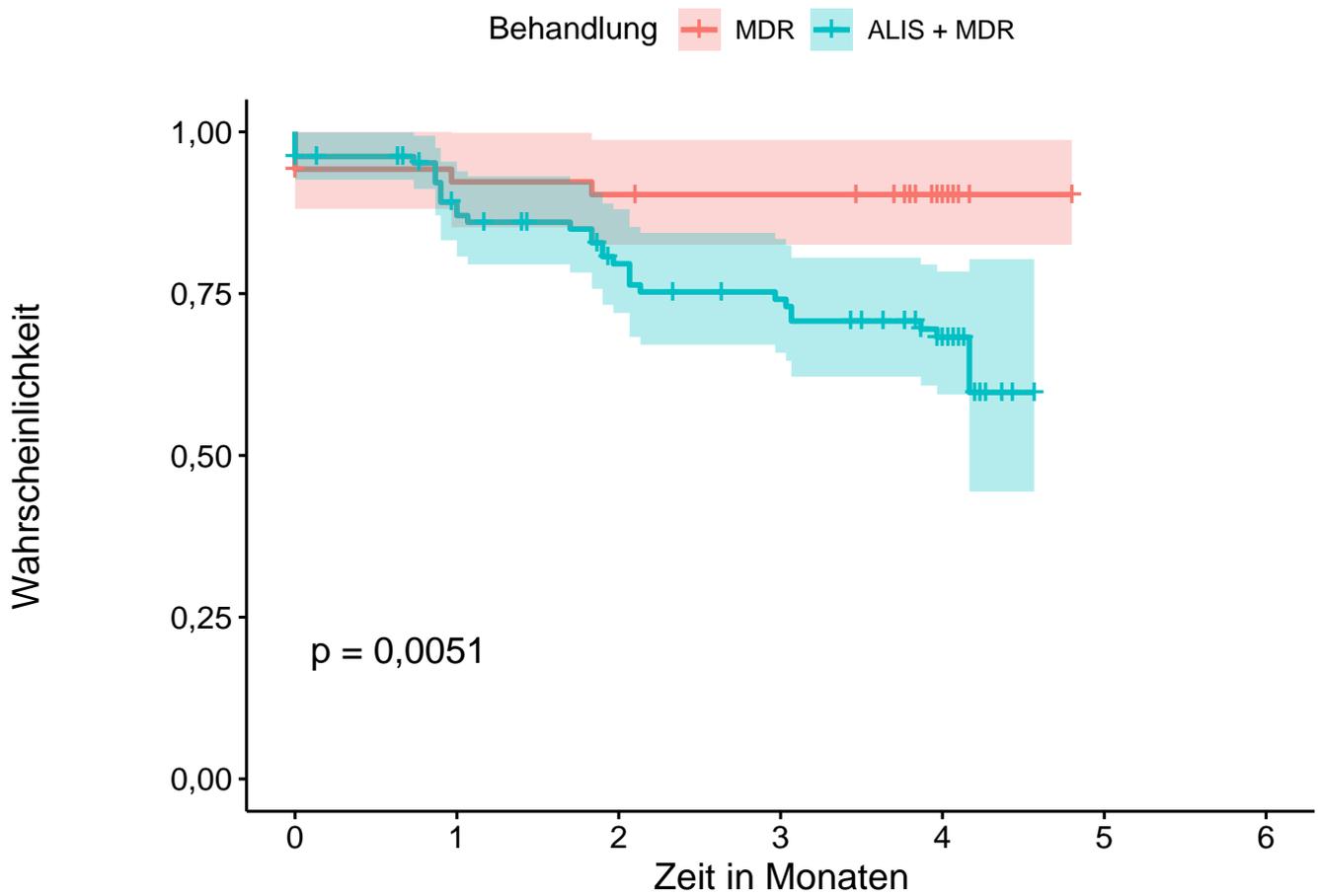
Behandlung

Patienten unter Risiko

	0	1	2	3	4	5	6
MDR	44	41	39	38	25	0	0
ALIS + MDR	59	47	41	38	27	1	0

Zeit in Monaten

### Time to culture conversion\_BLW



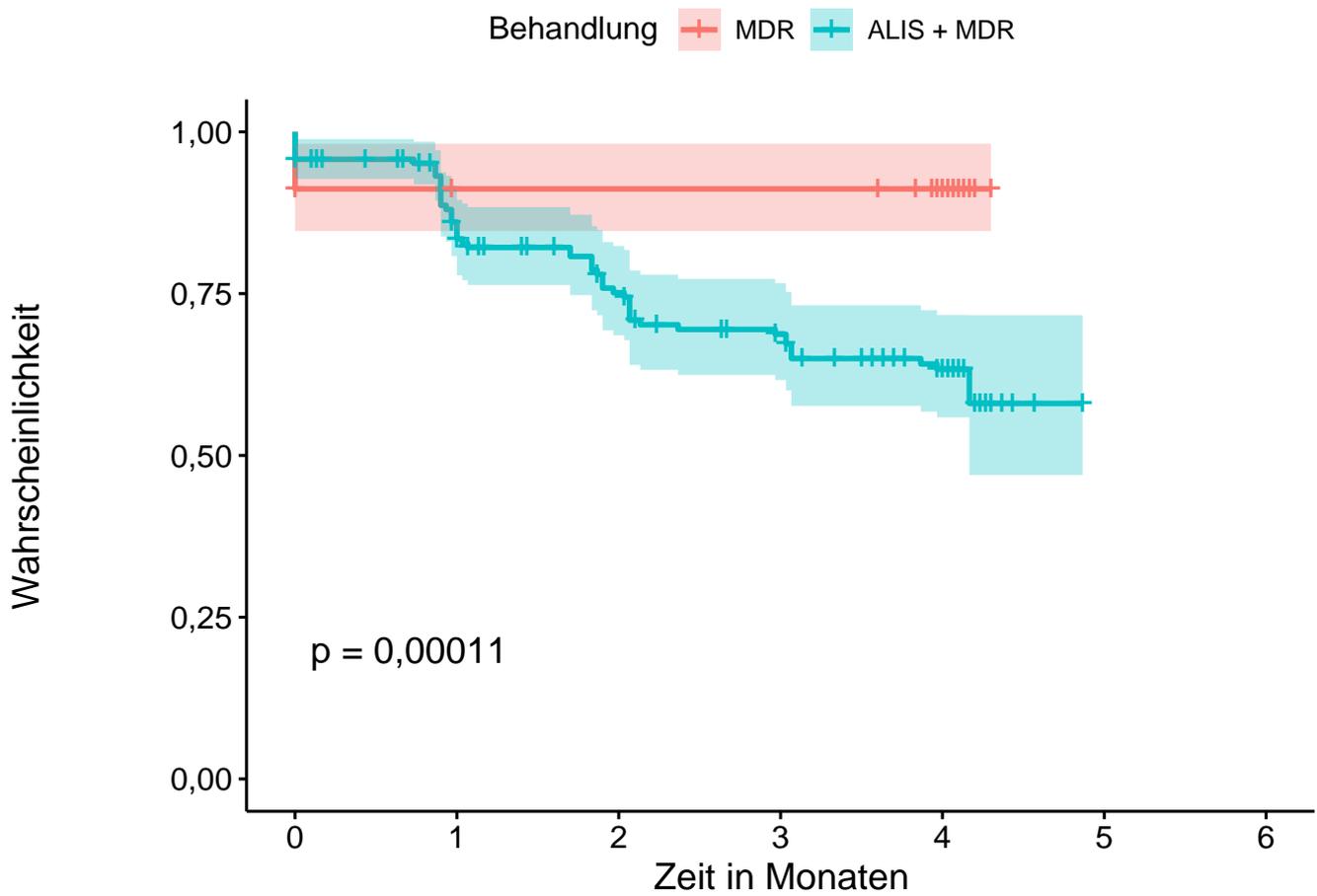
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	47	46	45	32	0	0
ALIS + MDR	105	87	73	66	46	0	0

Zeit in Monaten

### Time to culture conversion\_F



Behandlung

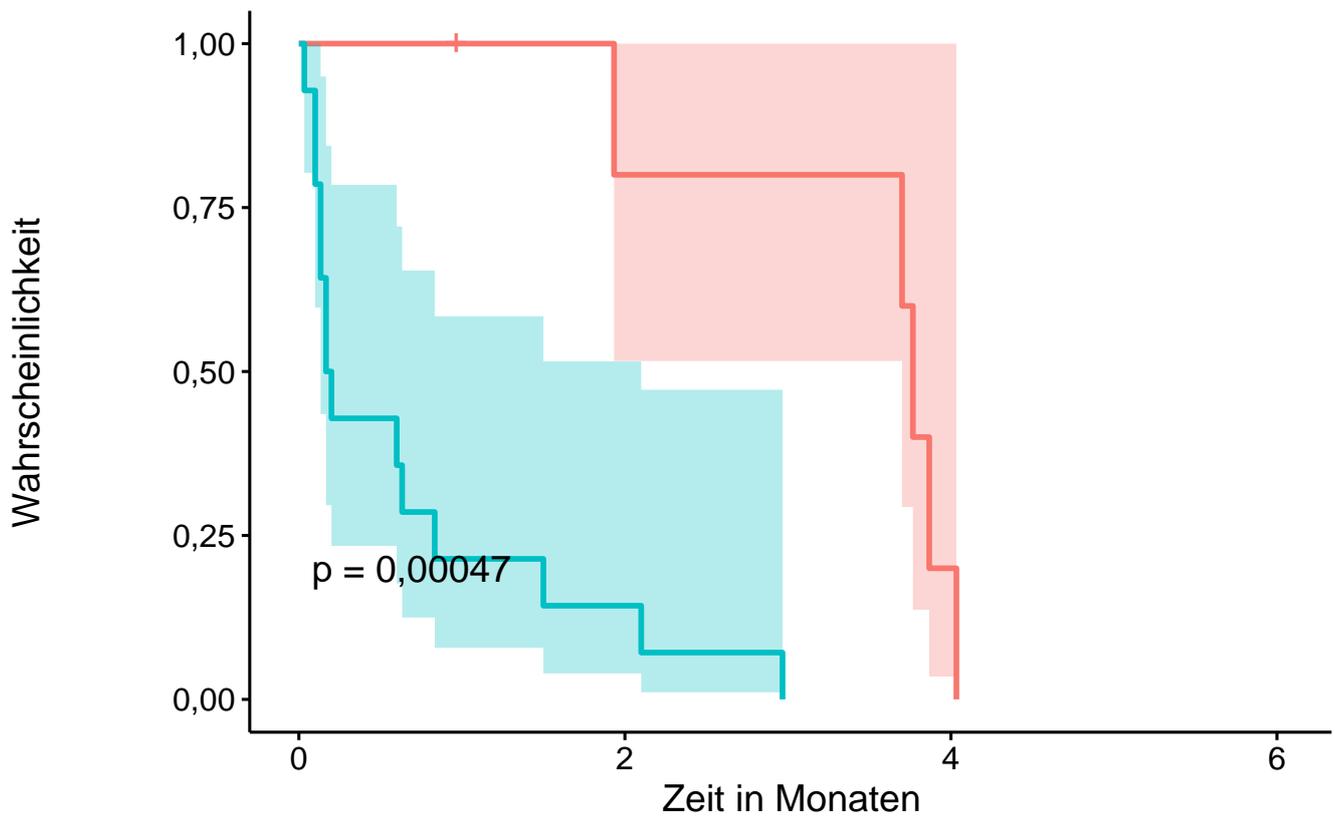
Patienten unter Risiko

MDR	68	59	59	59	42	0	0
ALIS + MDR	165	132	107	92	64	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Asia (excluding Japan)

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

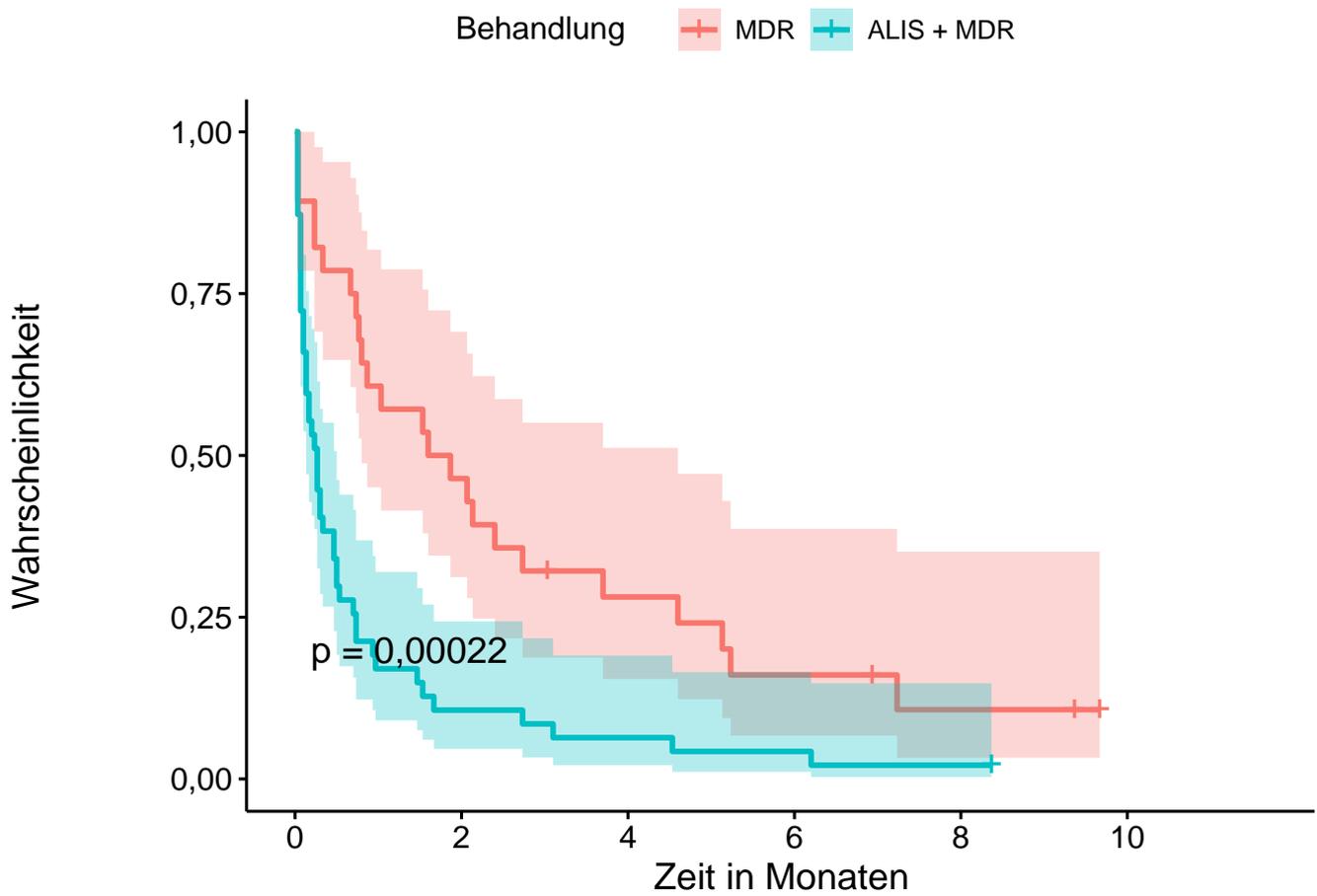


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6
MDR	6	4	1	0
ALIS + MDR	14	2	0	0

Zeit in Monaten

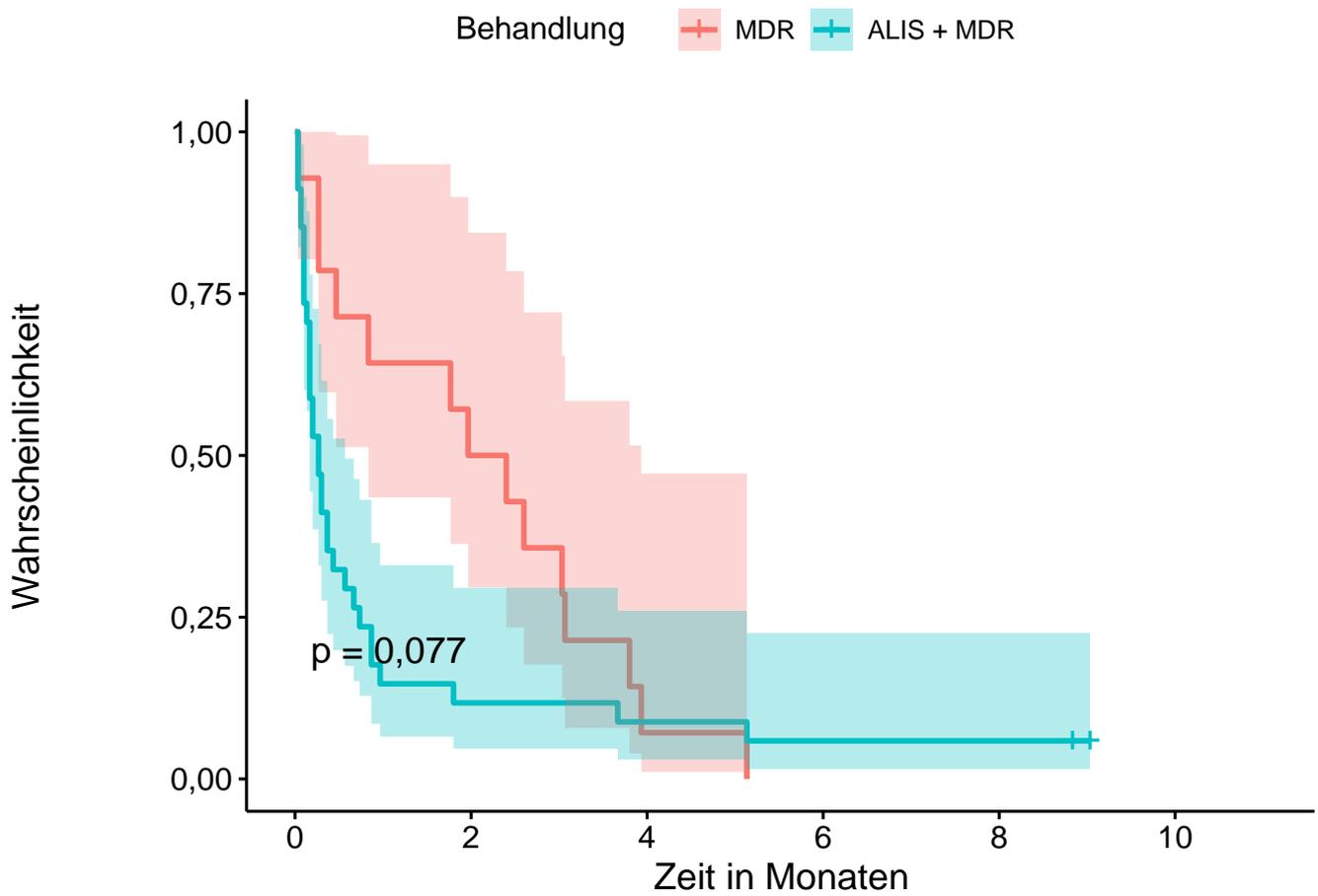
### Any AEs\_Europe



### Patienten unter Risiko



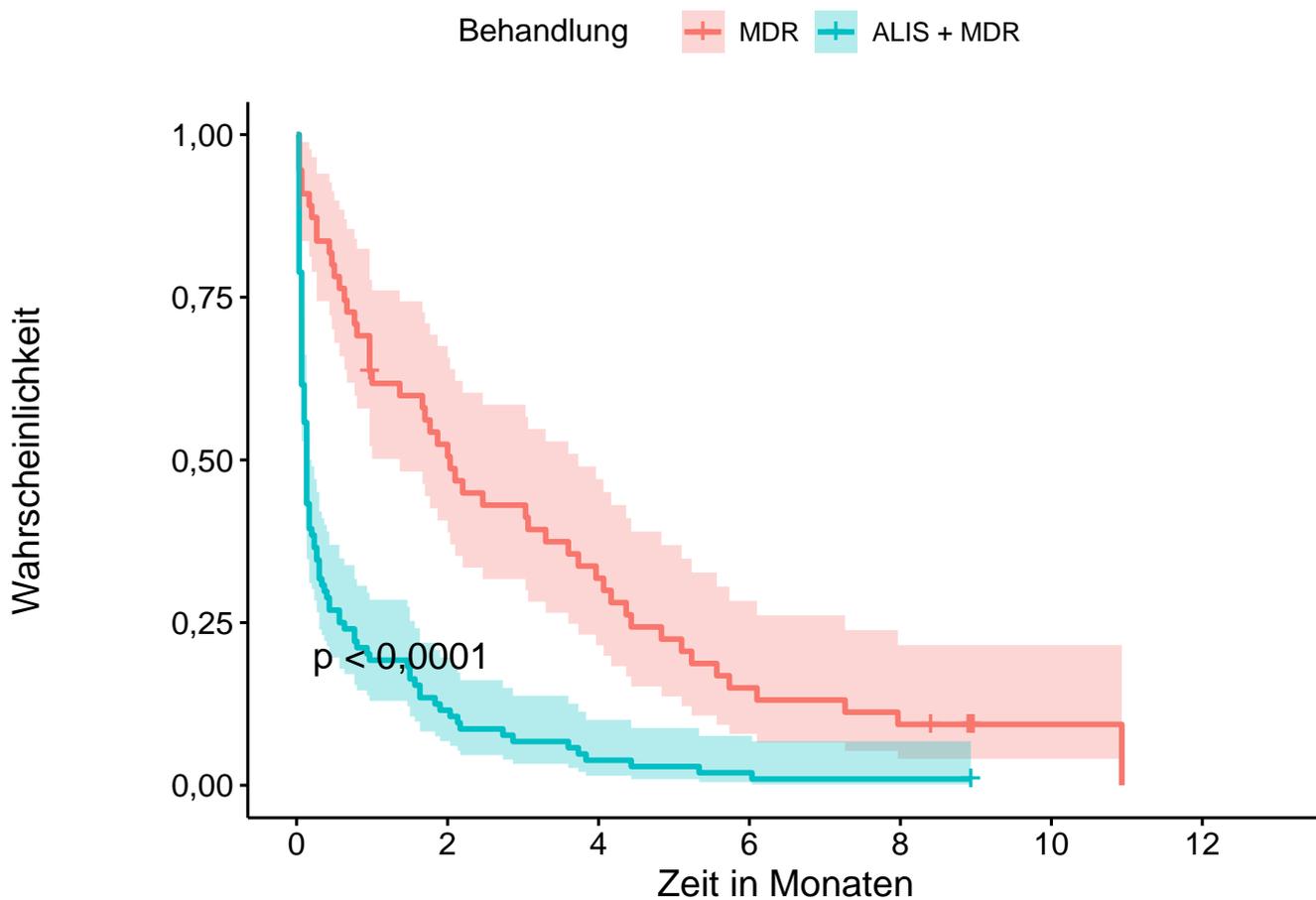
### Any AEs\_Japan



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_North America



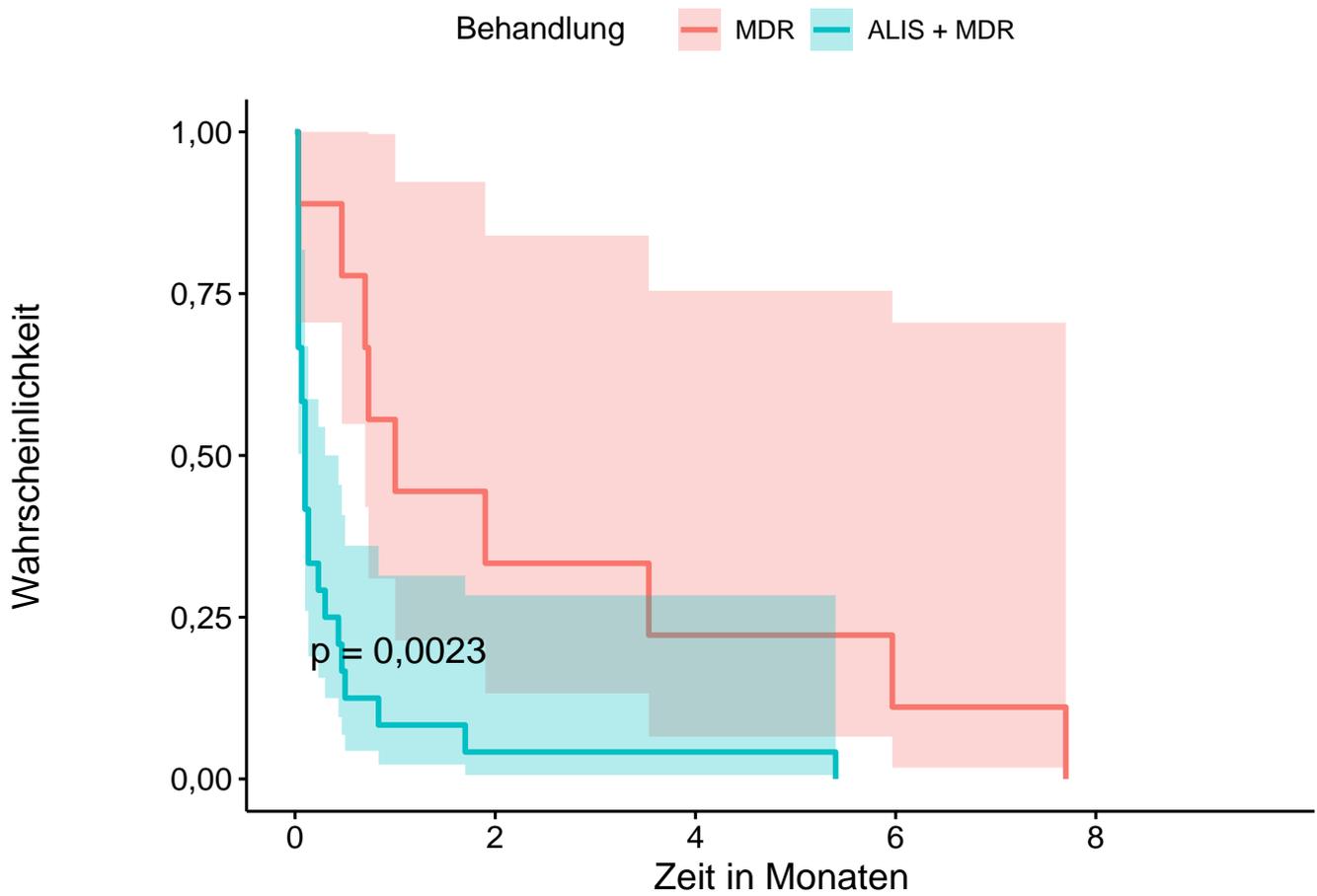
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	28	17	8	5	1	0
ALIS + MDR	104	12	4	2	1	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oceana

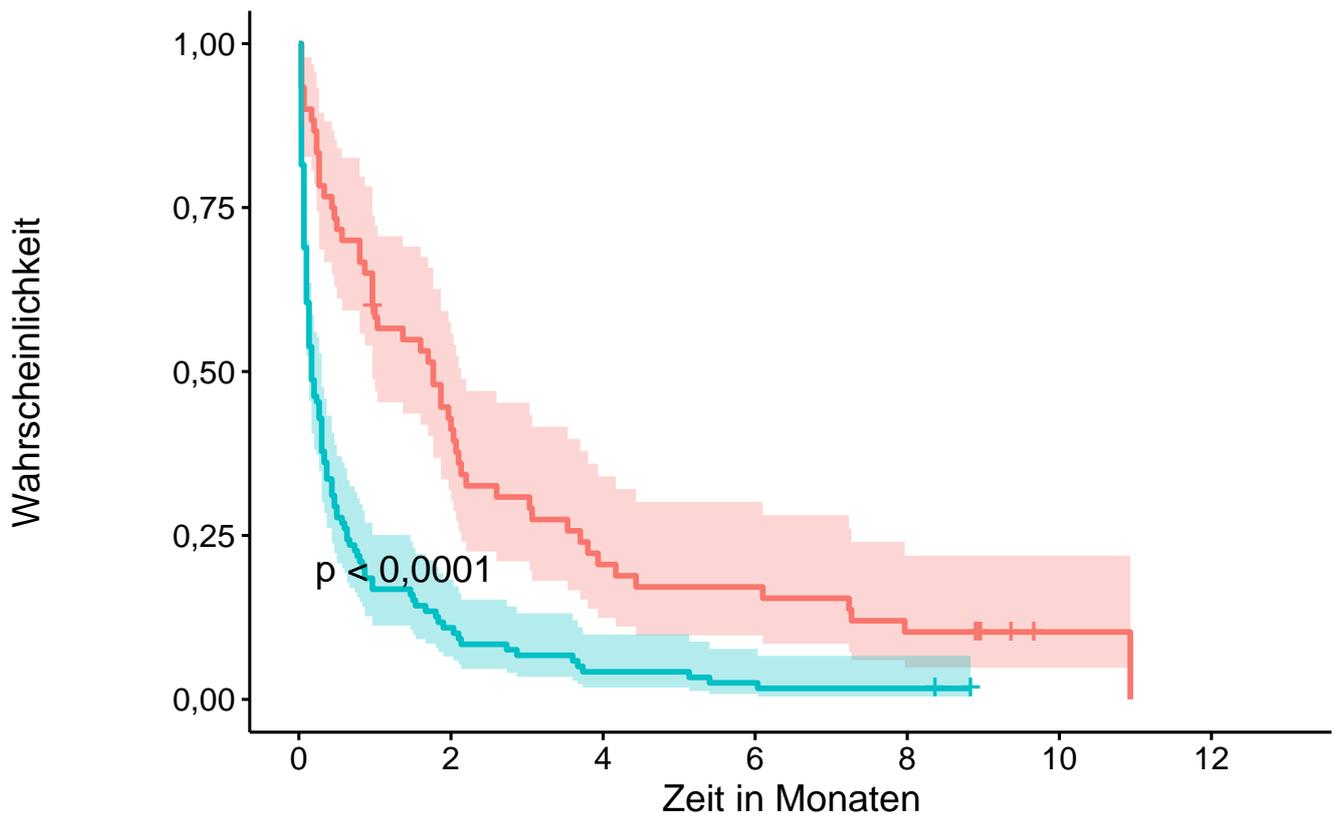


### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



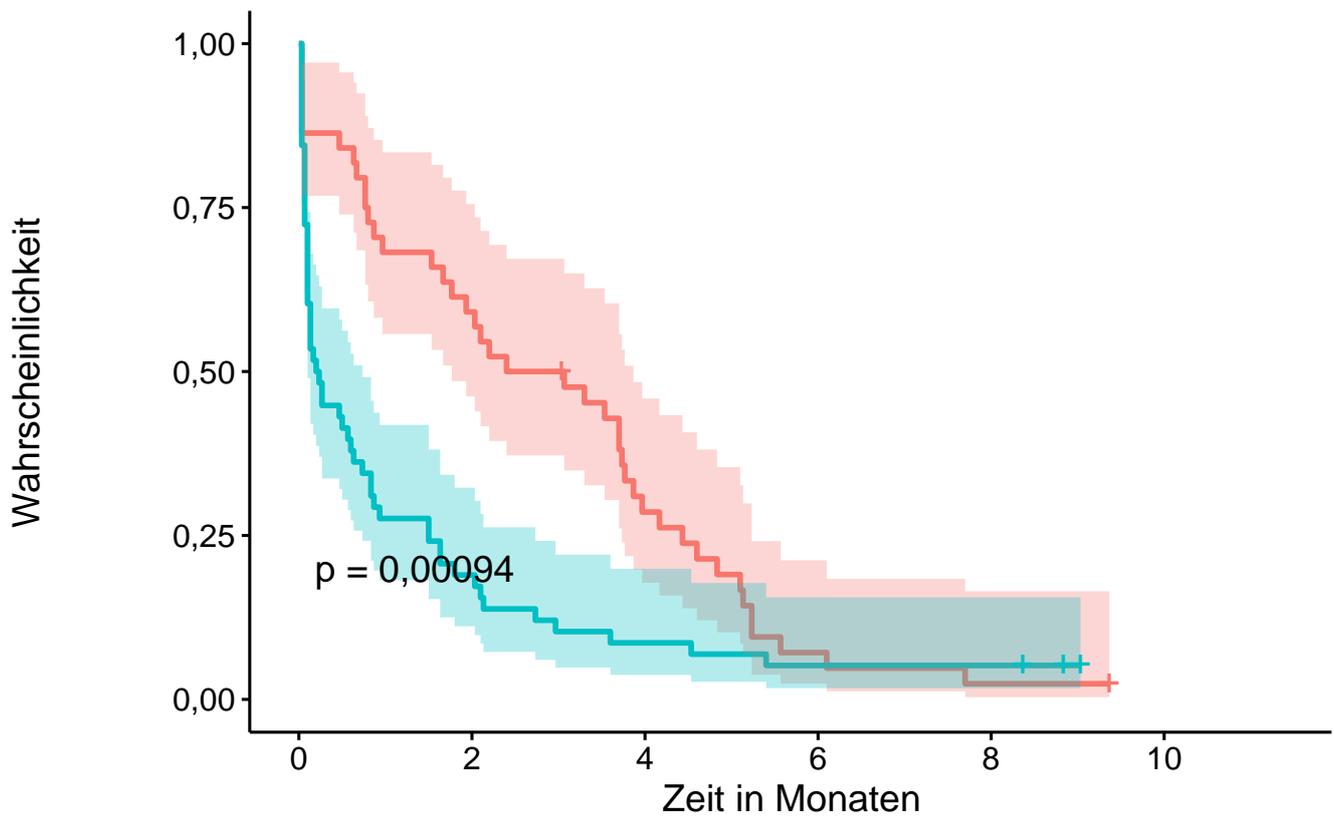
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12
MDR	60	25	12	10	6	1	0
ALIS + MDR	119	13	5	3	2	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_M

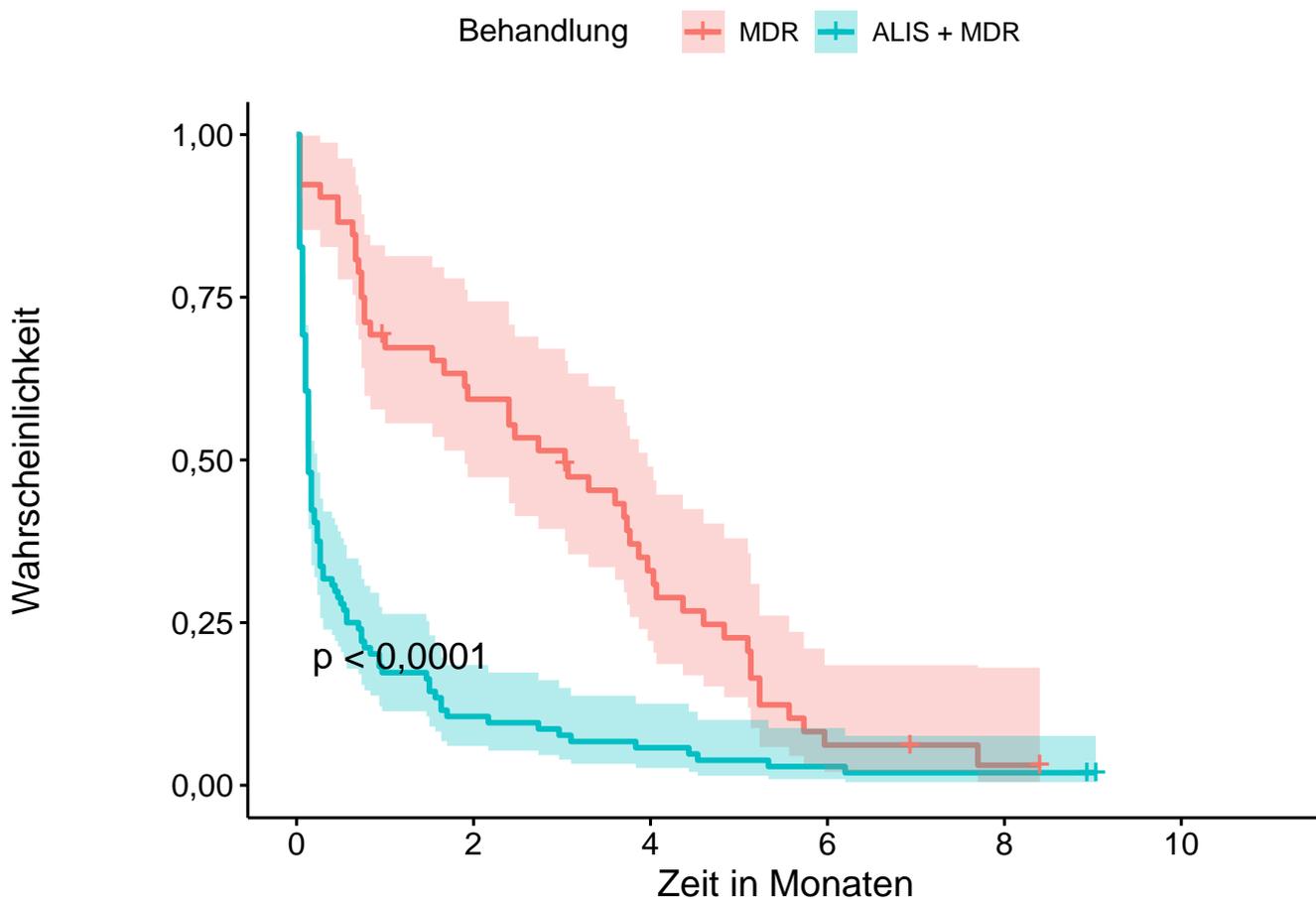
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_BLW



### Patienten unter Risiko

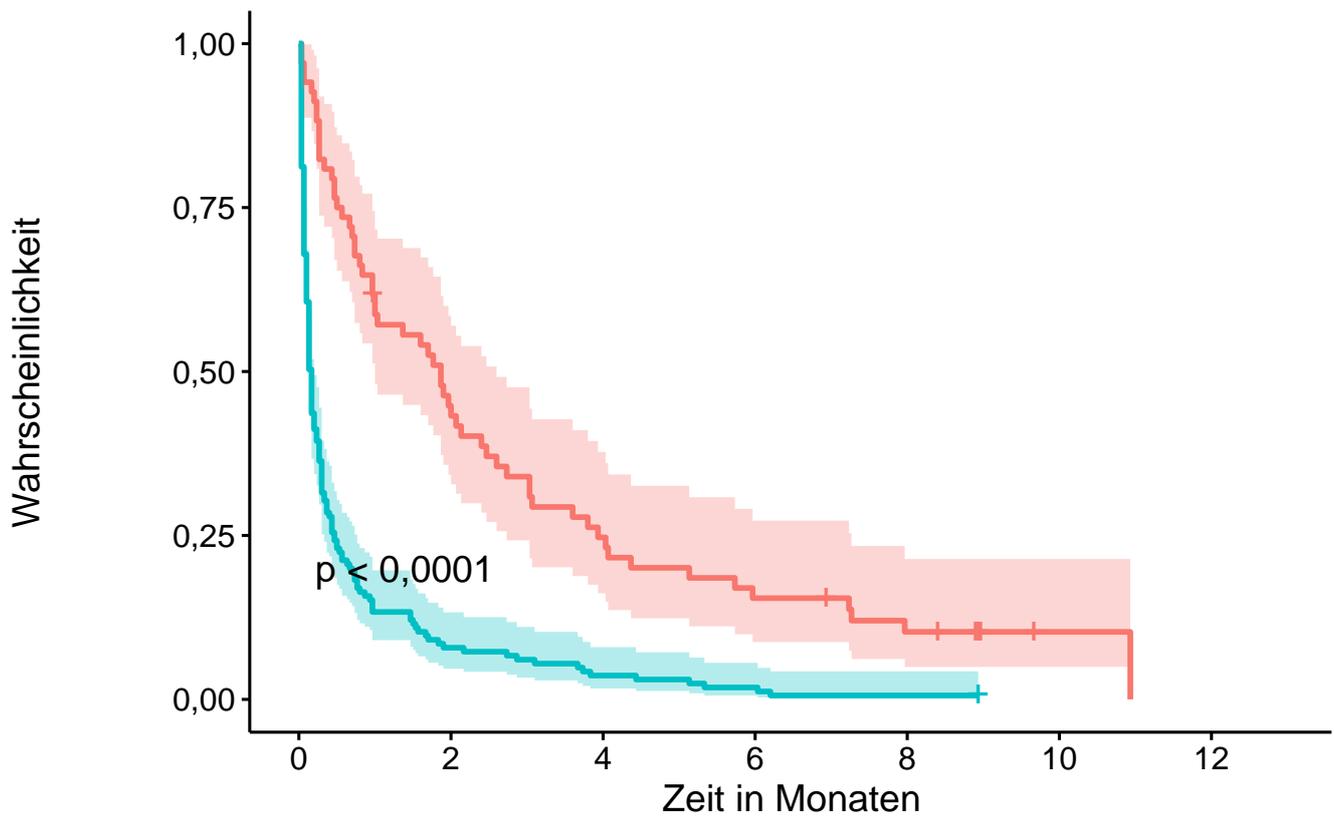
Behandlung

MDR	52	30	16	3	1	0
ALIS + MDR	104	11	6	3	2	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

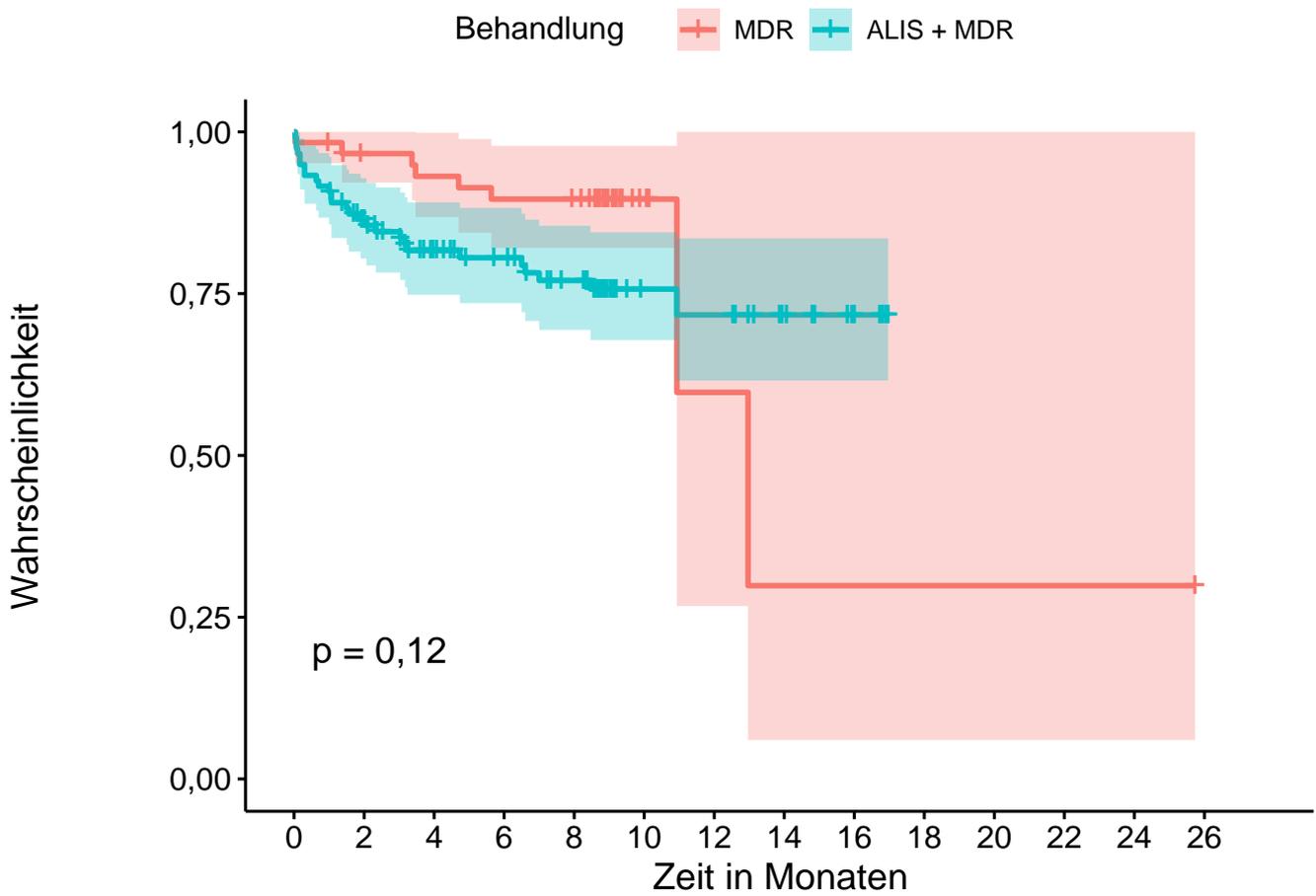


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12
MDR	68	29	16	10	6	1	0
ALIS + MDR	165	13	6	3	1	0	0

Zeit in Monaten

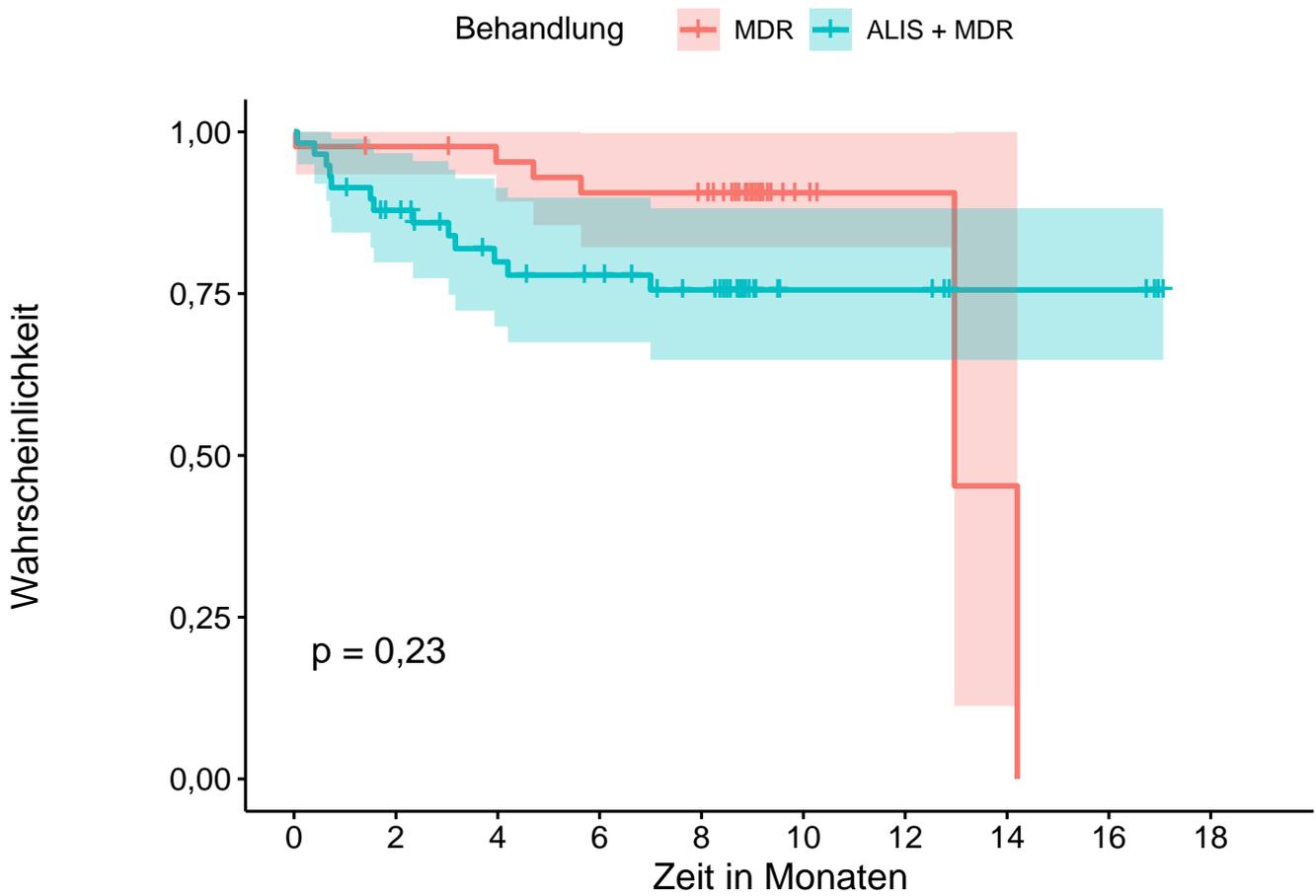
### Severe AEs\_ABV



### Patienten unter Risiko



### Severe AEs\_M



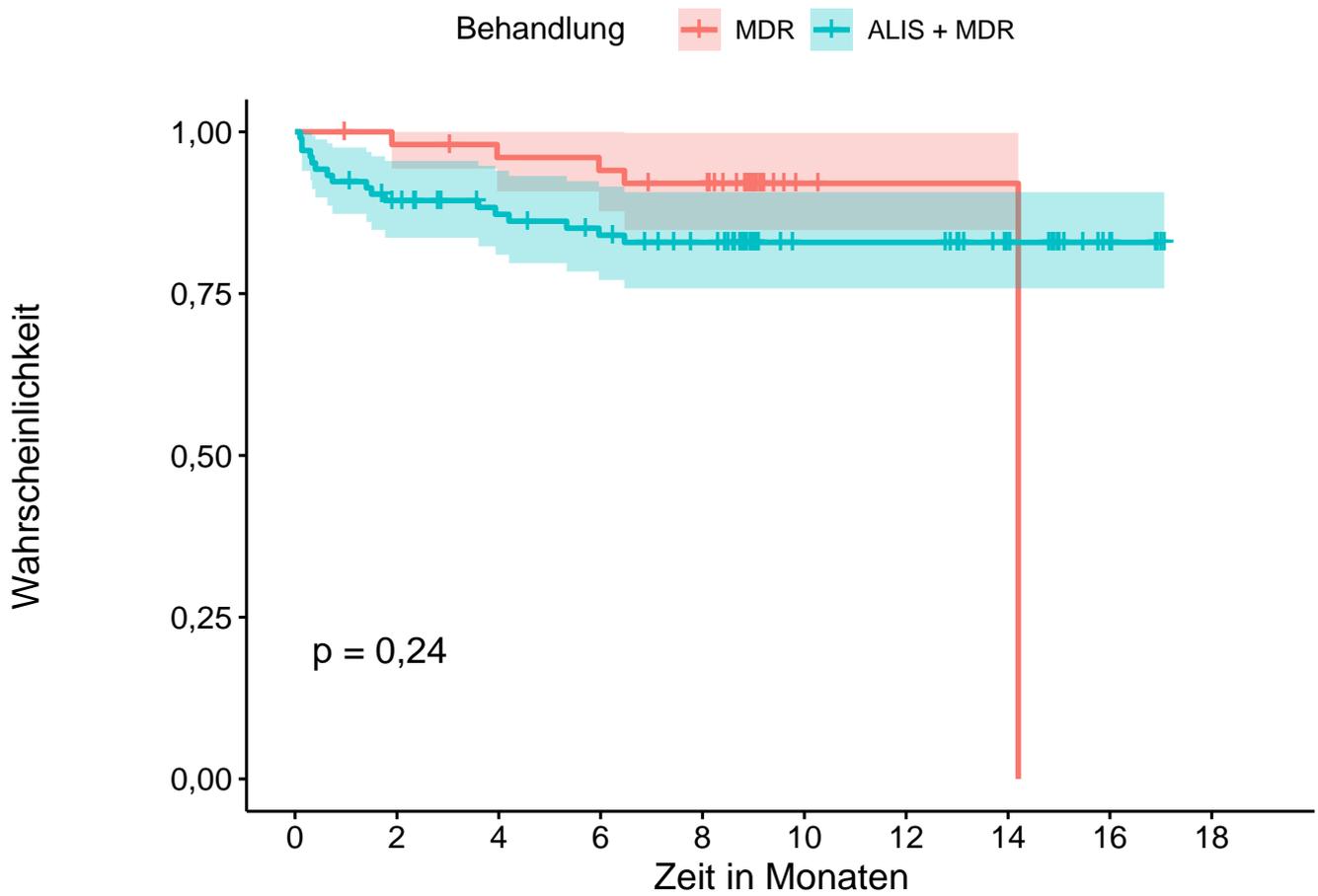
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	42	40	38	37	4	2	1	0	0
ALIS + MDR	58	48	39	36	31	7	7	4	4	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_BLW

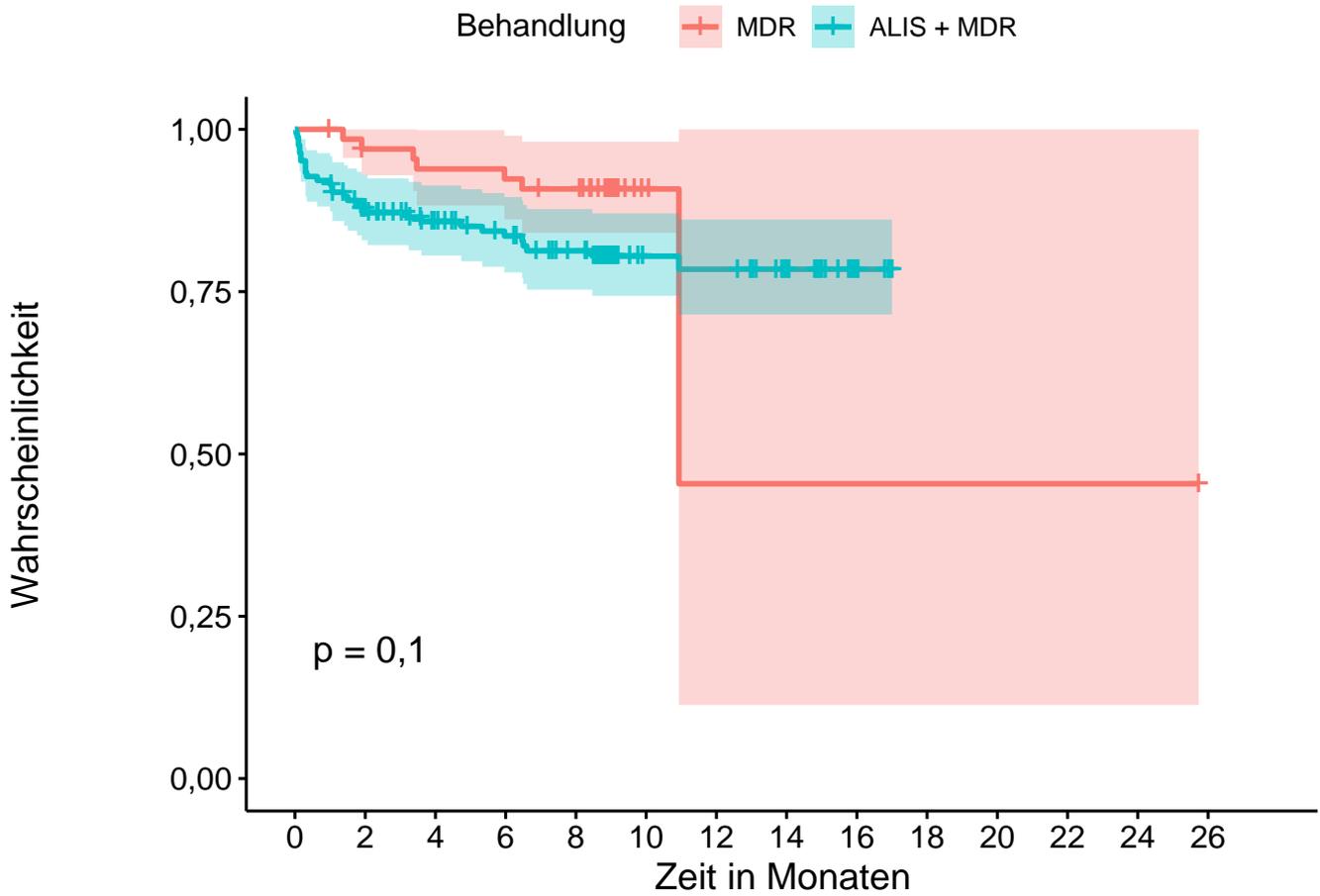


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	50	48	47	45	2	1	1	0	0
ALIS + MDR	104	90	82	77	71	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_F



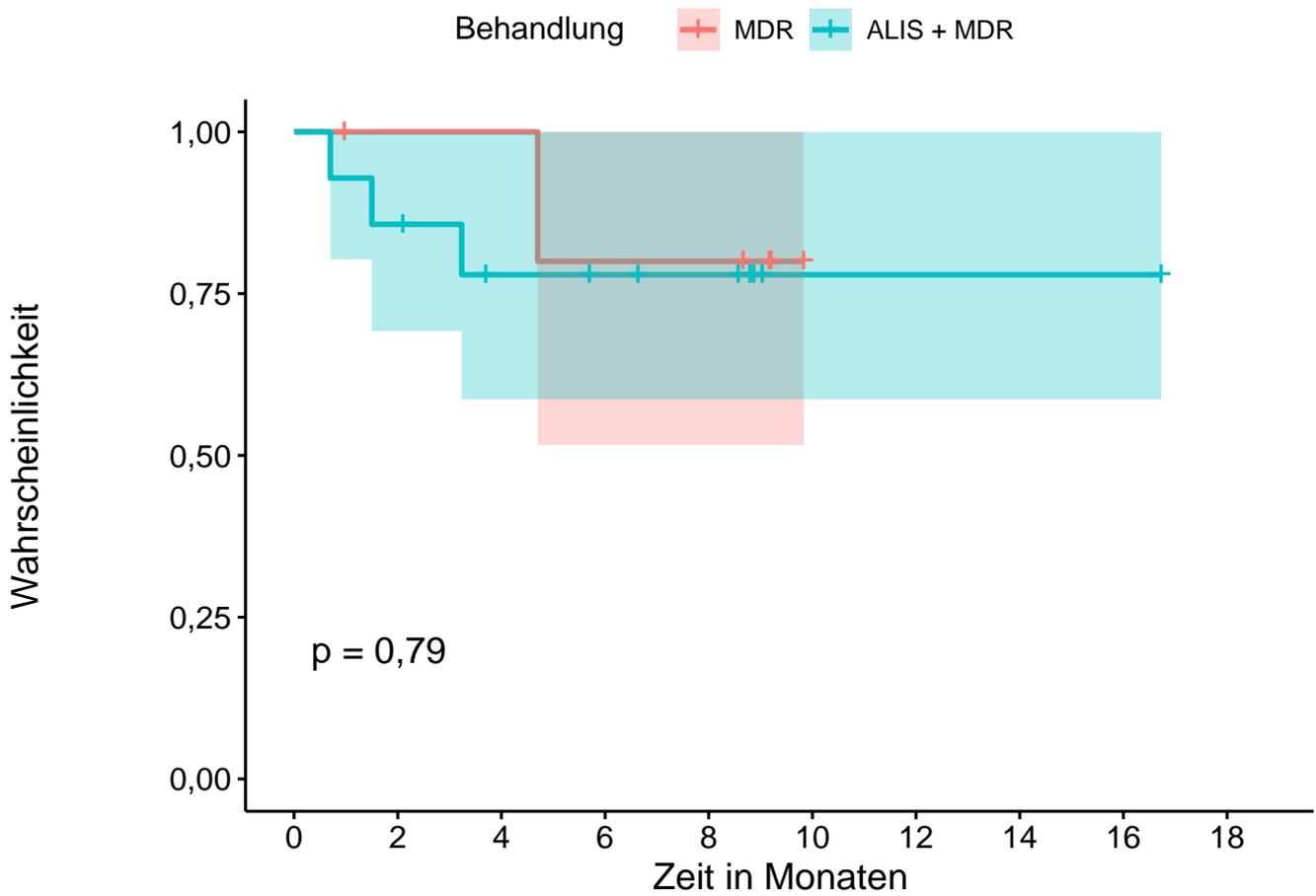
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	63	61	60	58	3	1	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	138	121	112	102	40	39	26	7	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Asia (excluding Japan)



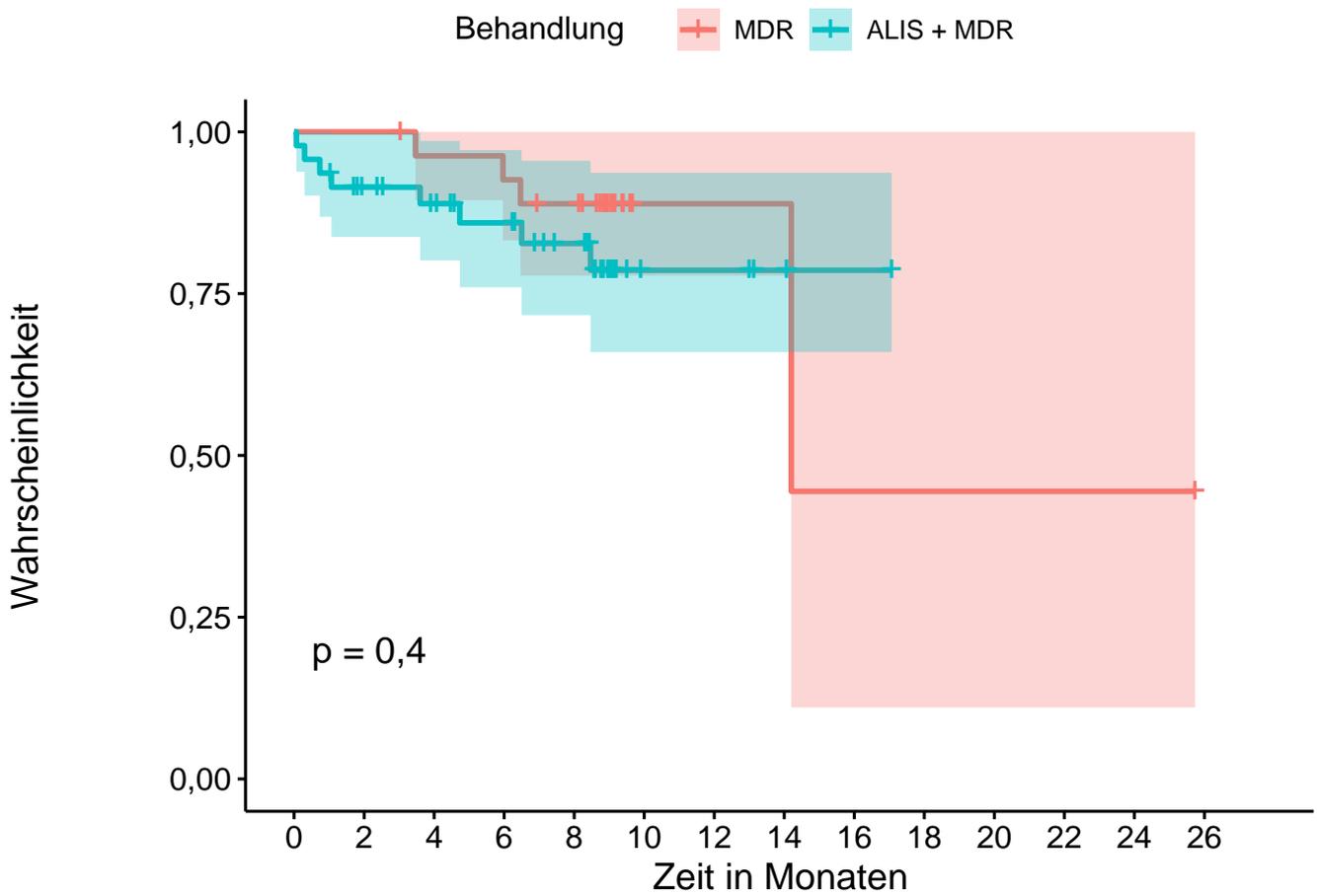
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	12	9	8	7	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Europe

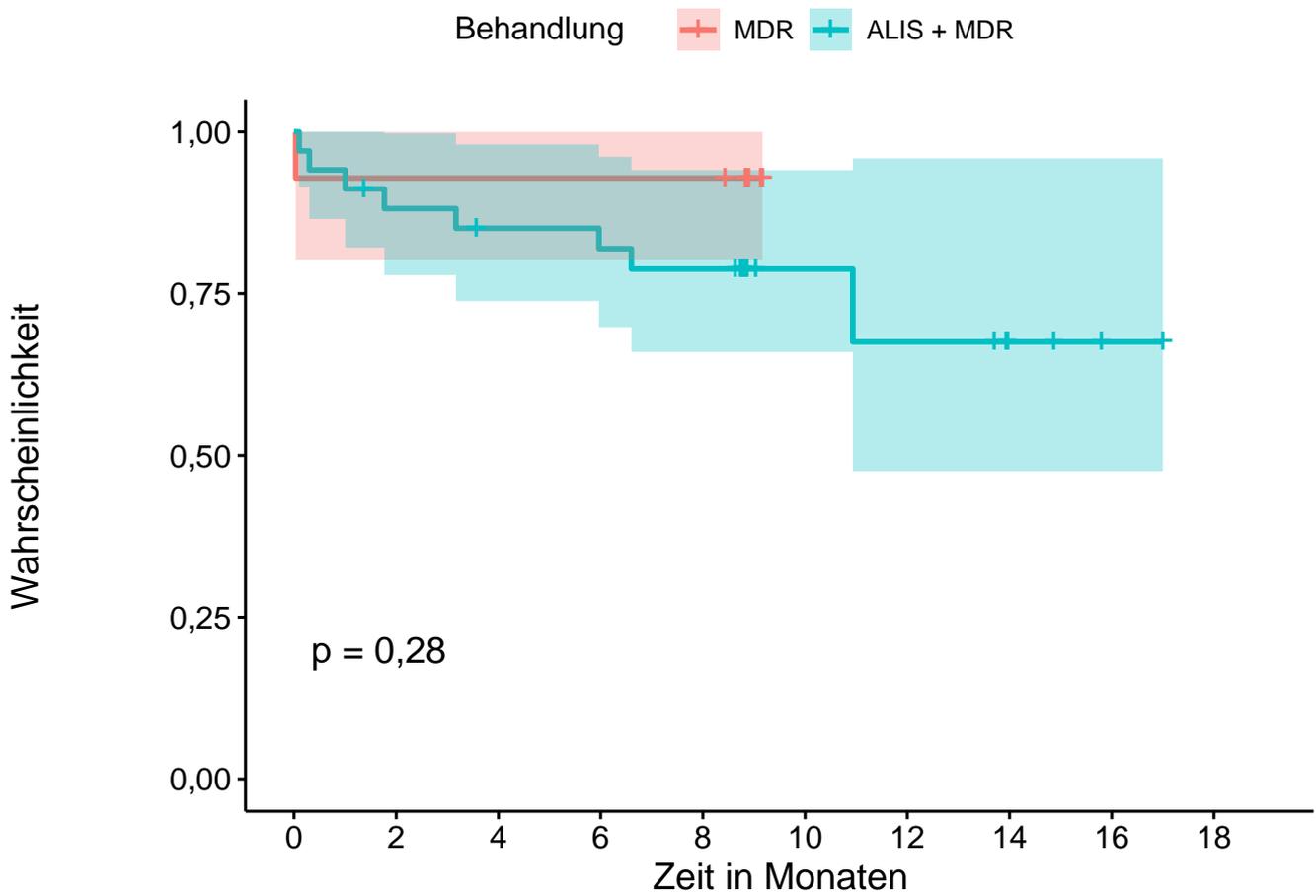


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	26	25	23	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	39	34	29	23	4	4	2	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_Japan



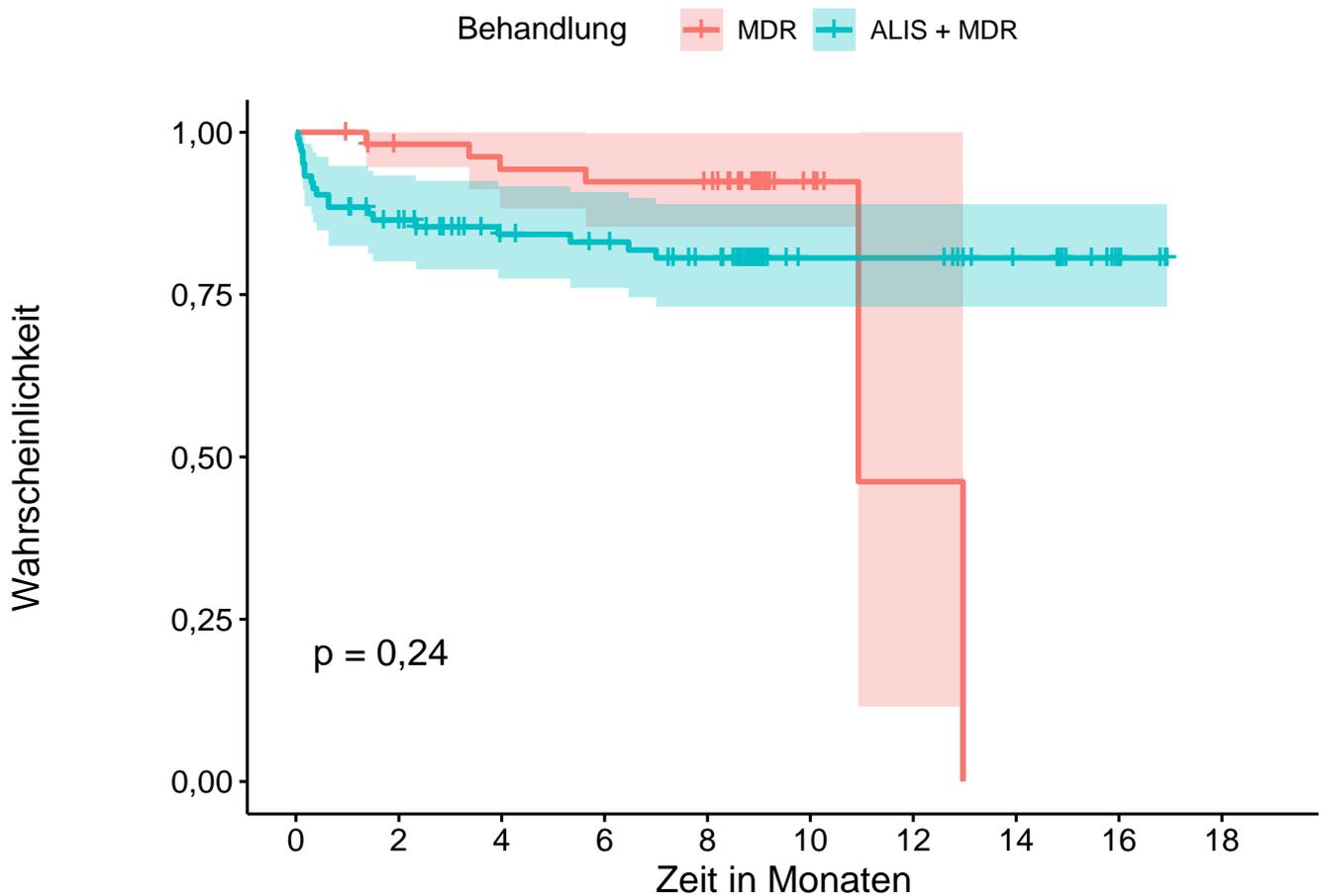
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	29	27	26	25	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_North America

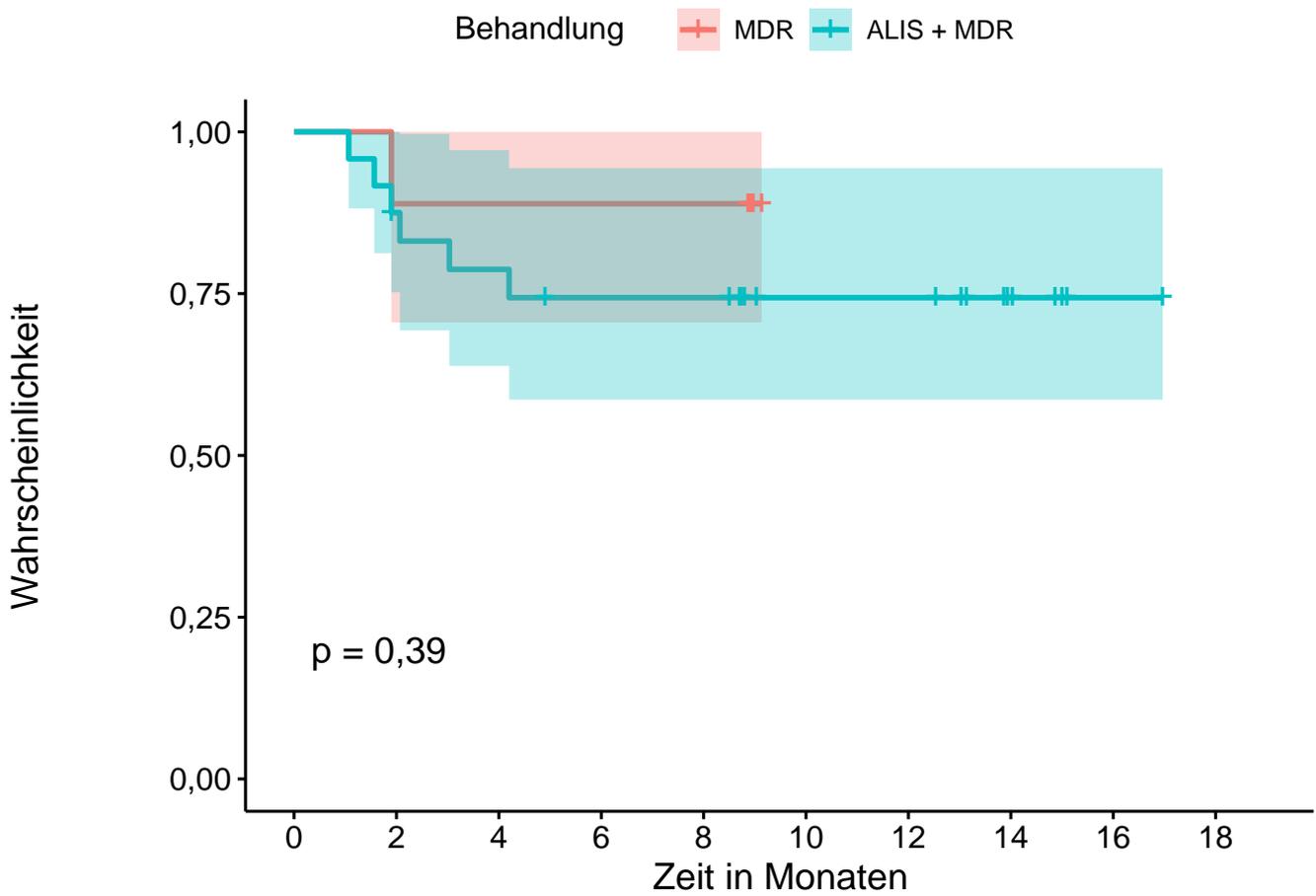


### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	55	51	49	48	47	5	1	0	0	0
ALIS + MDR	104	86	72	69	62	25	25	19	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

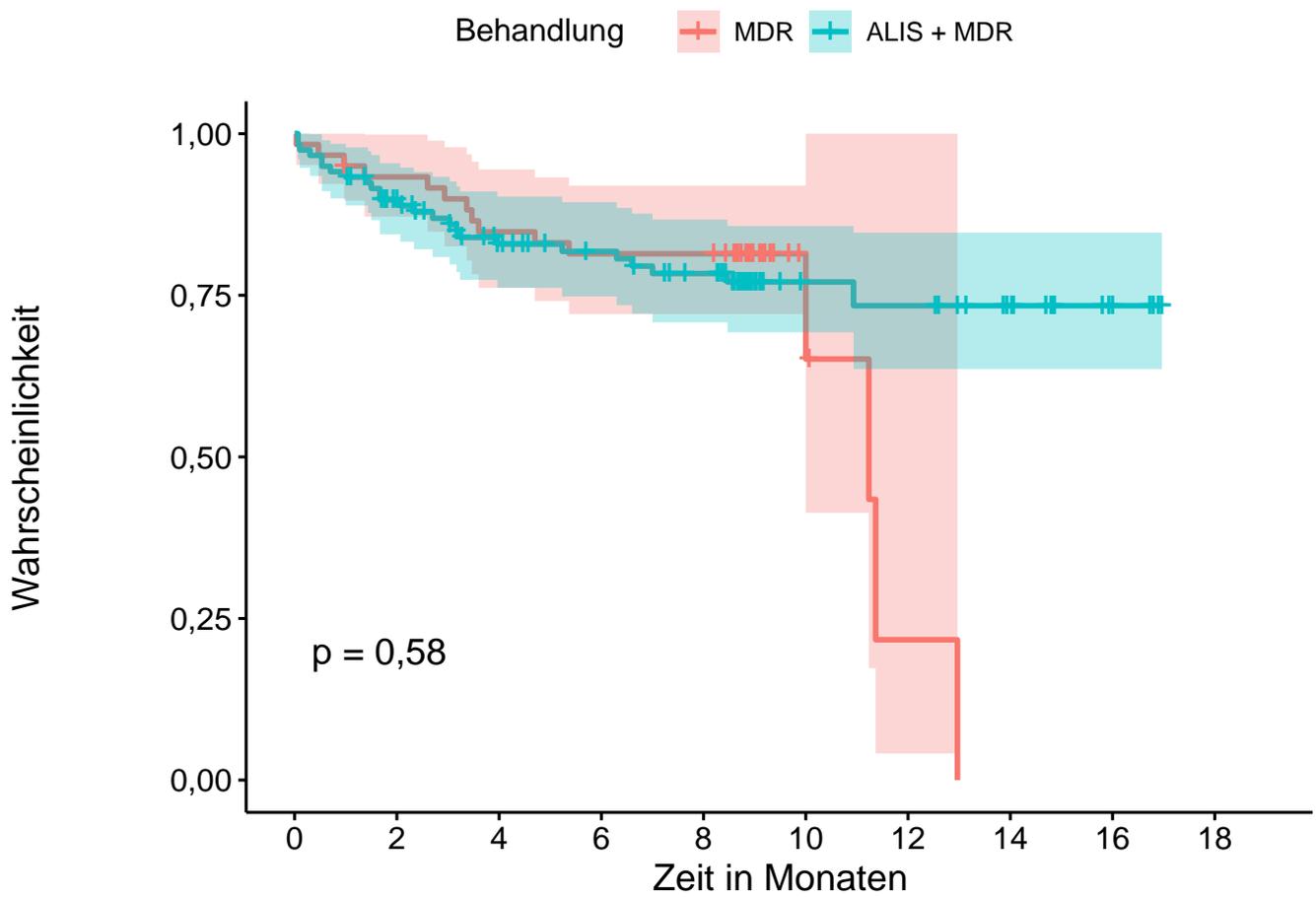
### Severe AEs\_Oceana



### Patienten unter Risiko



### Serious AEs\_ABV

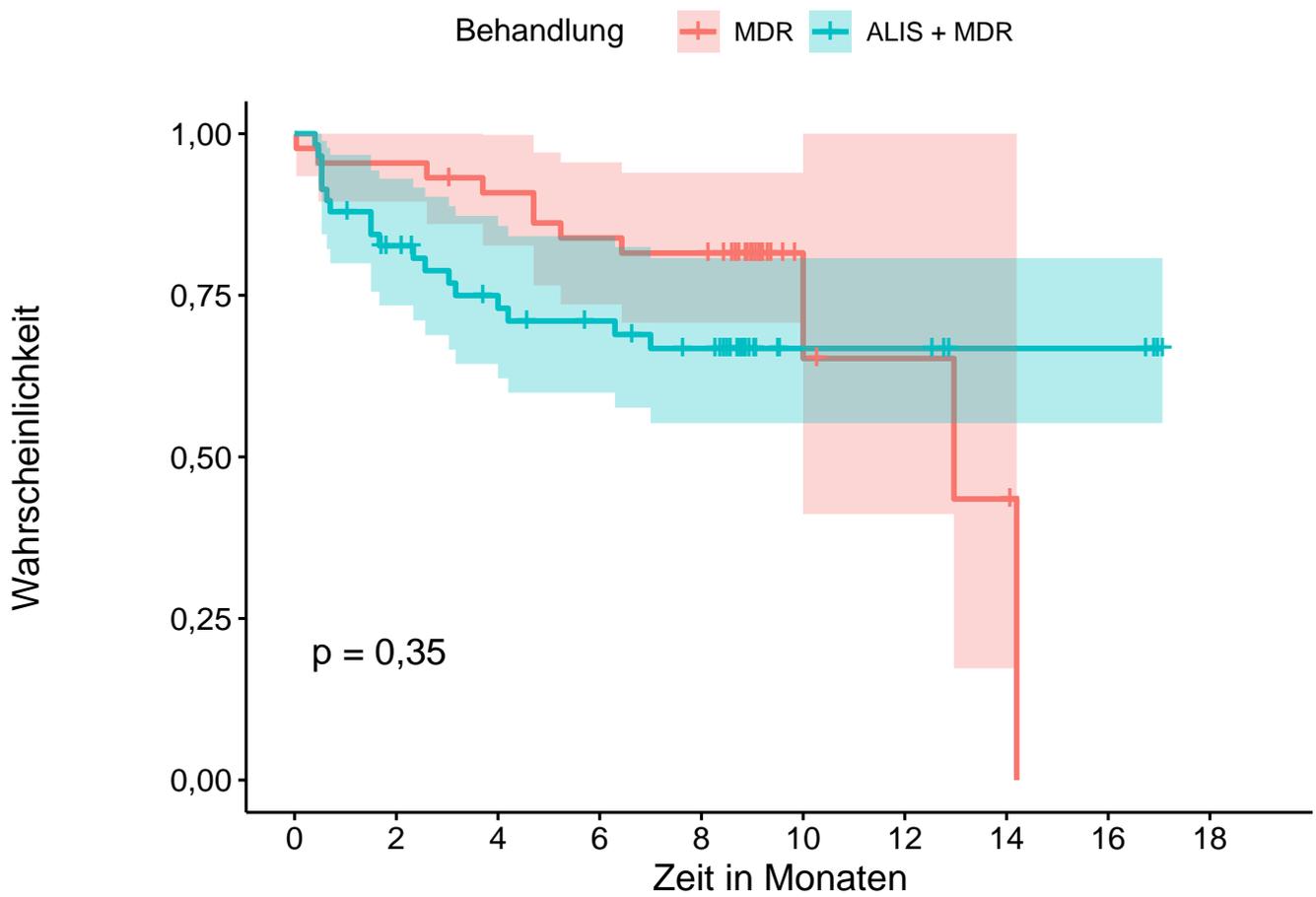


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	50	48	48	5	1	0	0	0
ALIS + MDR	119	98	79	72	65	21	20	14	5	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_M



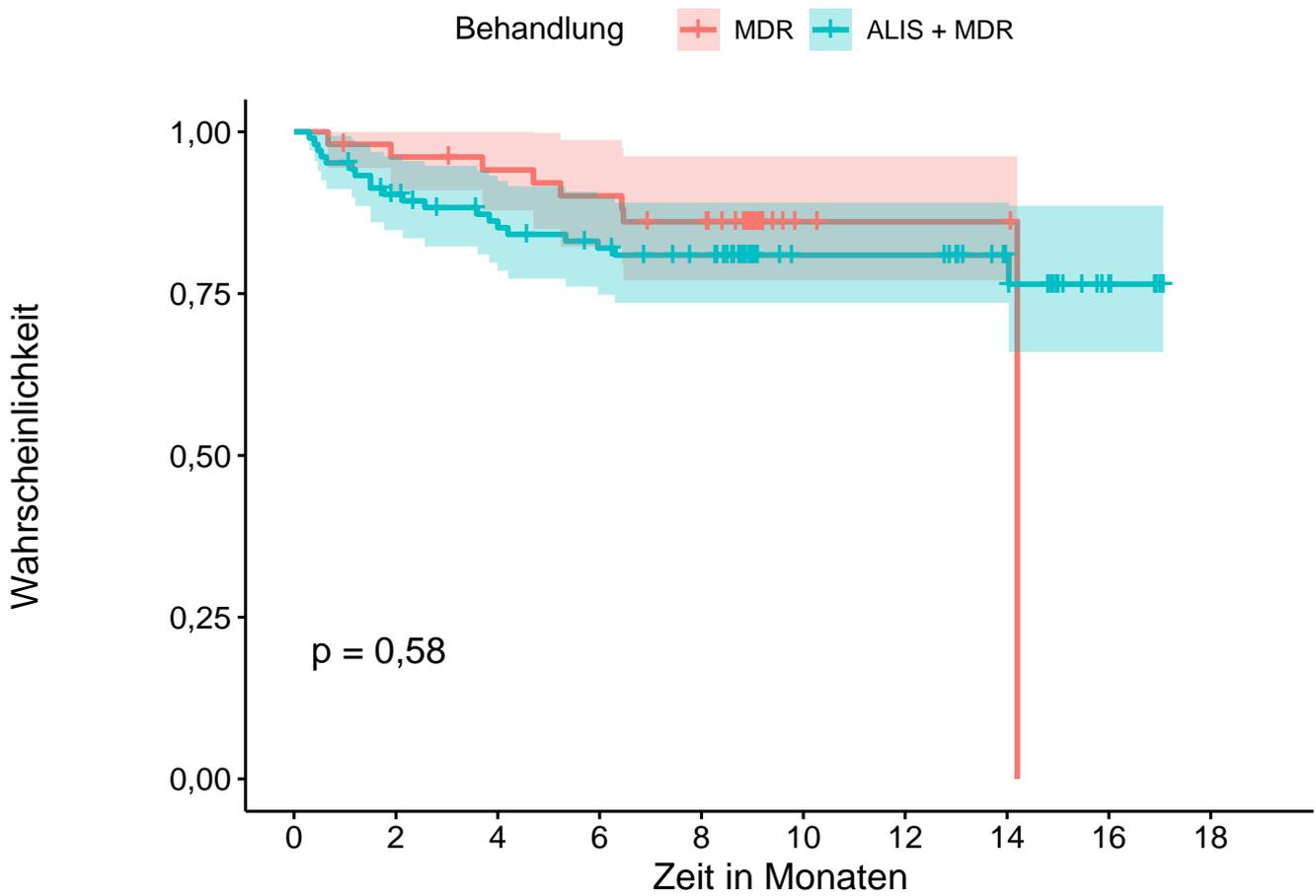
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	42	39	36	35	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	45	38	34	30	7	7	4	4	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_BLW



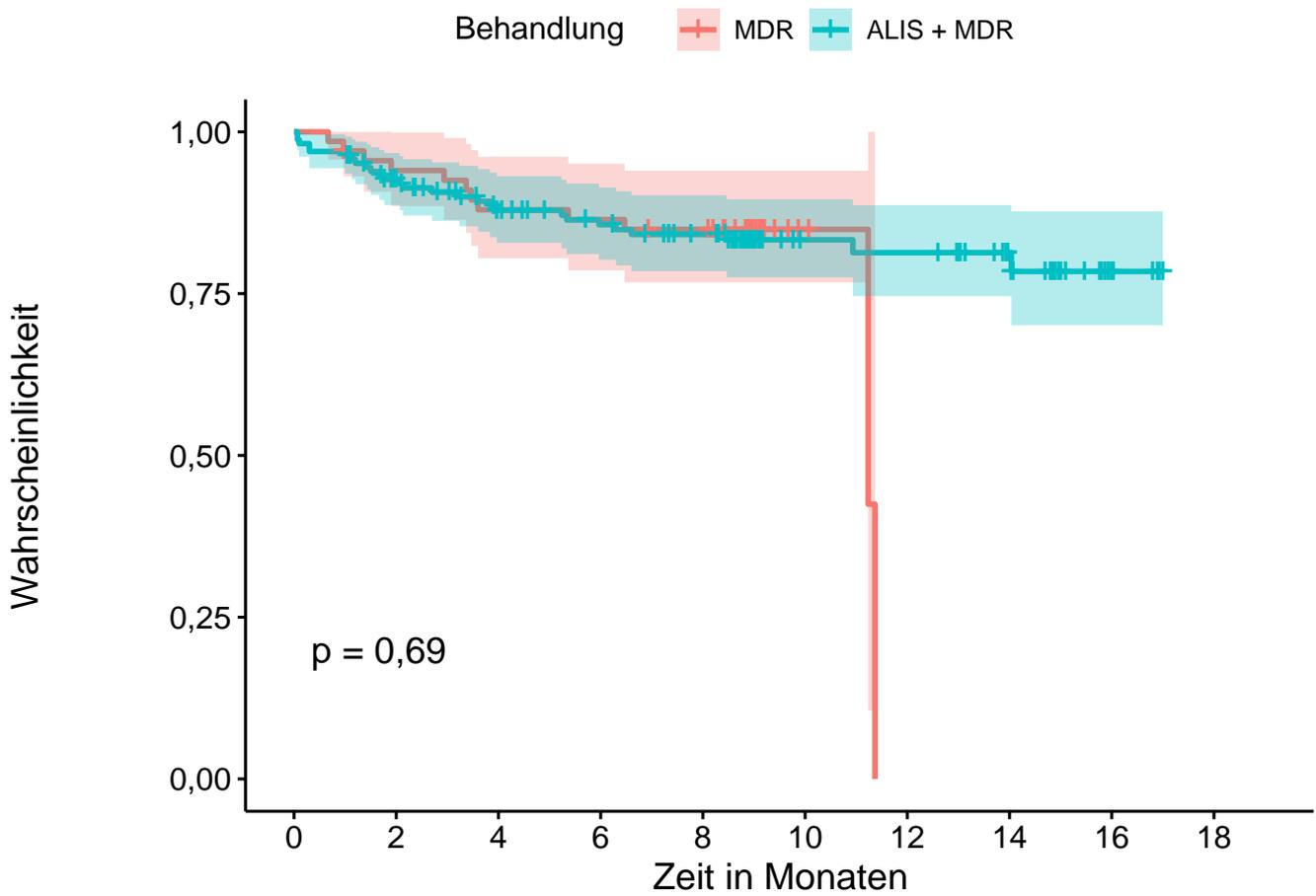
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	49	47	45	42	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	91	83	77	72	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_F

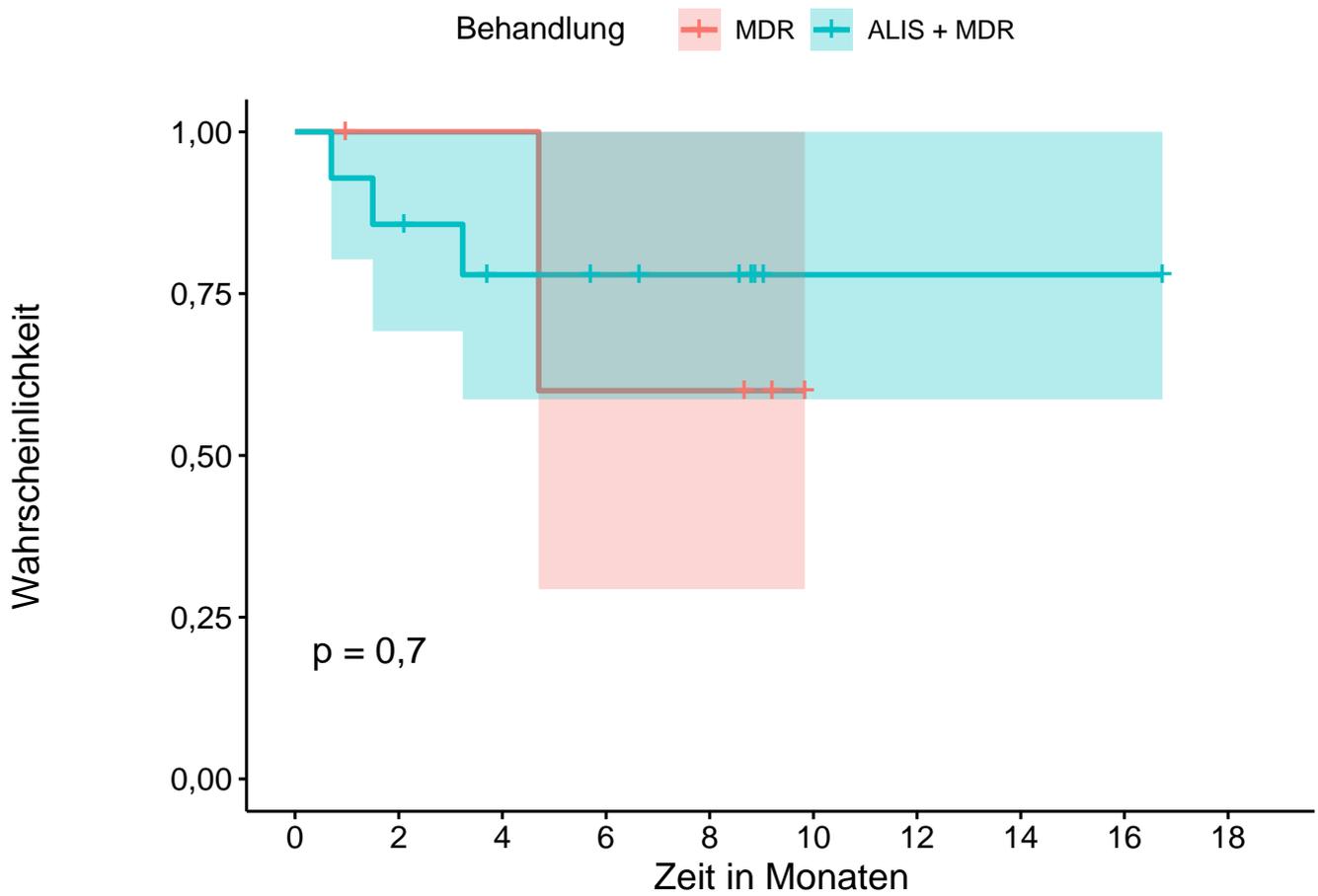


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	62	58	57	55	3	0	0	0	0
ALIS + MDR	165	144	124	115	107	42	41	28	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_Asia (excluding Japan)



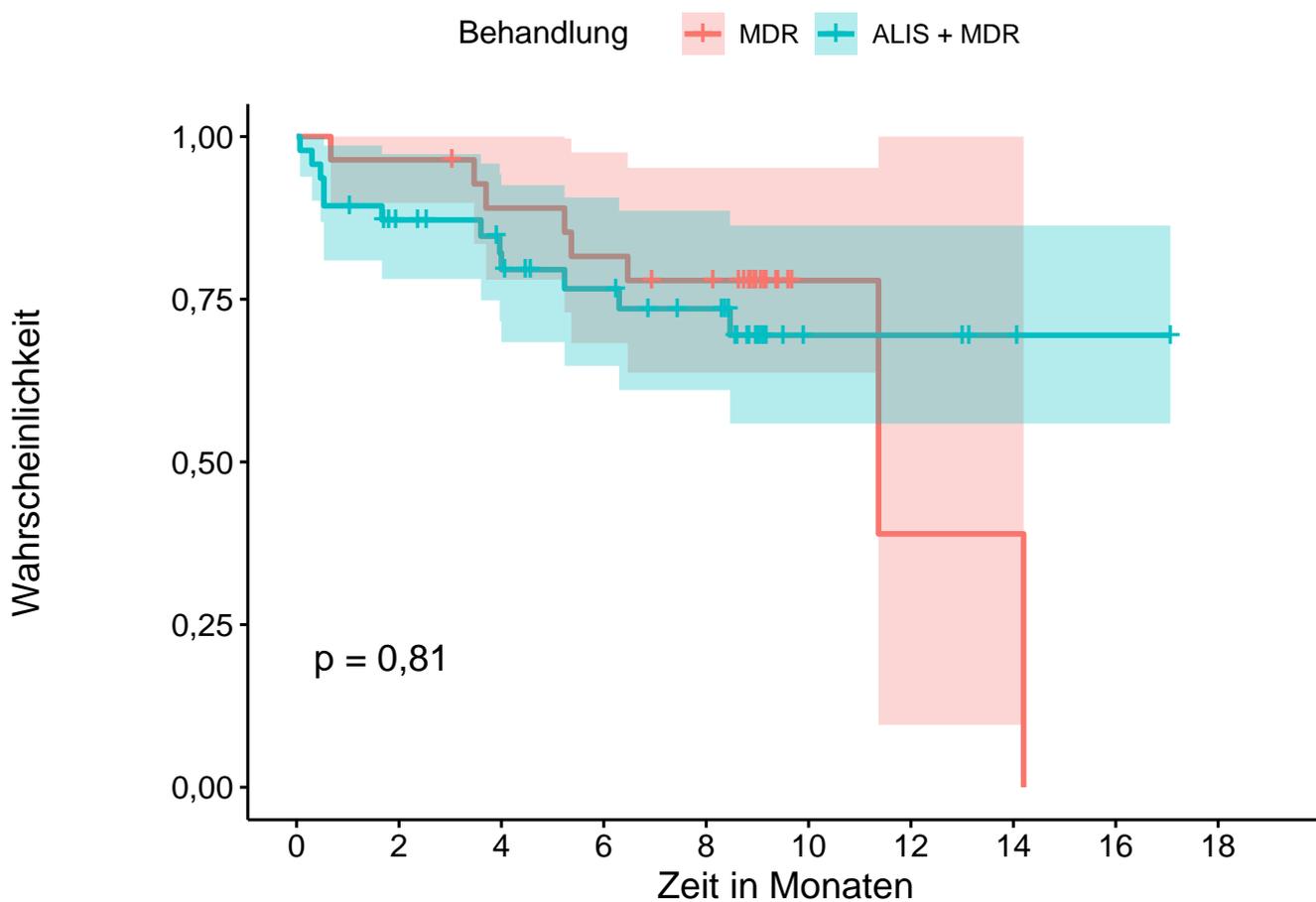
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	3	3	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	12	9	8	7	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_Europe

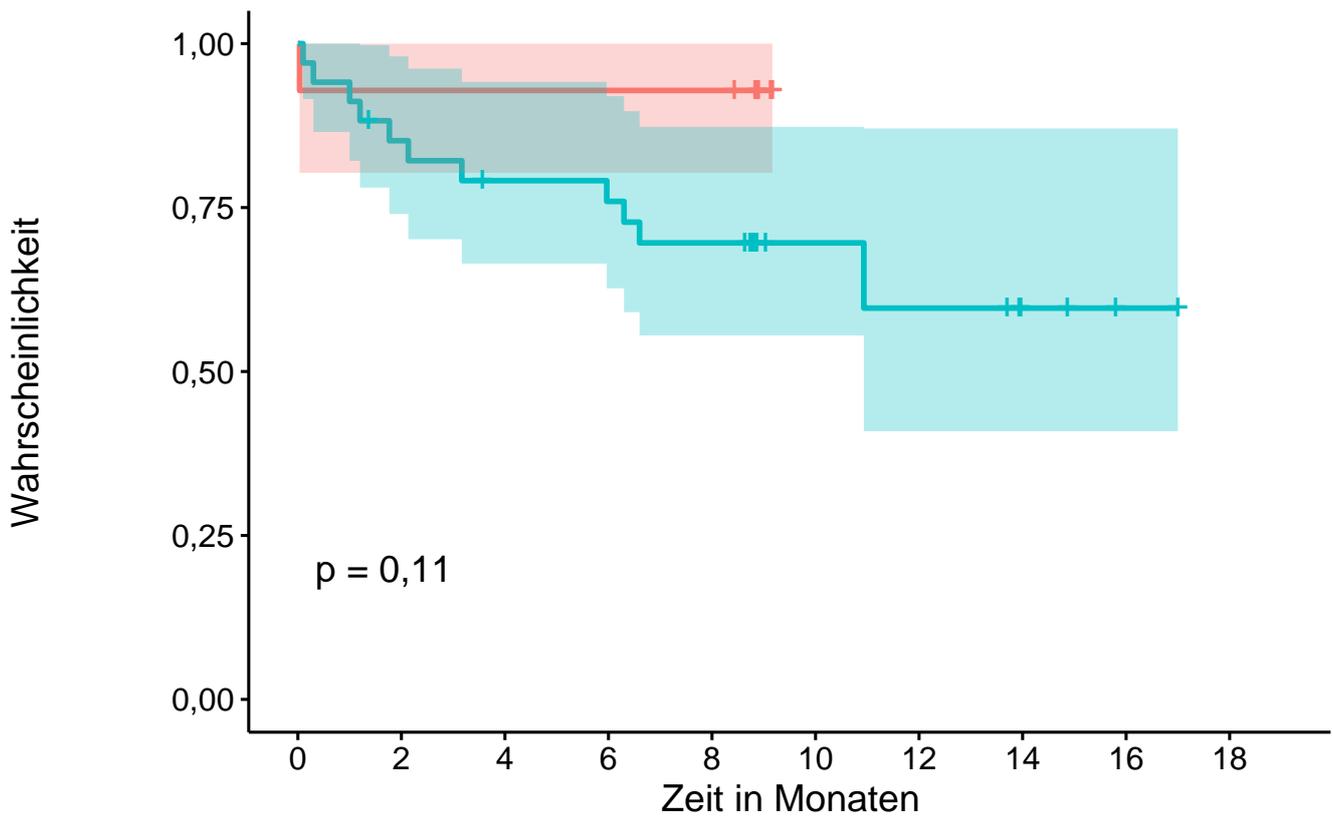


### Patienten unter Risiko



### Serious AEs\_Japan

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

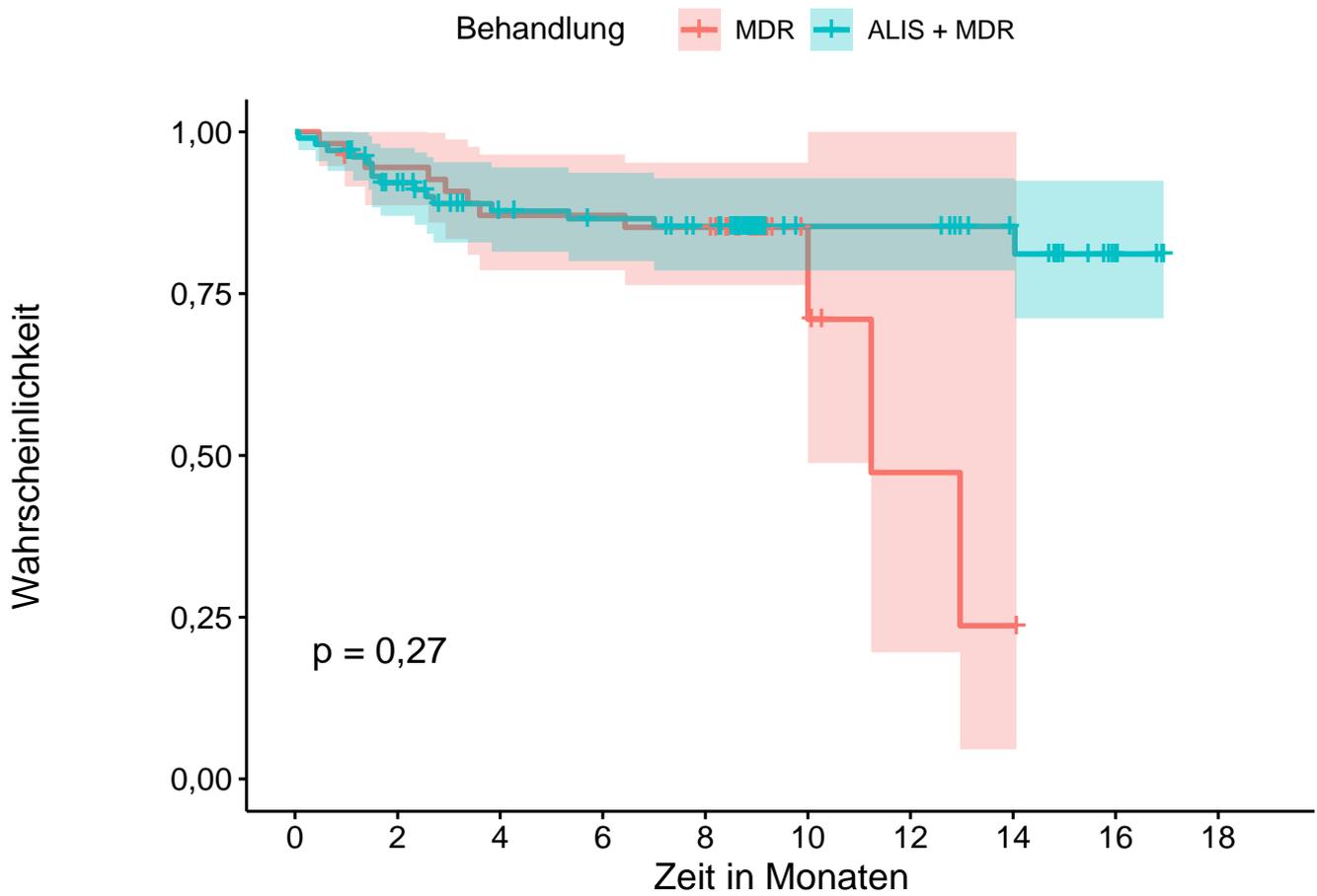


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	28	25	24	22	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_North America

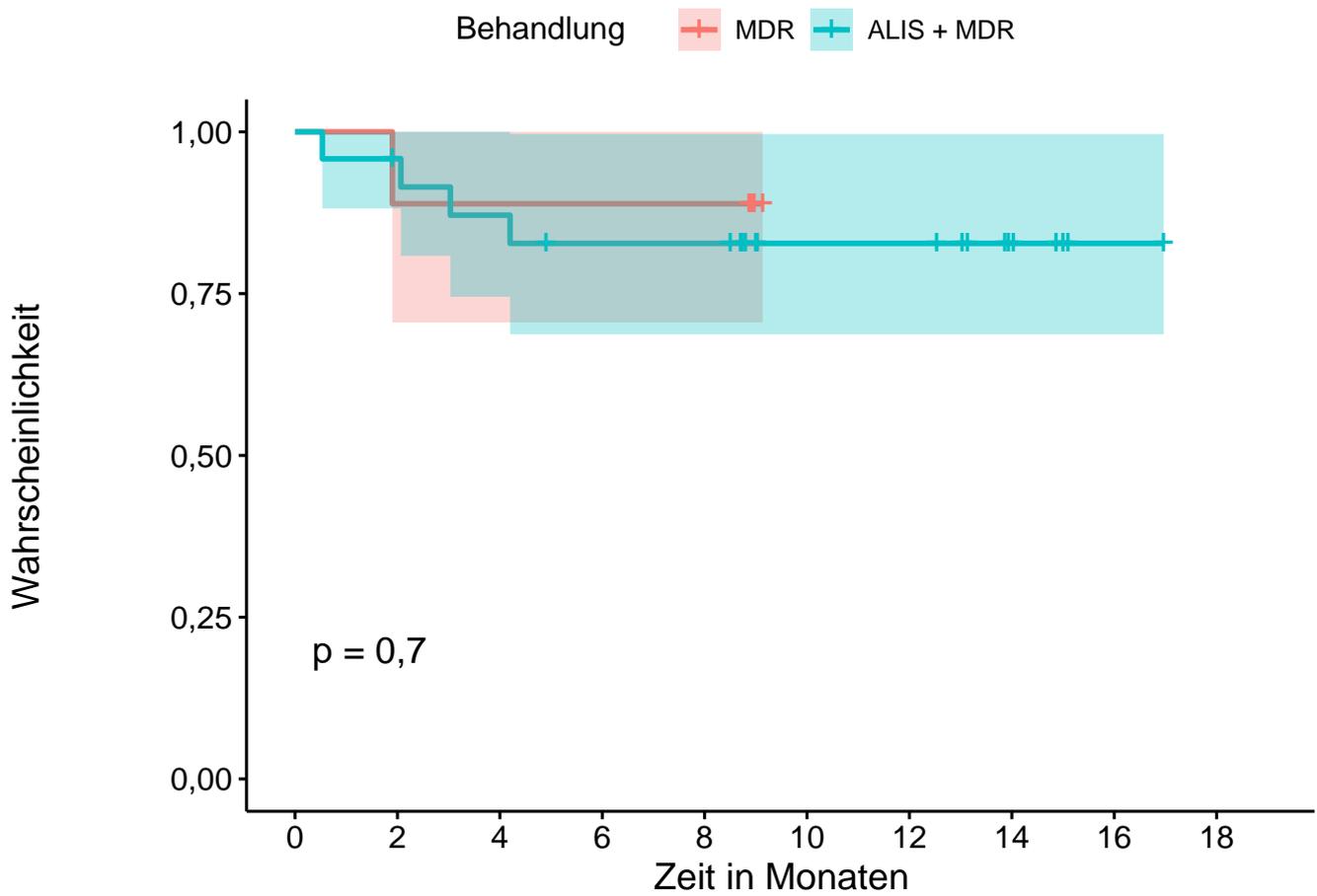


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	51	47	47	46	6	2	1	0	0
ALIS + MDR	104	90	76	73	68	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_Oceana



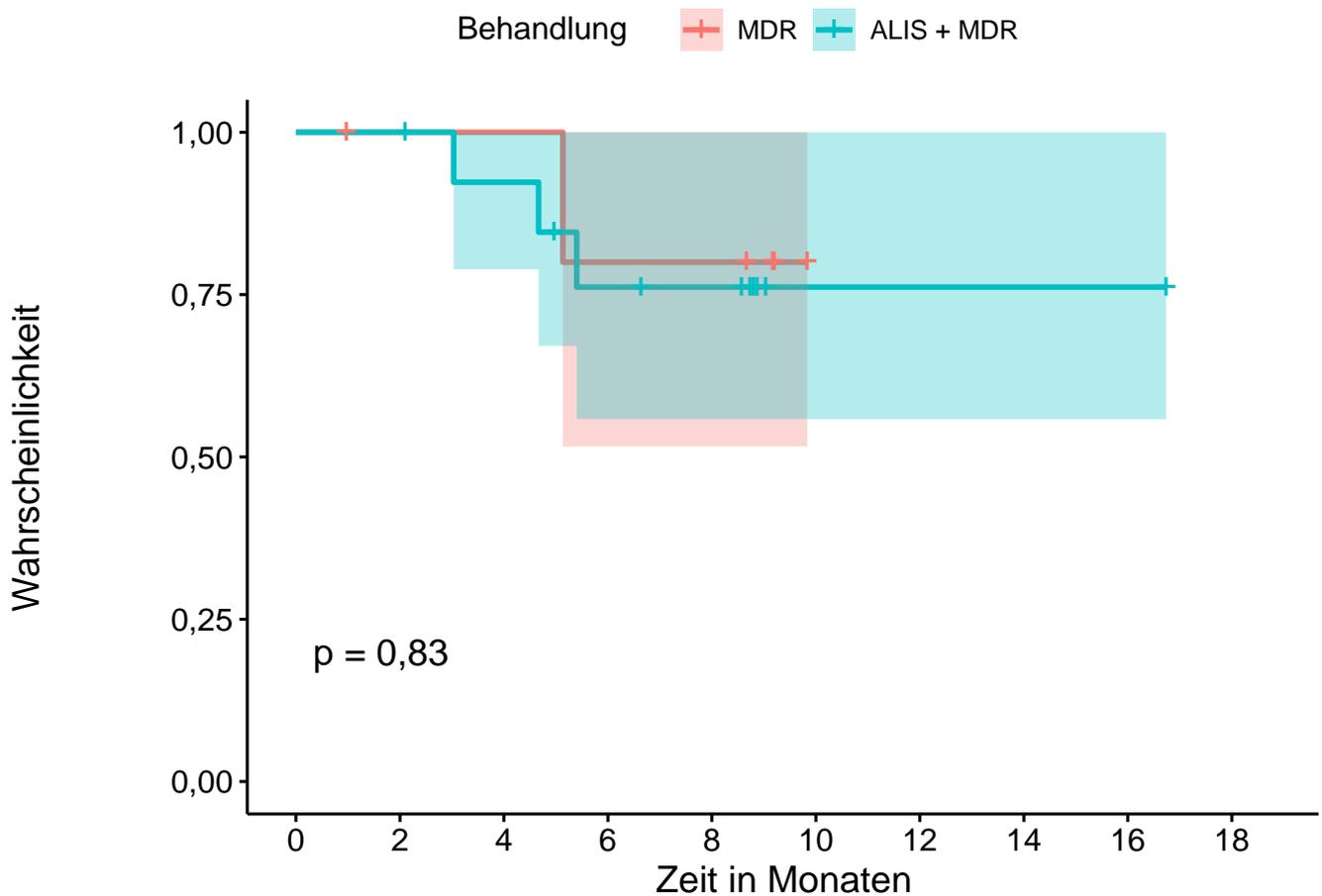
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	20	18	18	11	11	6	1	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_Asia (excluding Japan)



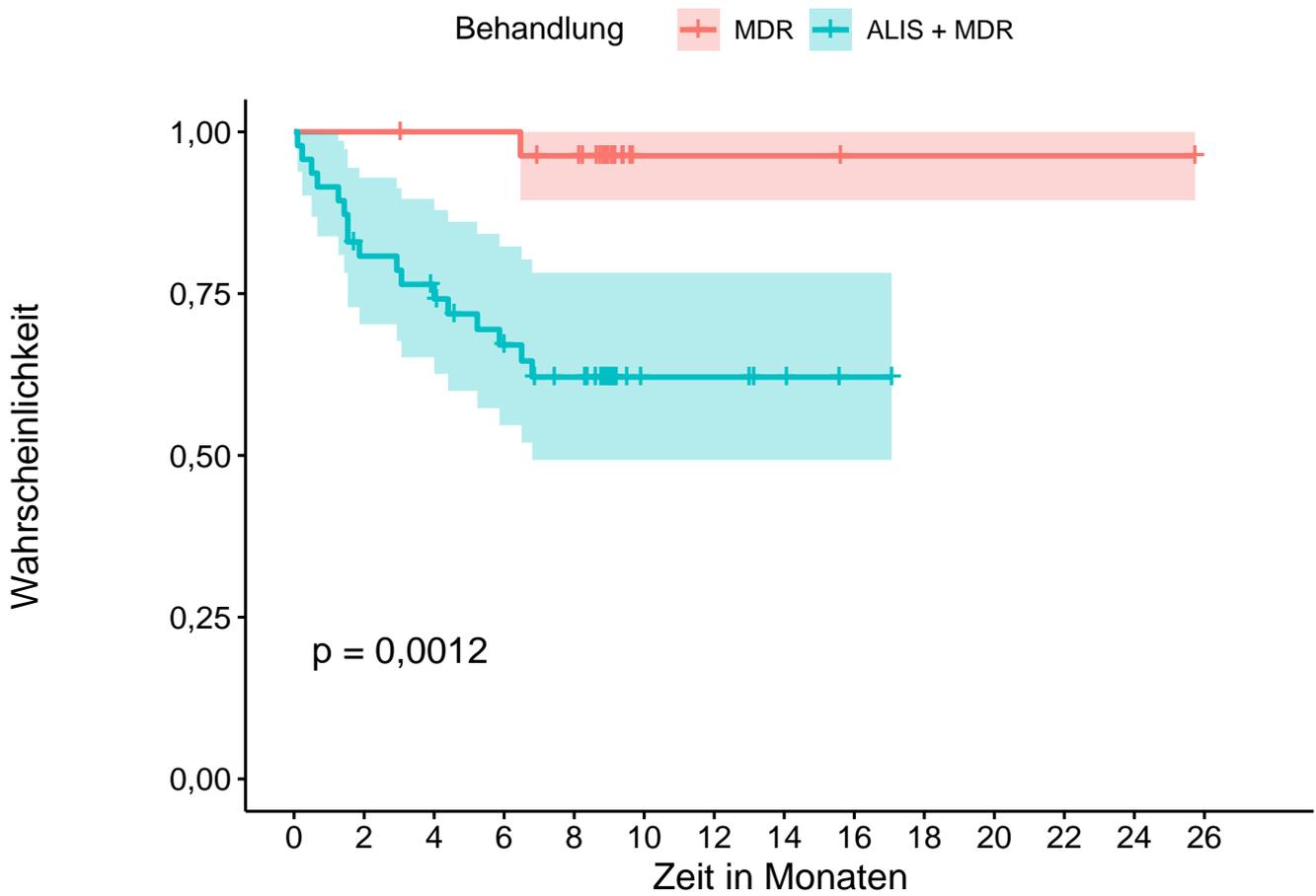
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	9	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_Europe



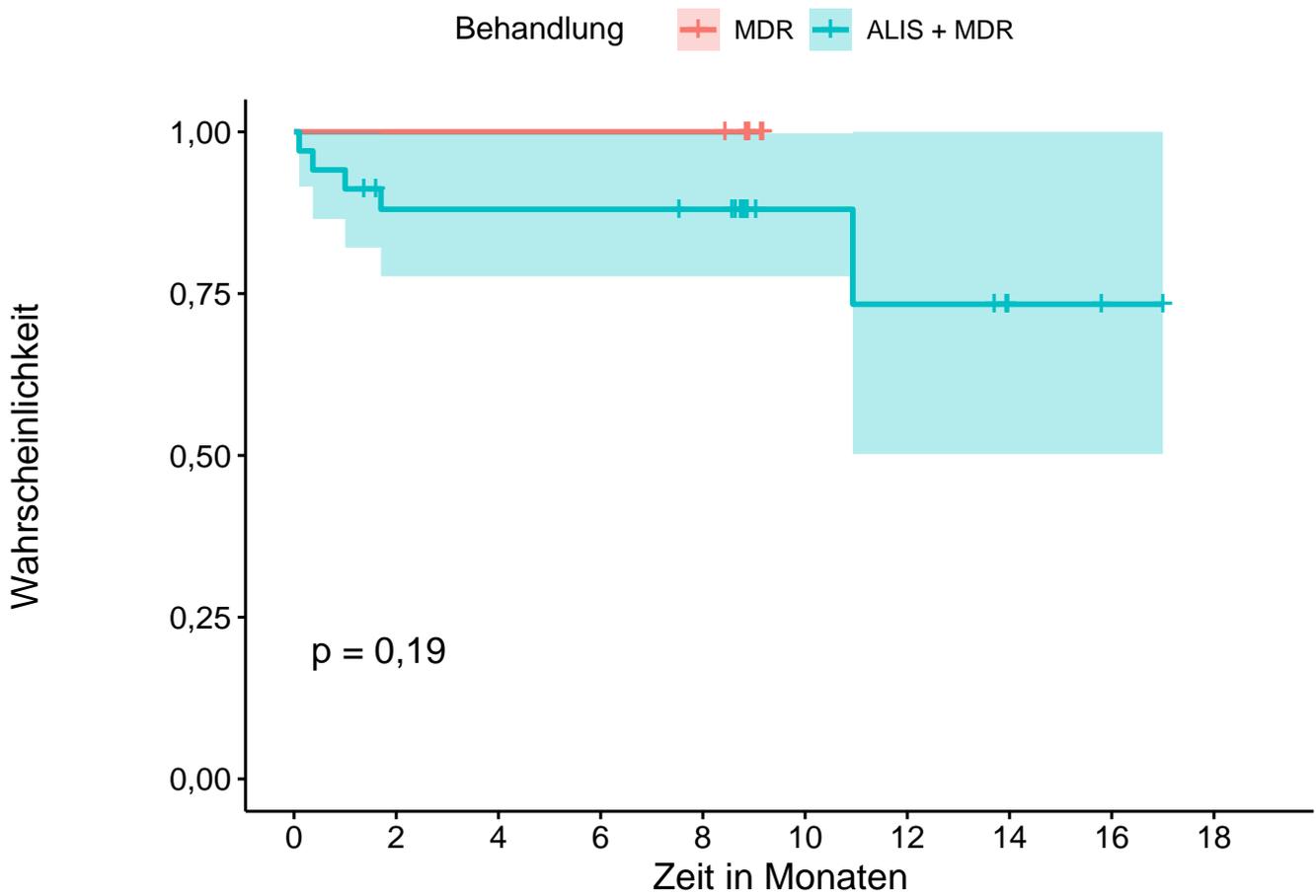
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	28	28	27	27	25	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	37	34	28	23	5	5	3	1	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_Japan



Behandlung

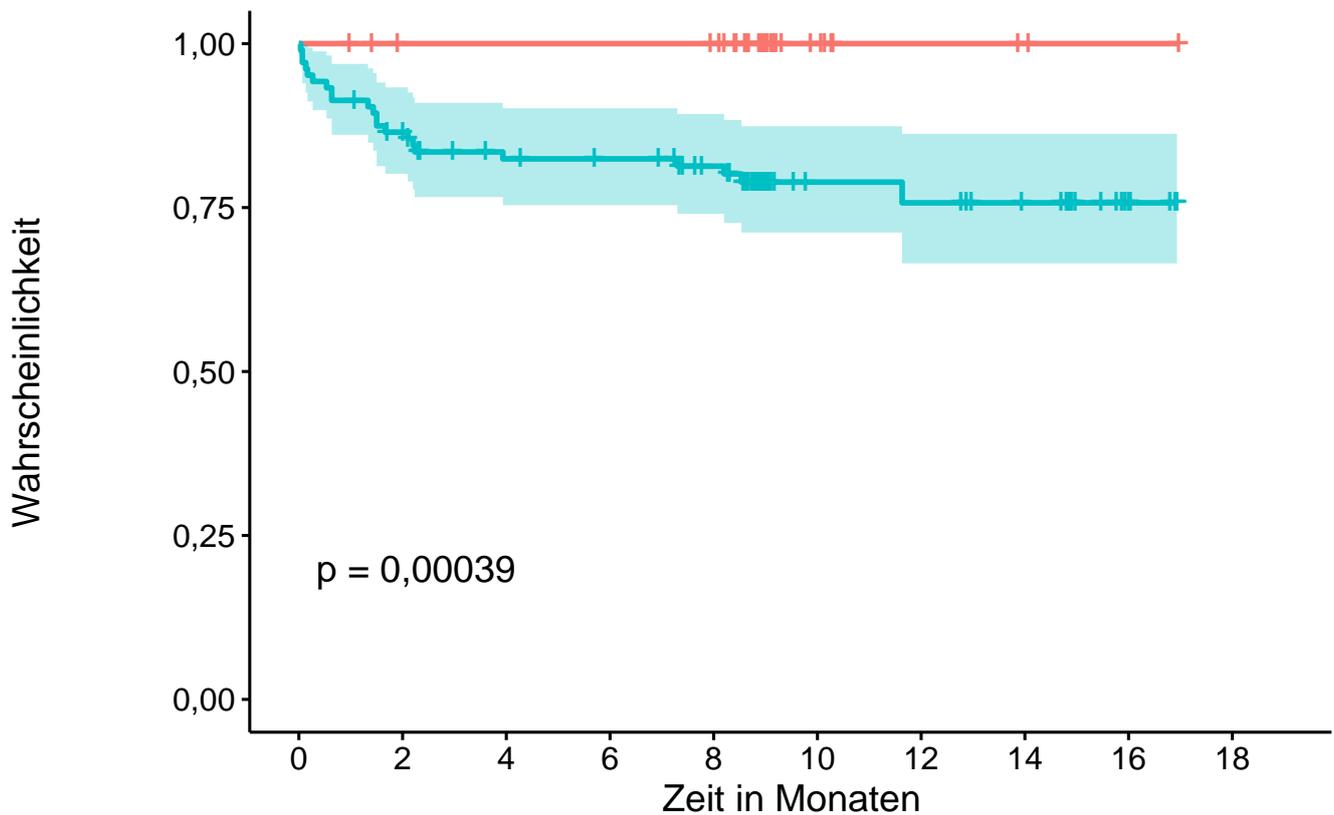
Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	28	28	28	27	6	5	2	1	0

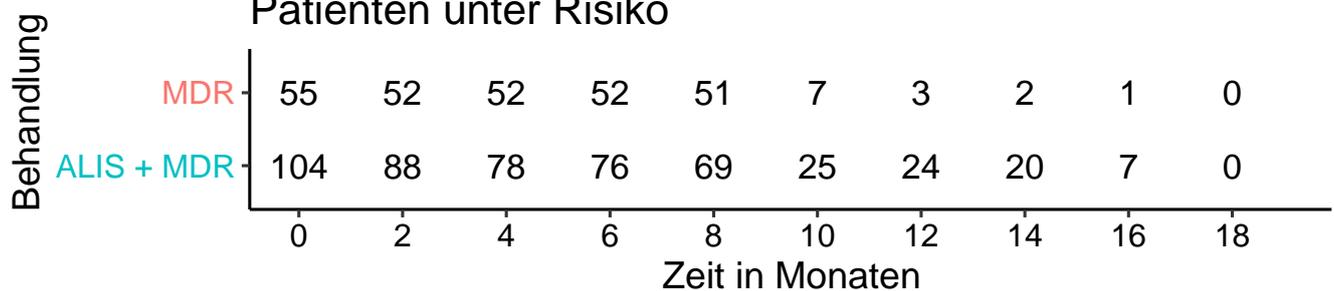
Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_North America

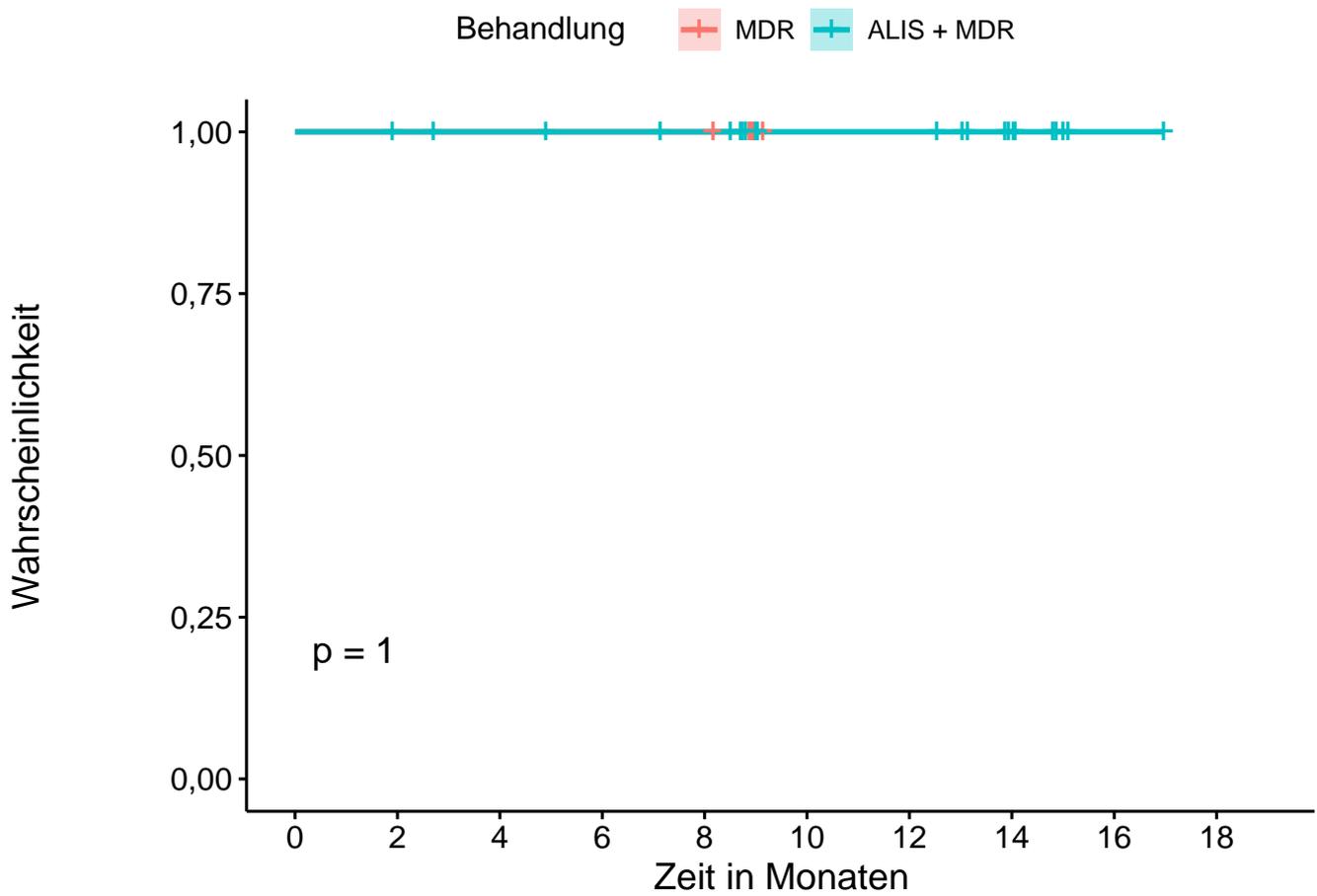
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko



### Study drug withdrawal (any)\_Oceana



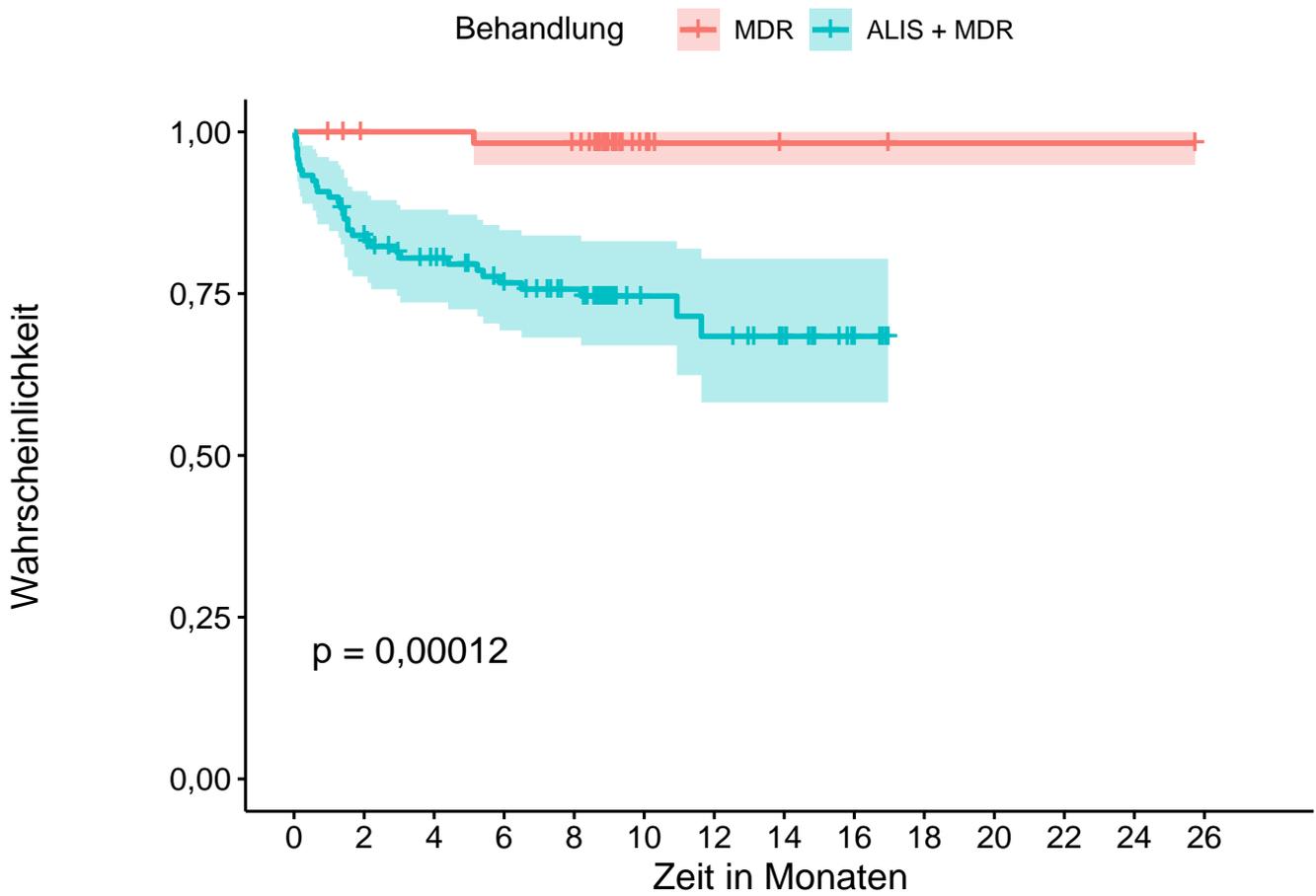
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_ABV



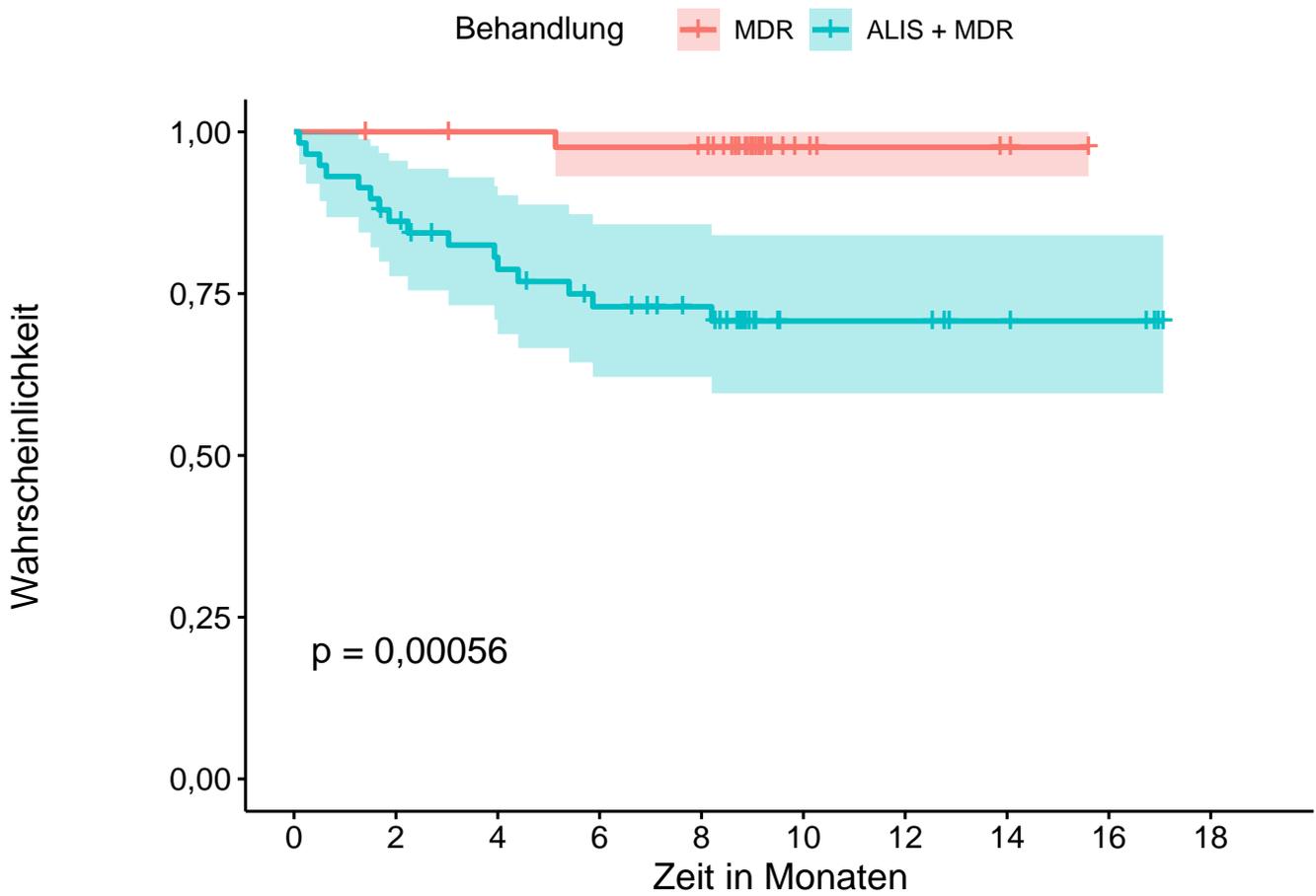
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	56	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	99	88	79	71	24	22	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_M



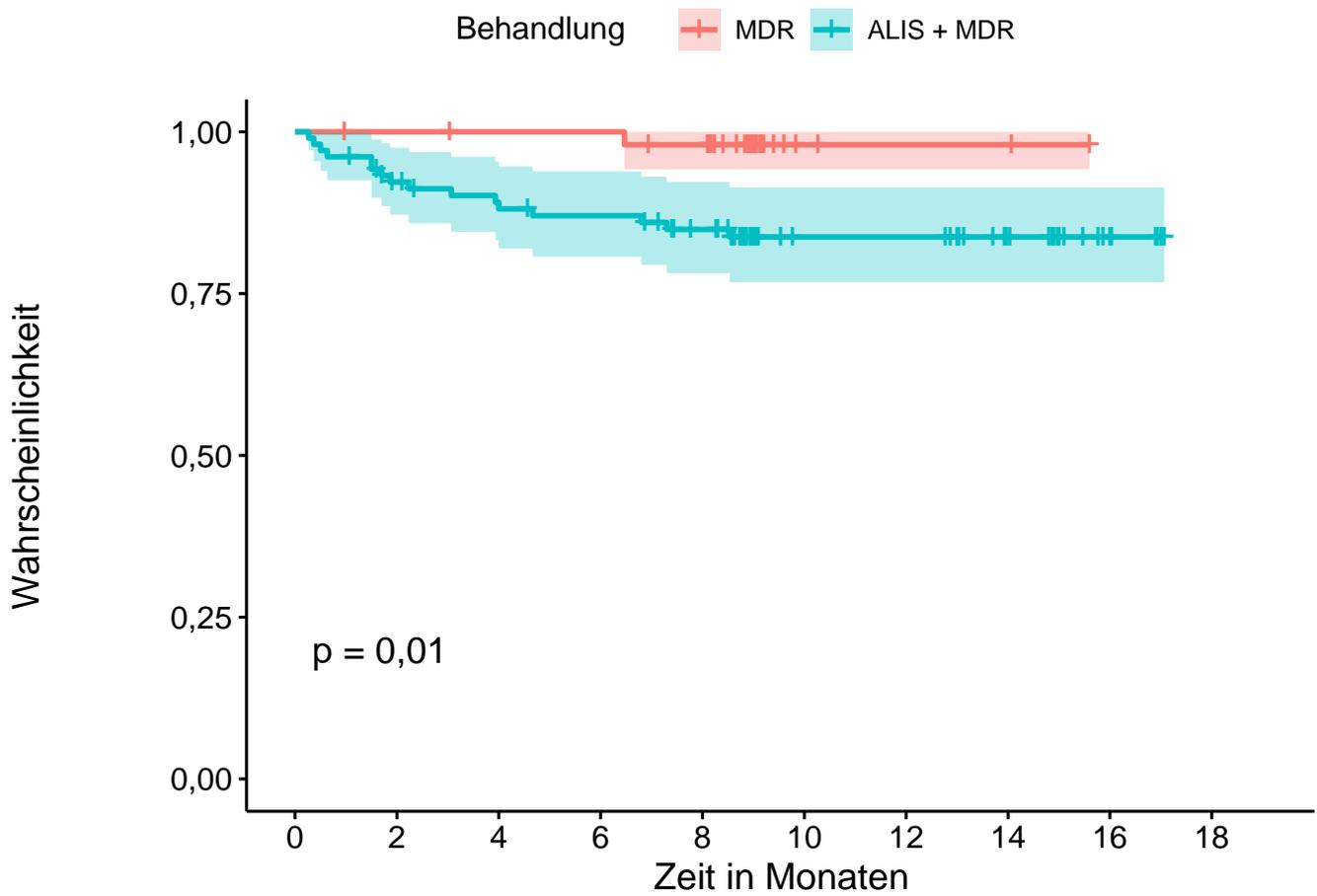
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	41	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	49	43	37	33	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_BLW



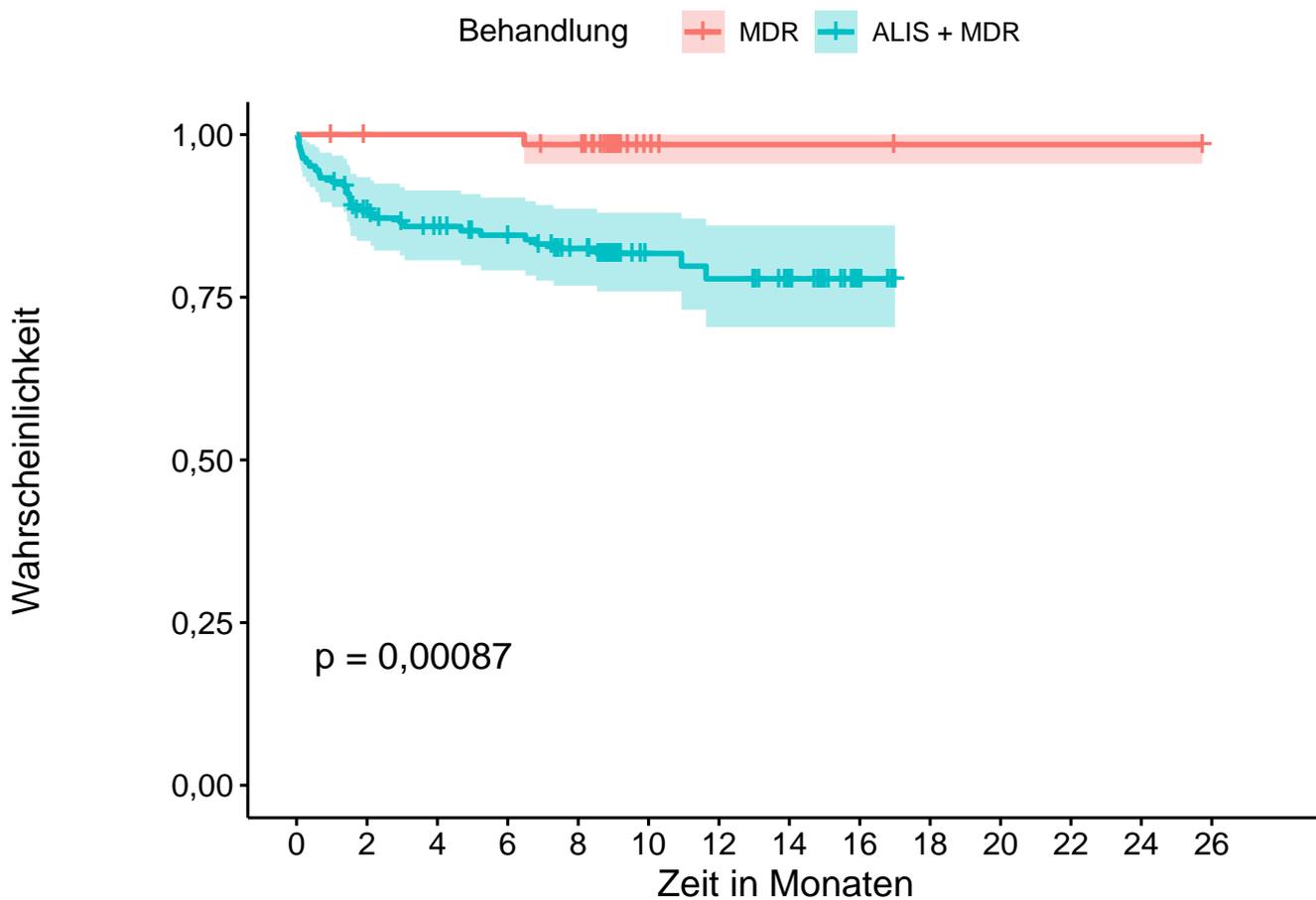
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	48	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	91	86	83	76	26	26	17	6	0

Zeit in Monaten

### Study drug withdrawal (any)\_F



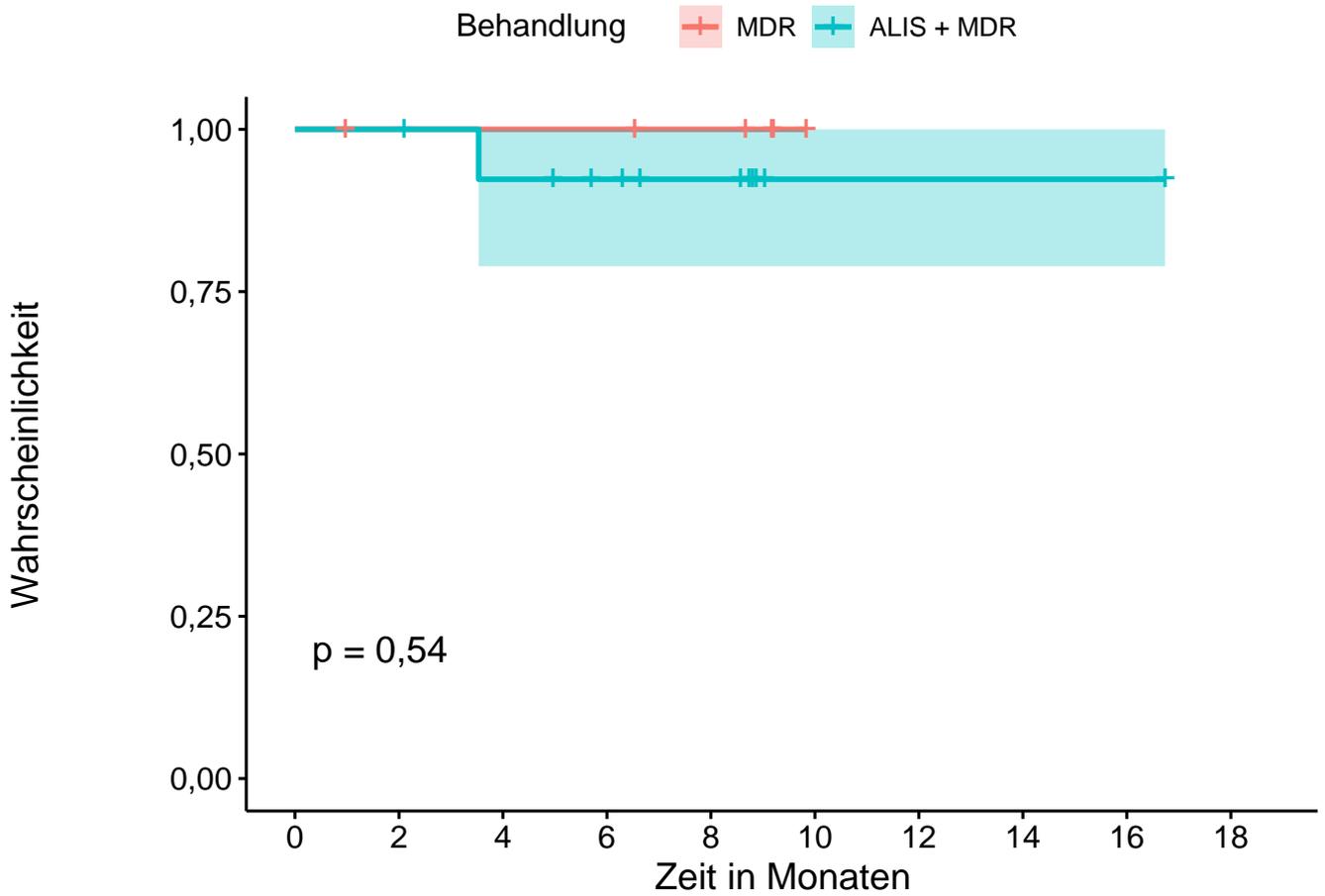
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	63	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	141	131	125	114	42	40	29	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_A



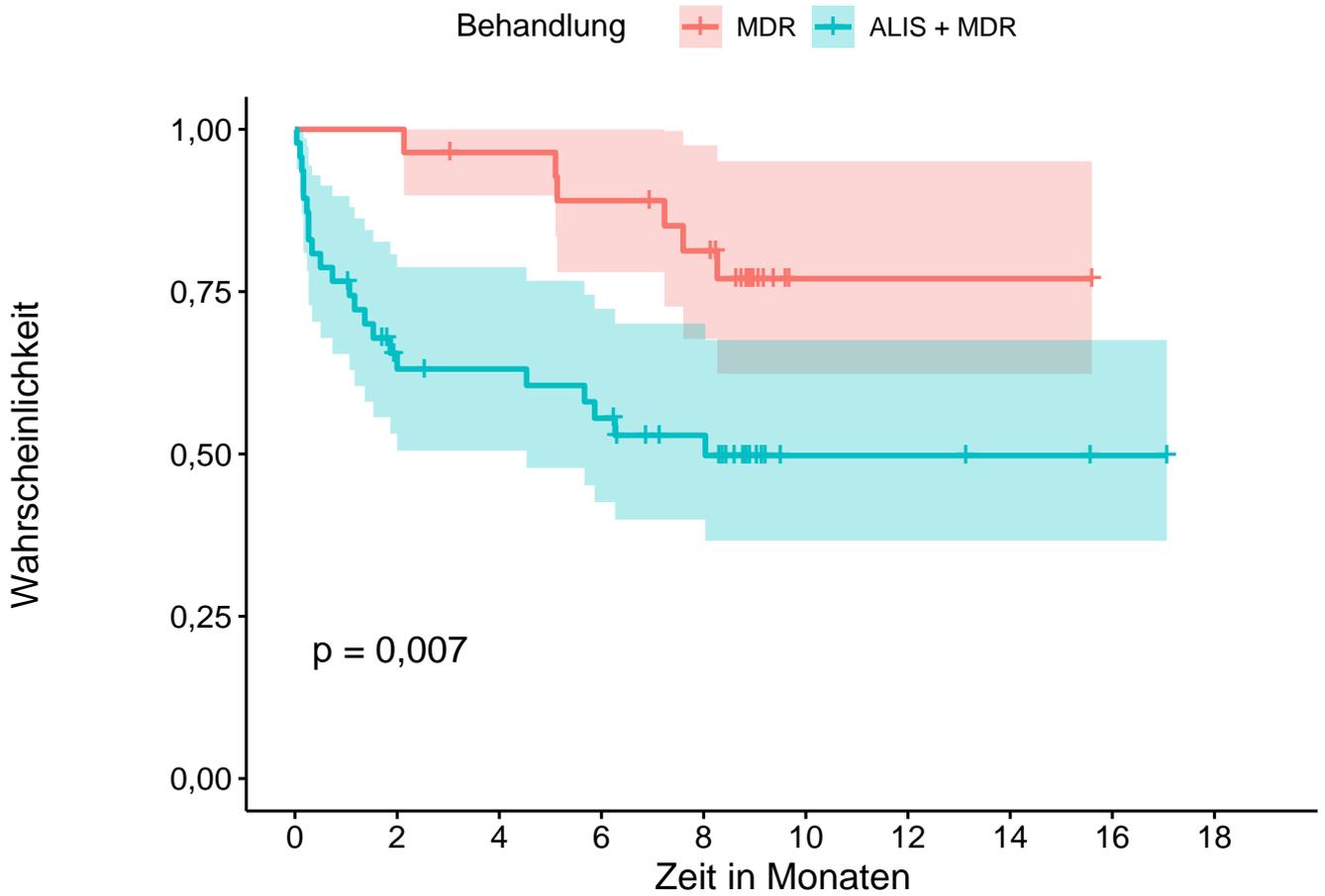
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_E



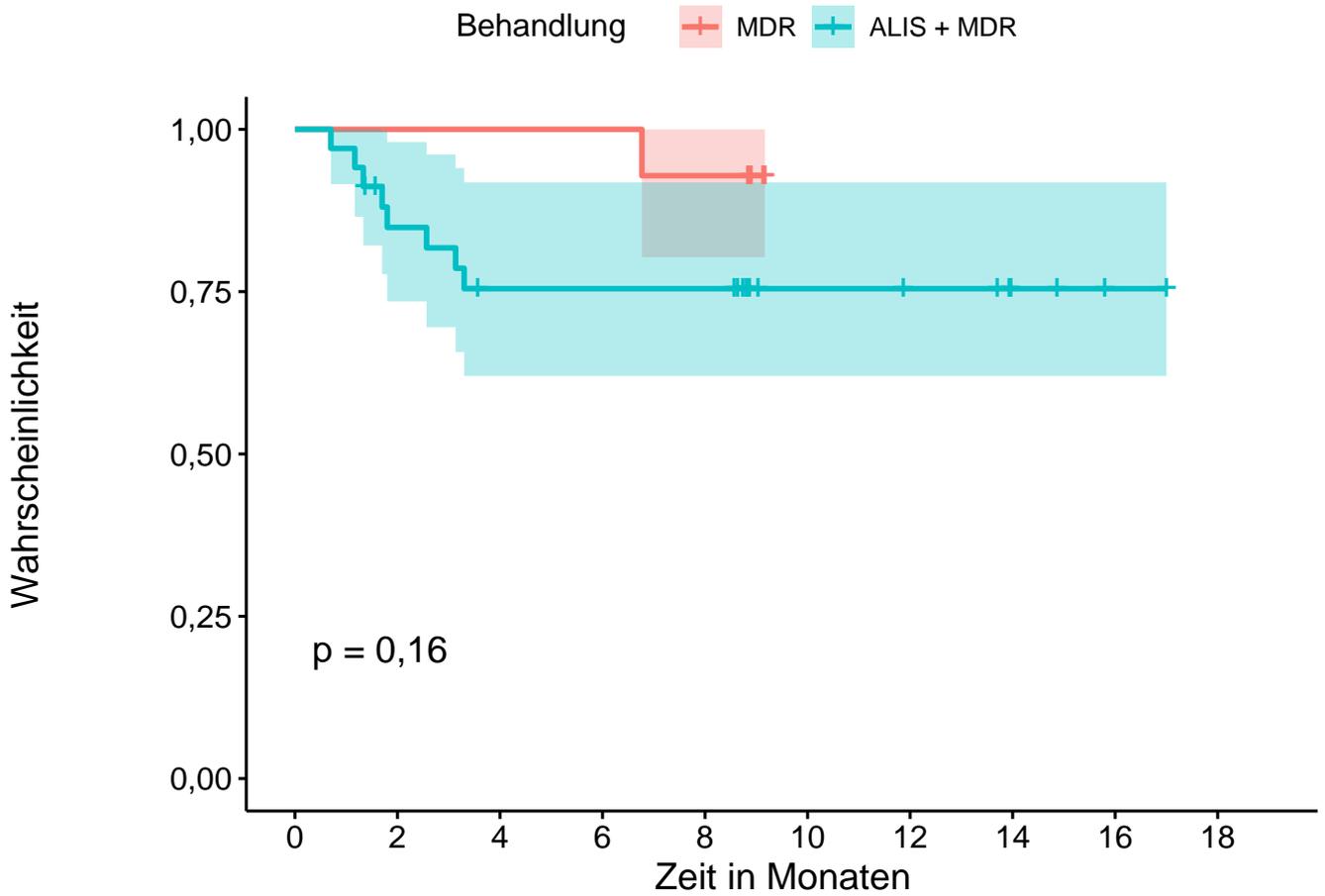
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	26	24	21	1	1	1	0	0
ALIS + MDR	47	27	25	22	17	3	3	2	1	0

Zeit in Monaten

Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_J



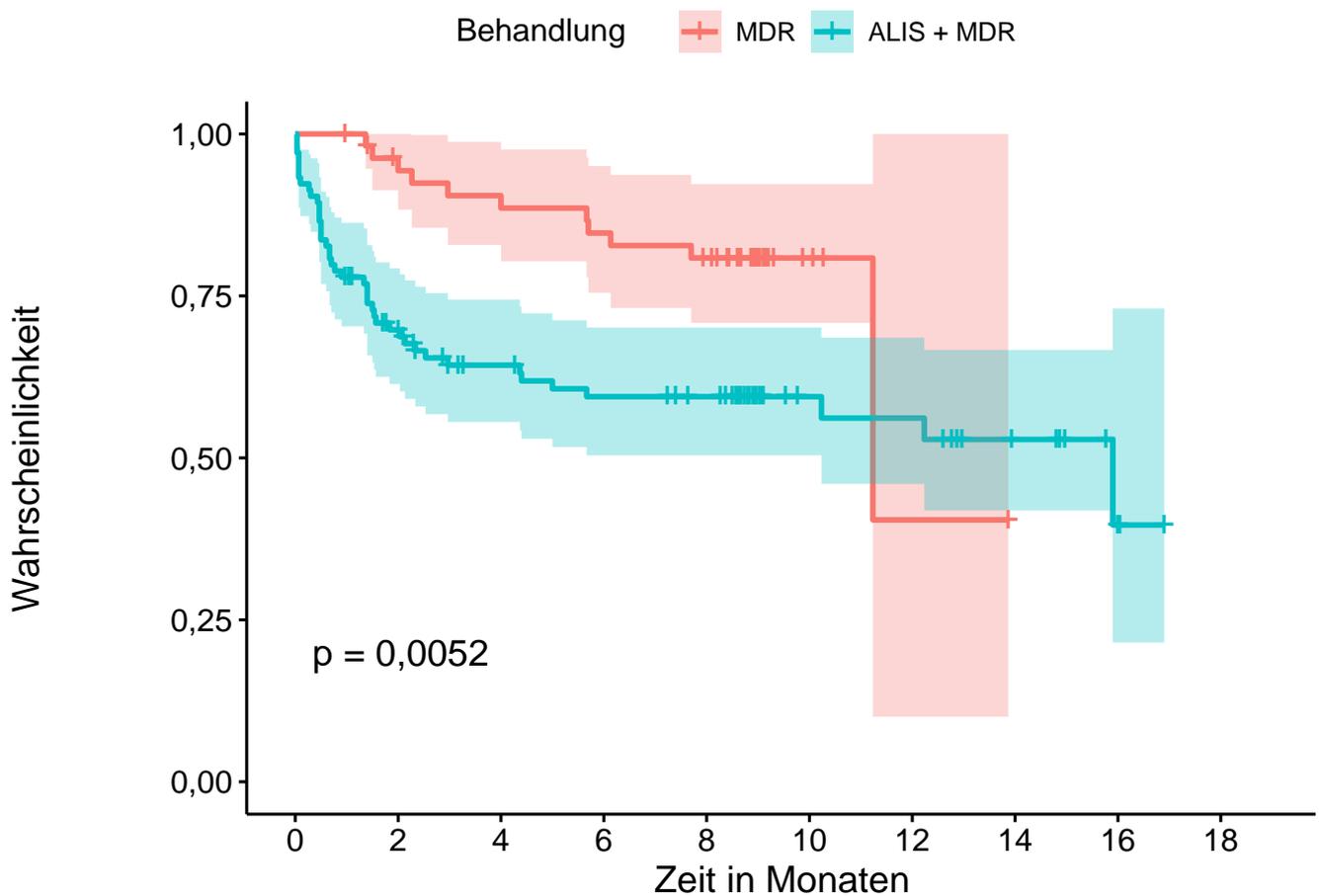
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	27	23	23	23	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_M



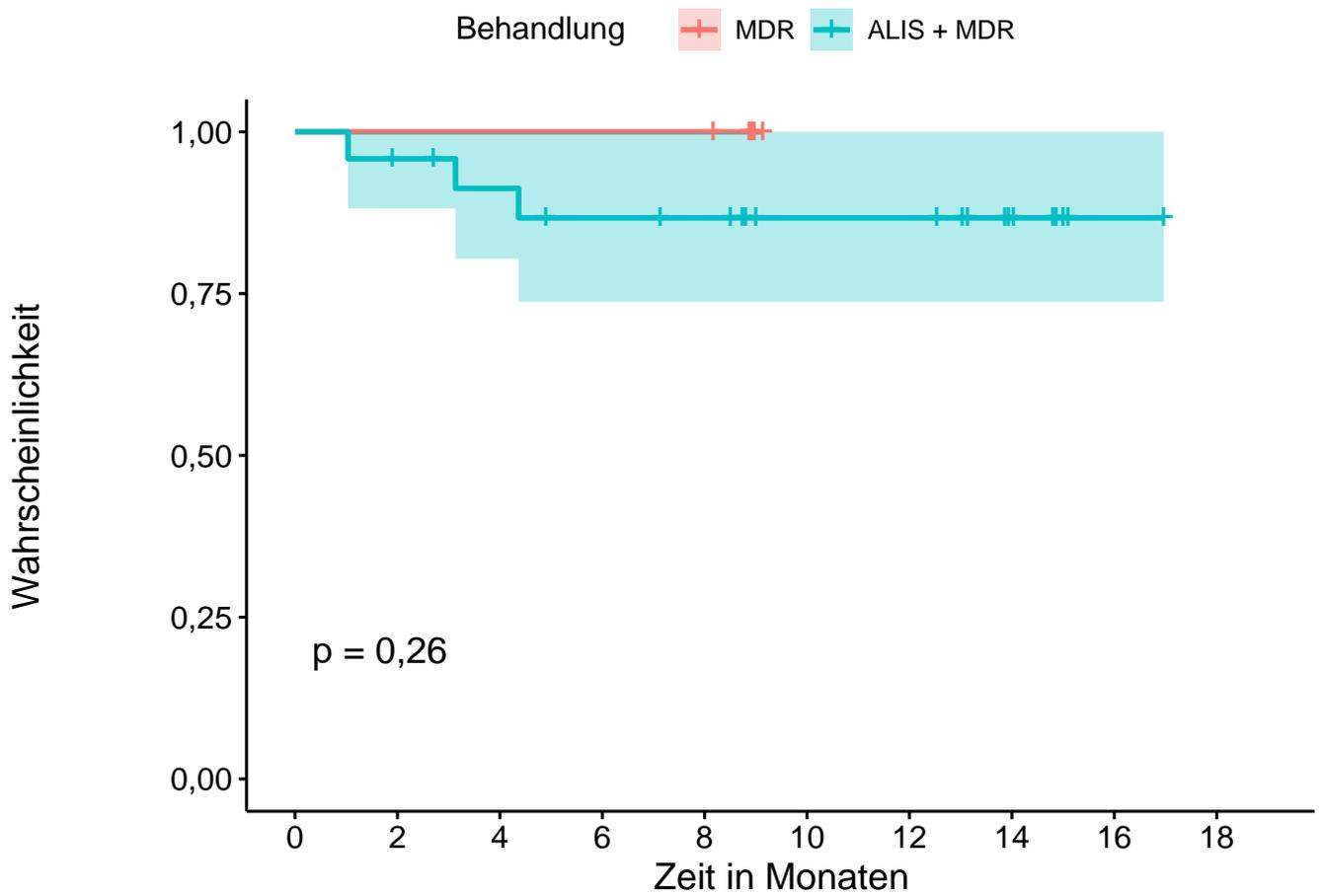
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	50	47	44	41	4	1	0	0	0
ALIS + MDR	104	67	54	49	46	18	17	11	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_C



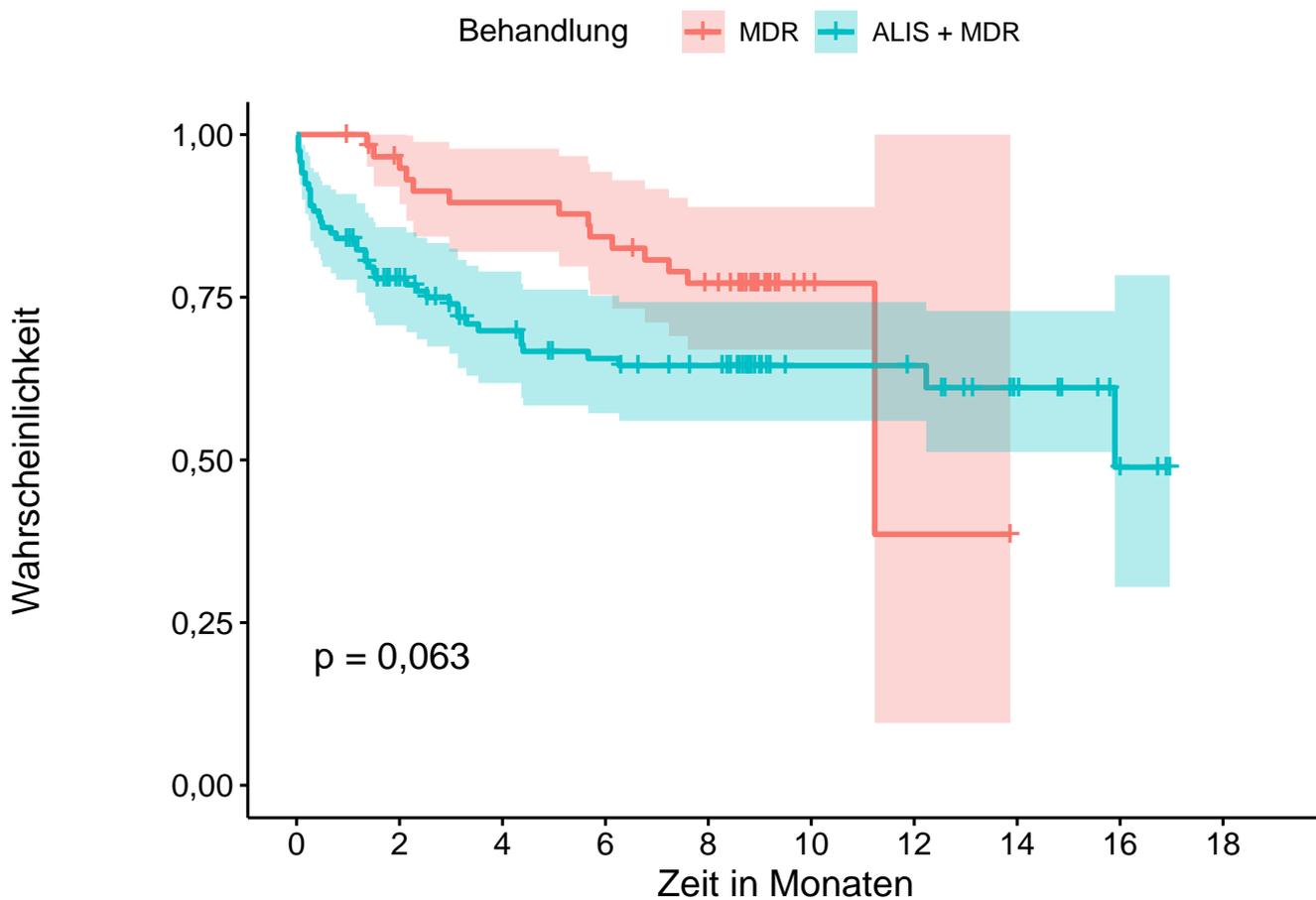
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	20	18	17	12	12	7	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_A



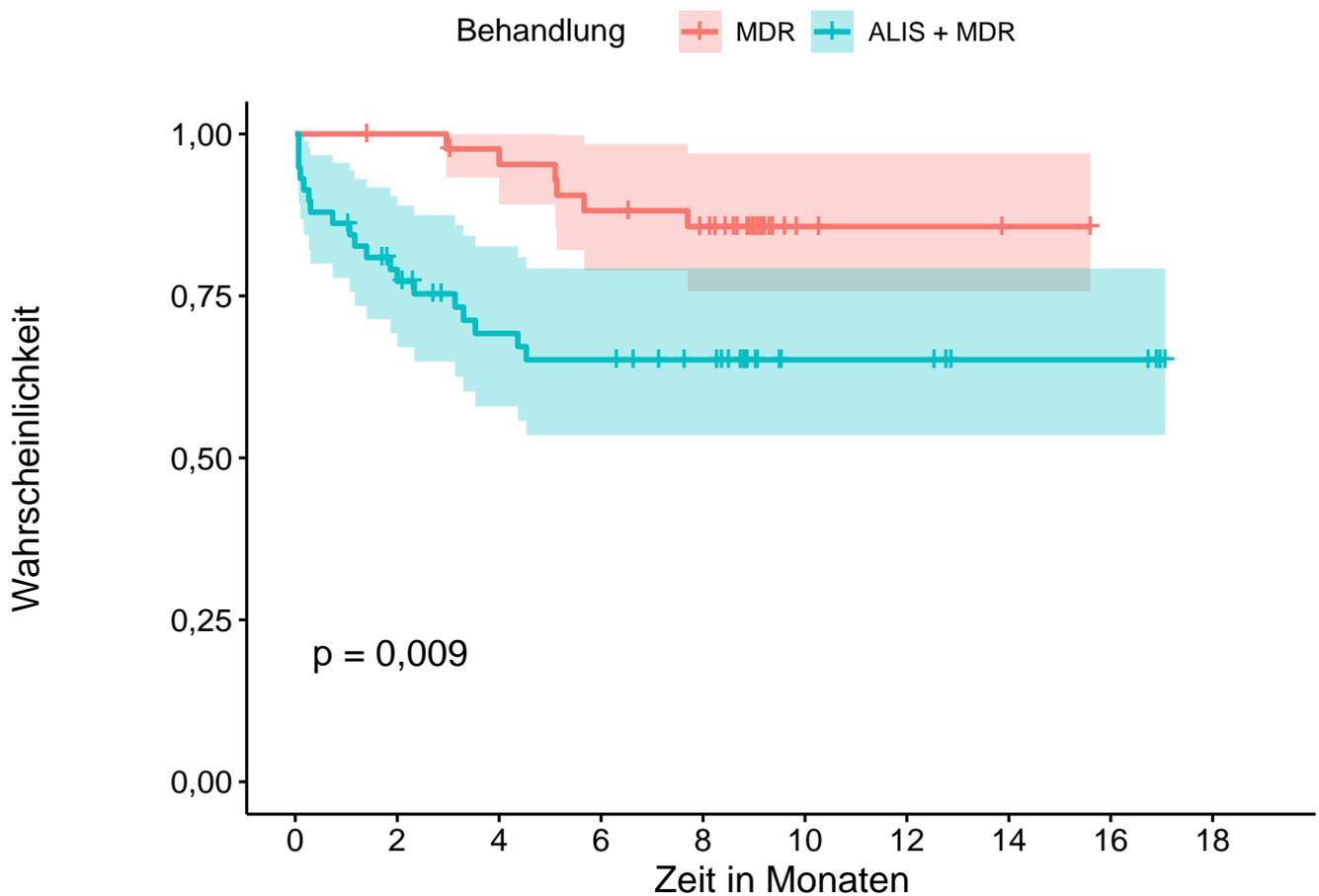
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	51	48	42	3	1	0	0	0
ALIS + MDR	119	83	67	60	54	20	19	12	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_M



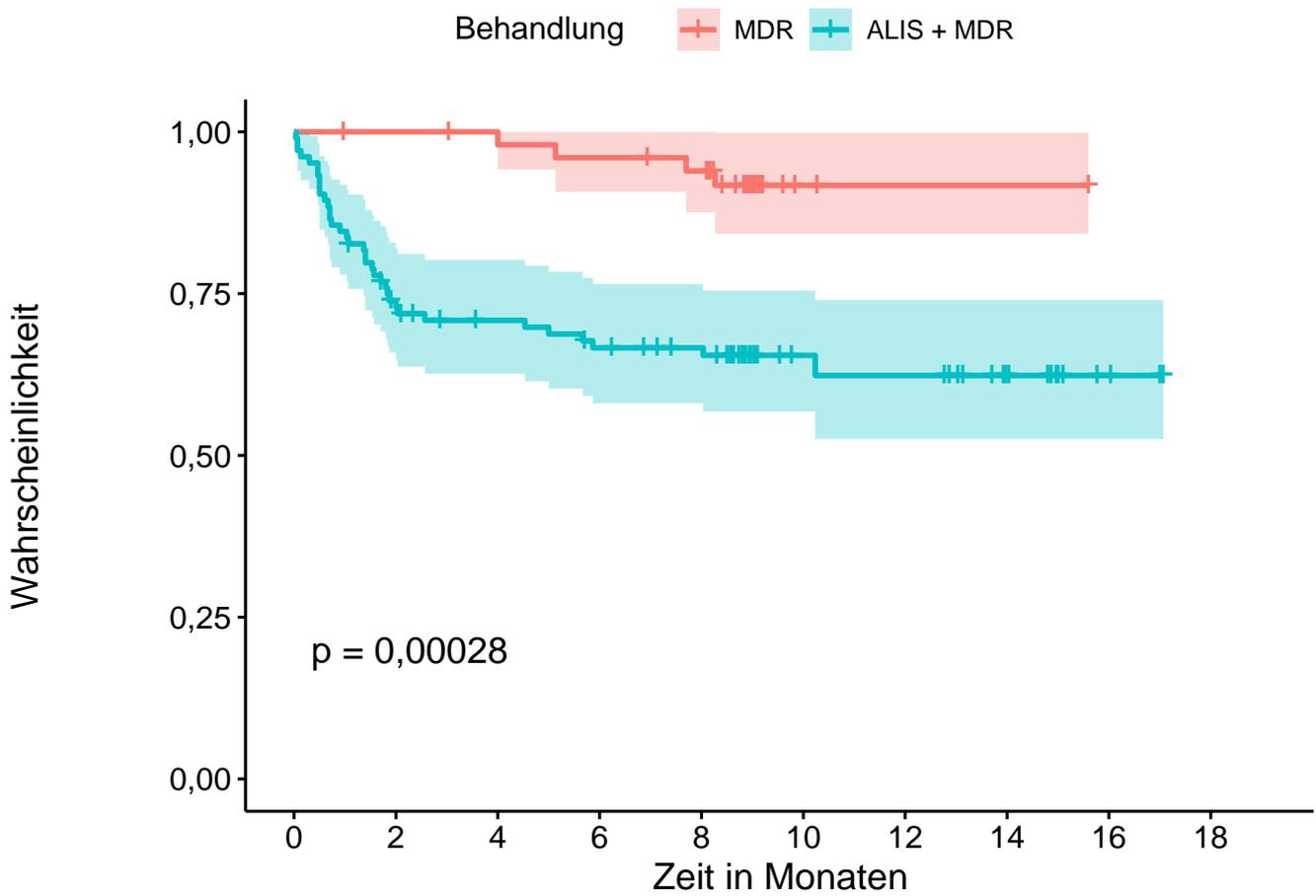
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	41	37	34	3	2	1	0	0
ALIS + MDR	58	43	34	32	27	7	7	4	4	0

Zeit in Monaten

Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_B



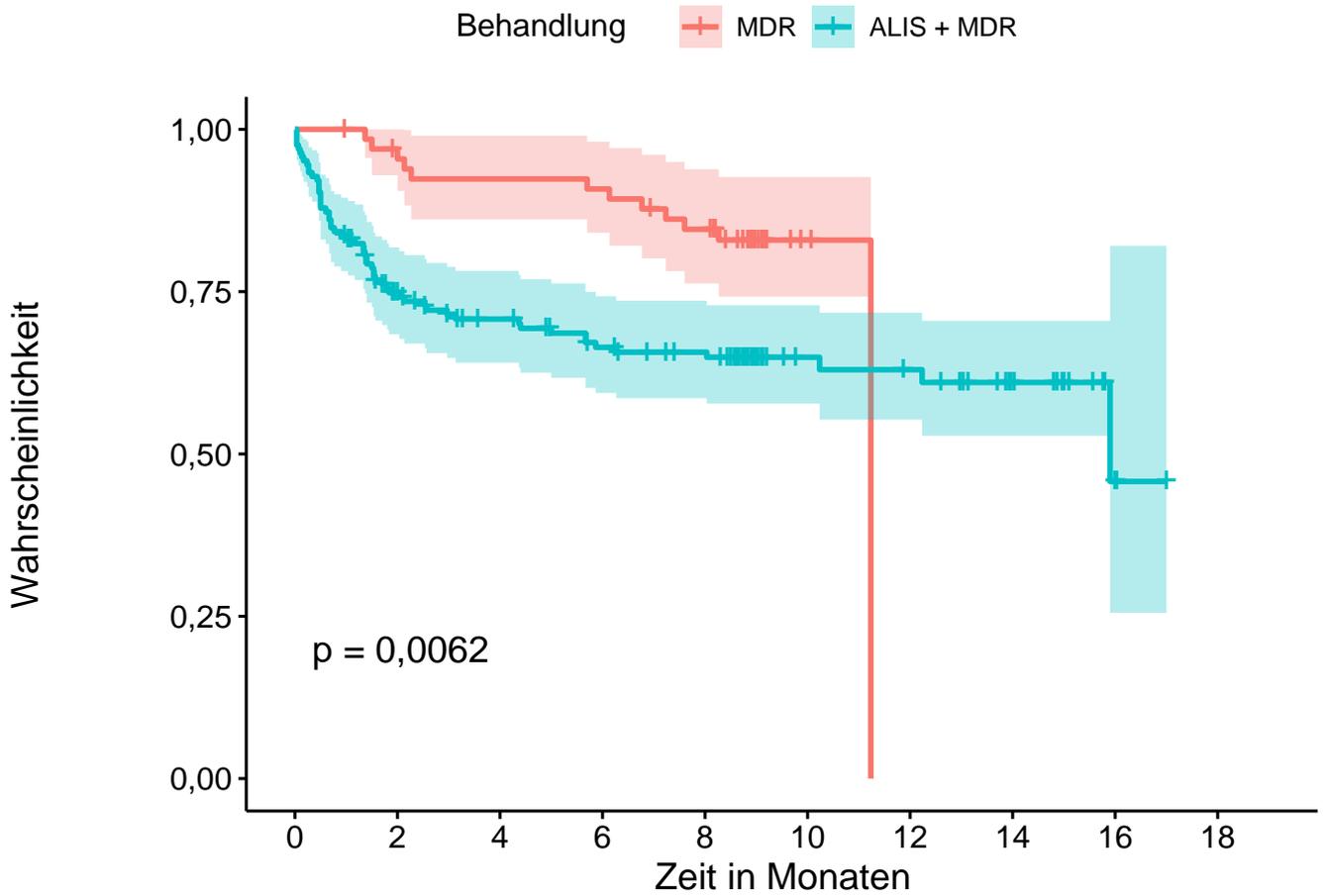
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	48	46	2	1	1	0	0
ALIS + MDR	104	74	67	62	57	21	20	12	3	0

Zeit in Monaten

Any AEs\_General disorders and administration site conditions\_F



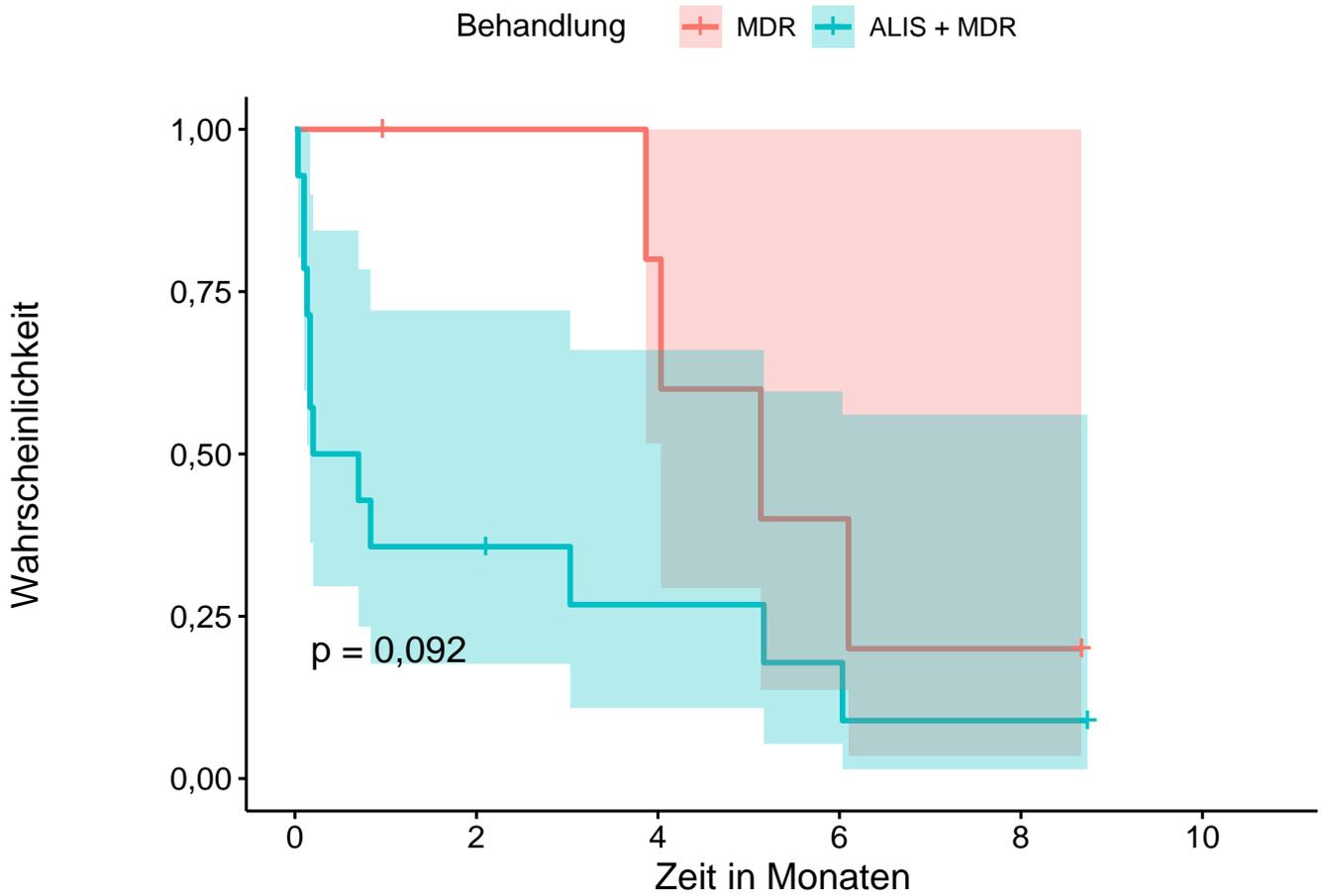
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	63	60	59	54	2	0	0	0	0
ALIS + MDR	165	114	100	90	84	34	32	20	3	0

Zeit in Monaten

Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Asia (e



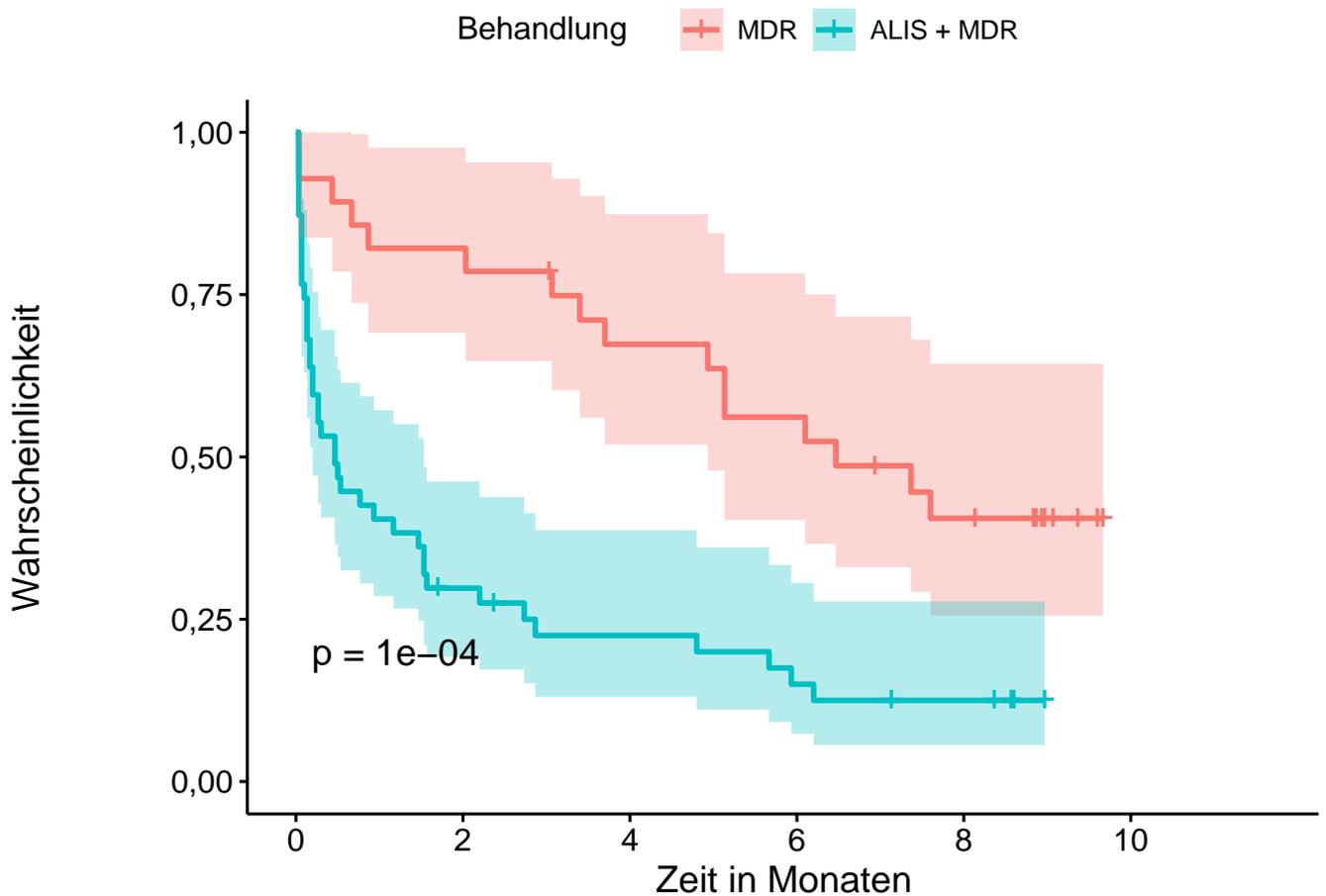
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	4	2	1	0
ALIS + MDR	14	5	3	2	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Europ



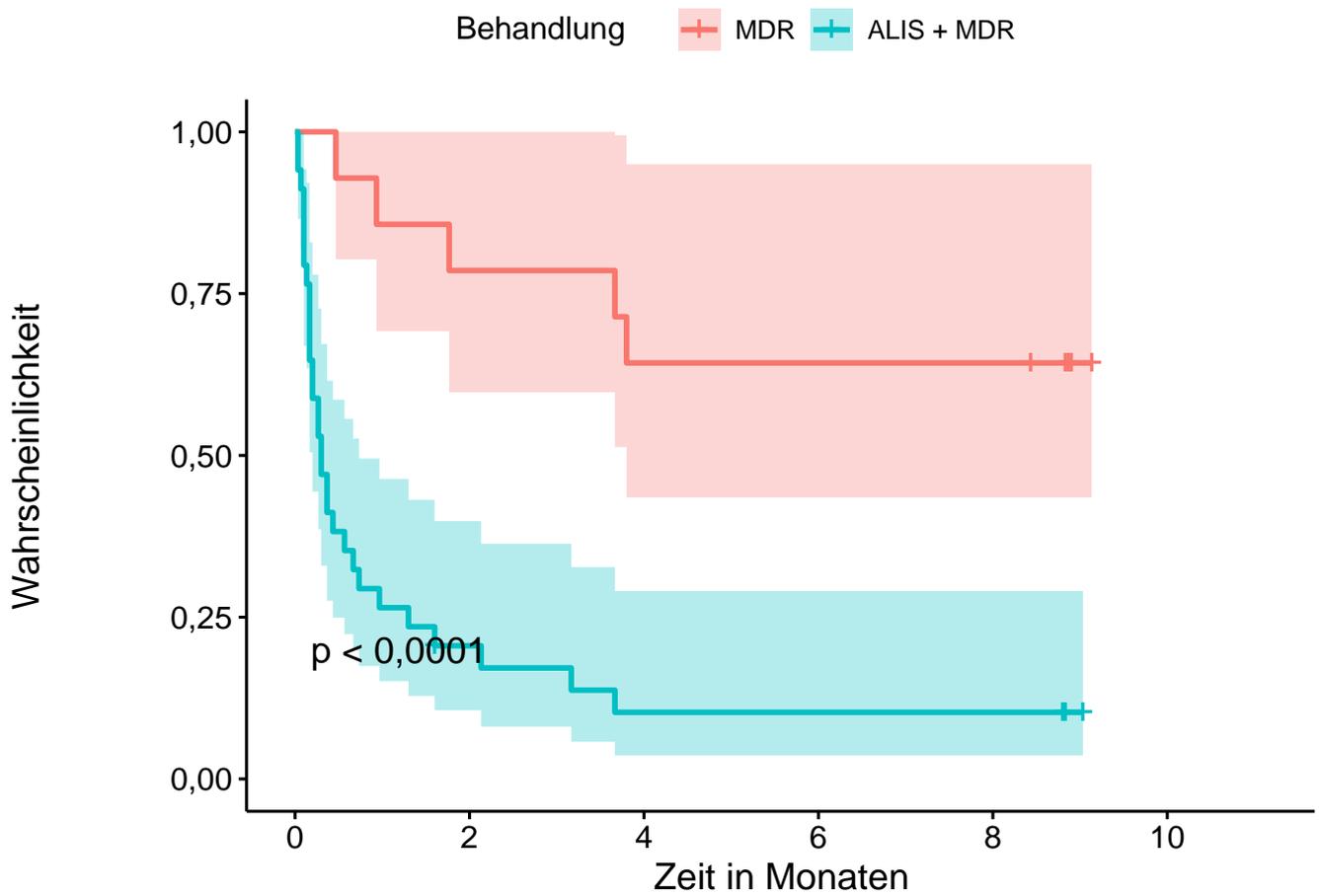
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	23	18	15	10	0
ALIS + MDR	47	13	9	6	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Japan



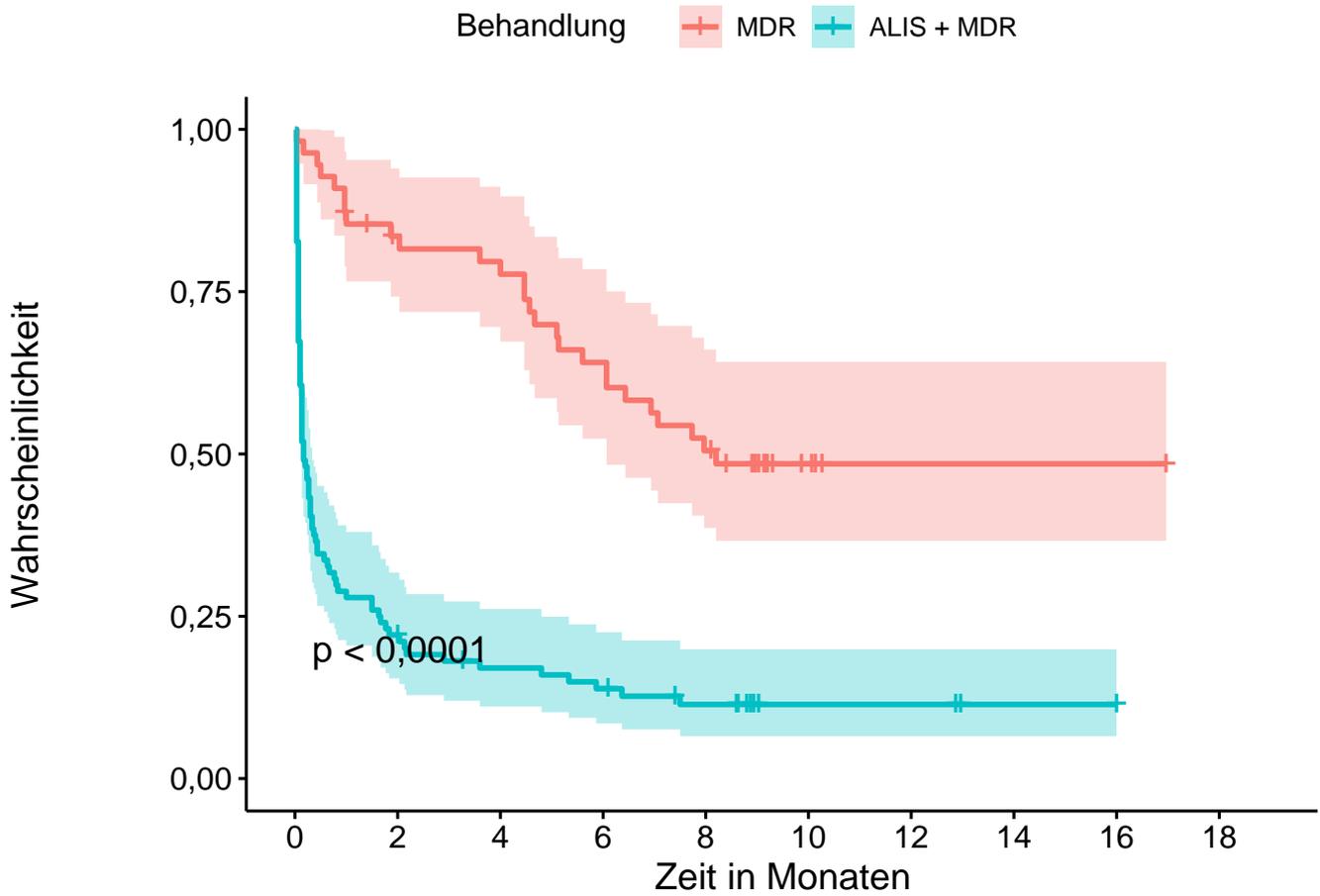
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	11	9	9	9	0
ALIS + MDR	34	6	3	3	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_North



Behandlung

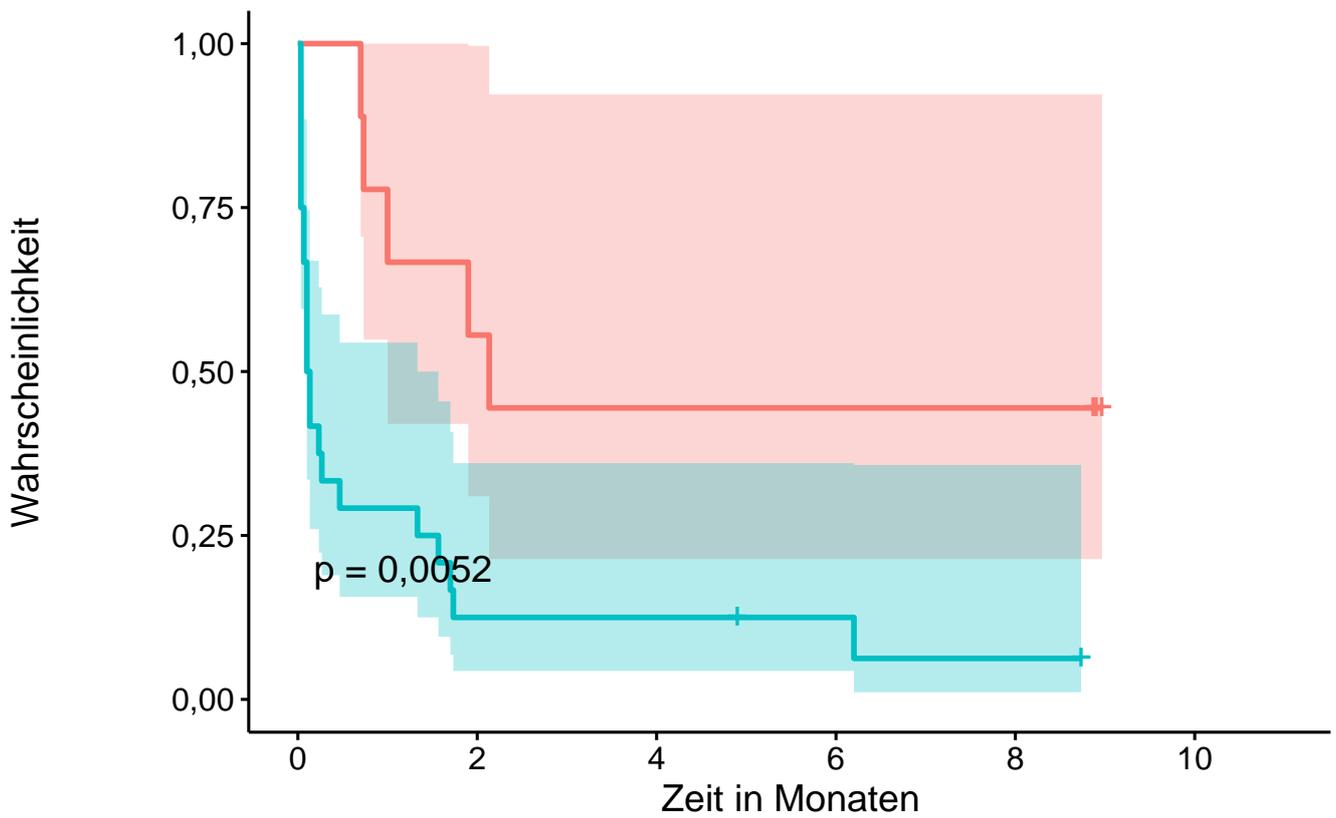
Patienten unter Risiko

MDR	55	43	41	33	26	4	1	1	1	0
ALIS + MDR	104	23	16	13	9	3	3	1	1	0

Zeit in Monaten

Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Ocean

Behandlung MDR ALIS + MDR



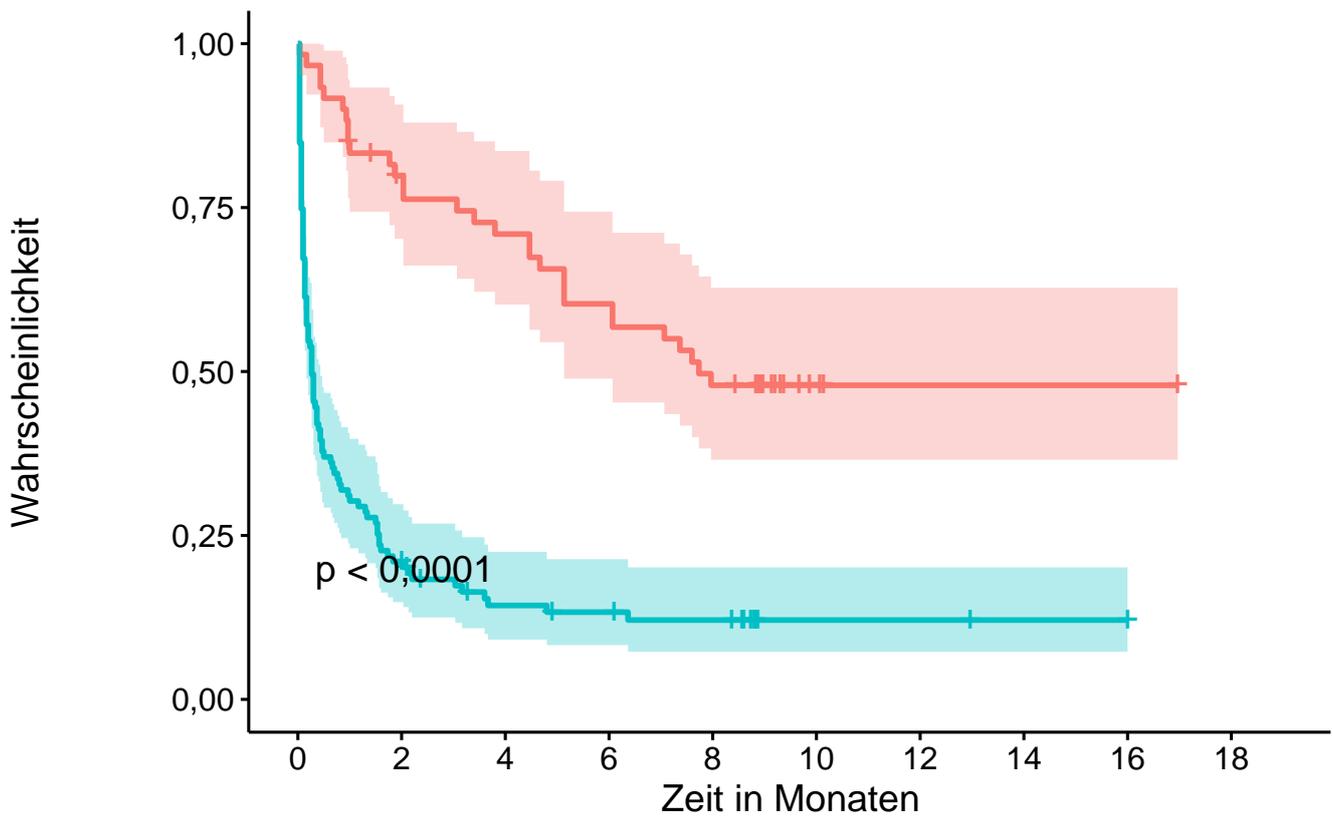
Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10
MDR	9	5	4	4	4	0
ALIS + MDR	24	3	3	2	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

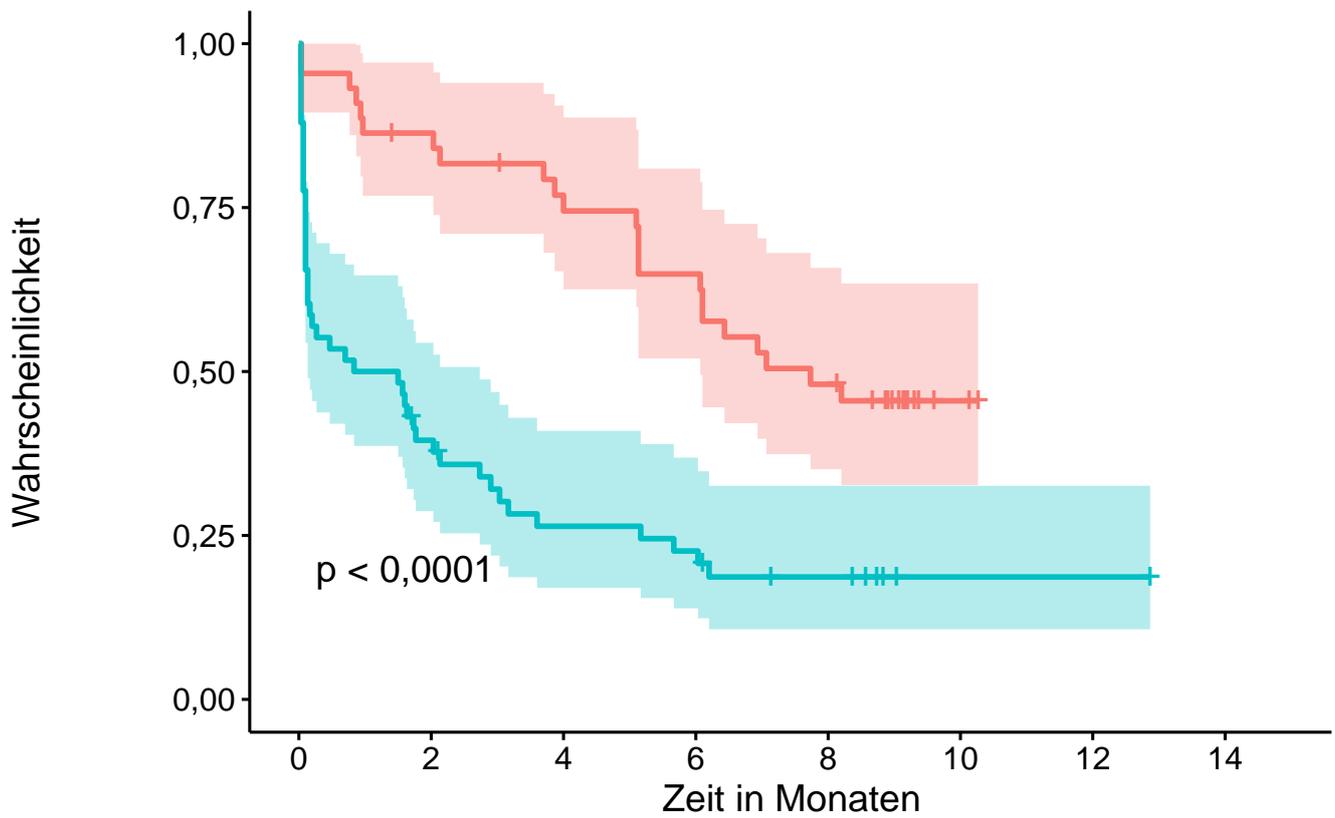


#### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	60	45	40	34	27	3	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	25	14	12	10	2	2	1	1	0

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_M

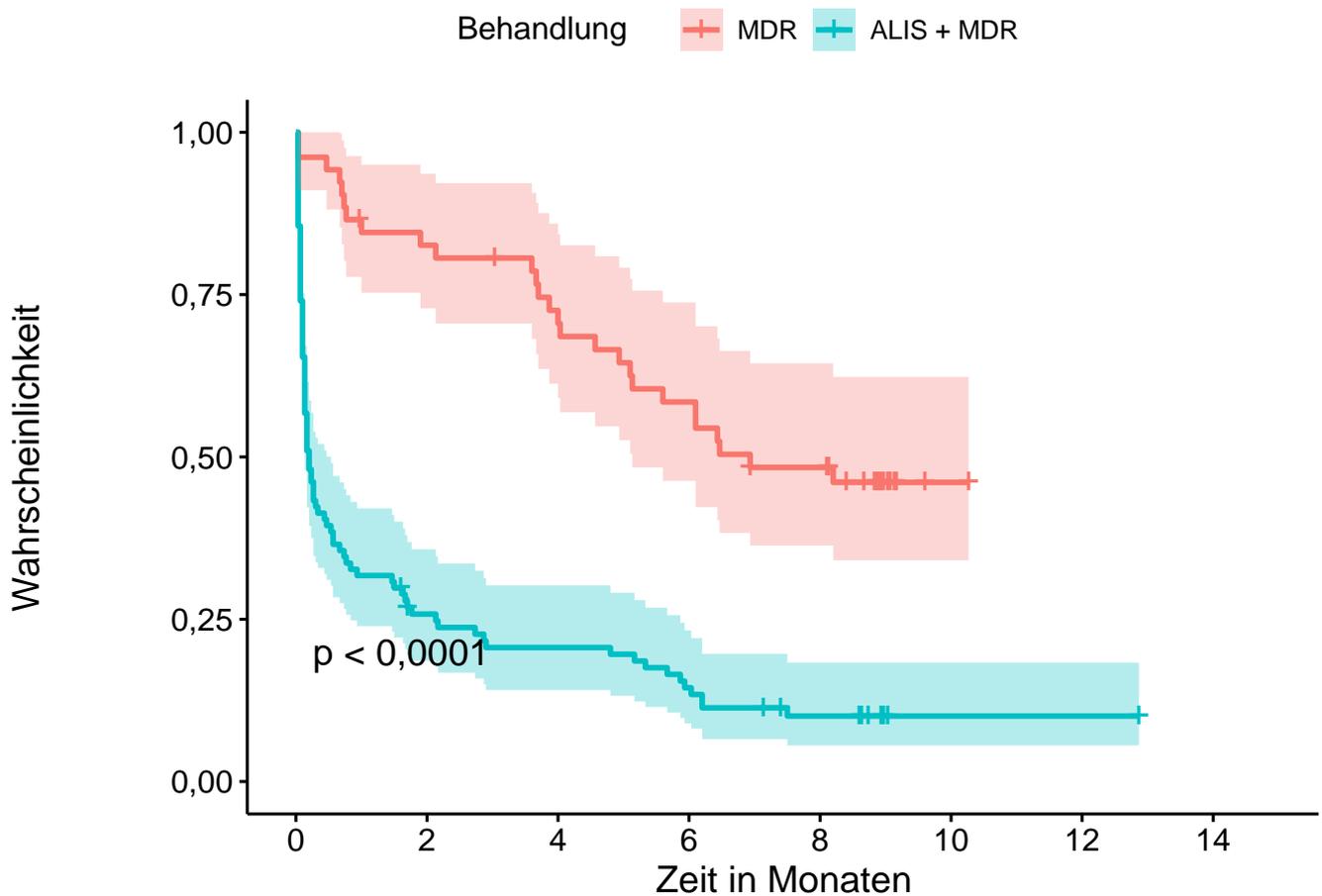
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



#### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14
MDR	44	37	32	27	20	2	0	0
ALIS + MDR	58	22	14	12	8	1	1	0

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_BLW



Behandlung

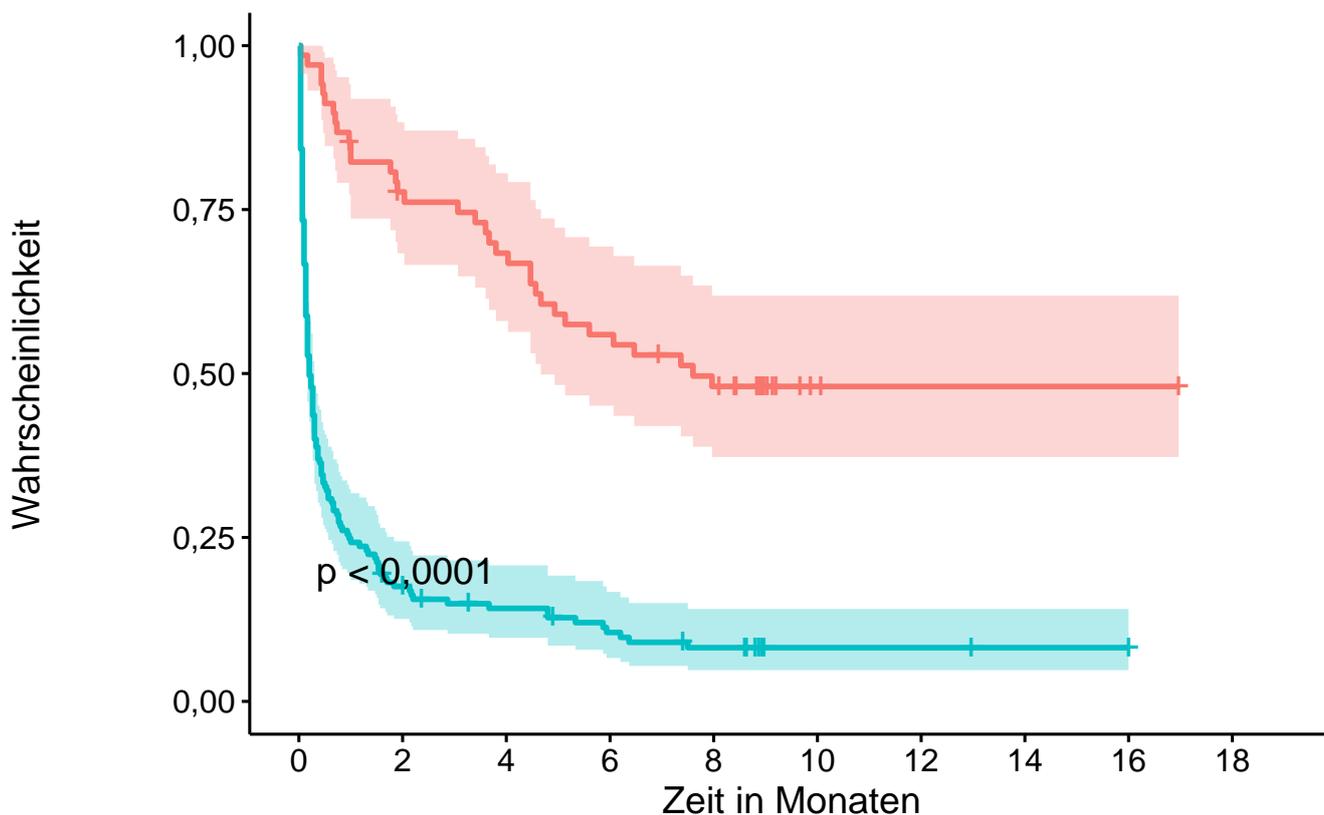
Patienten unter Risiko

MDR	52	42	36	29	23	1	0	0
ALIS + MDR	104	25	20	14	8	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_F

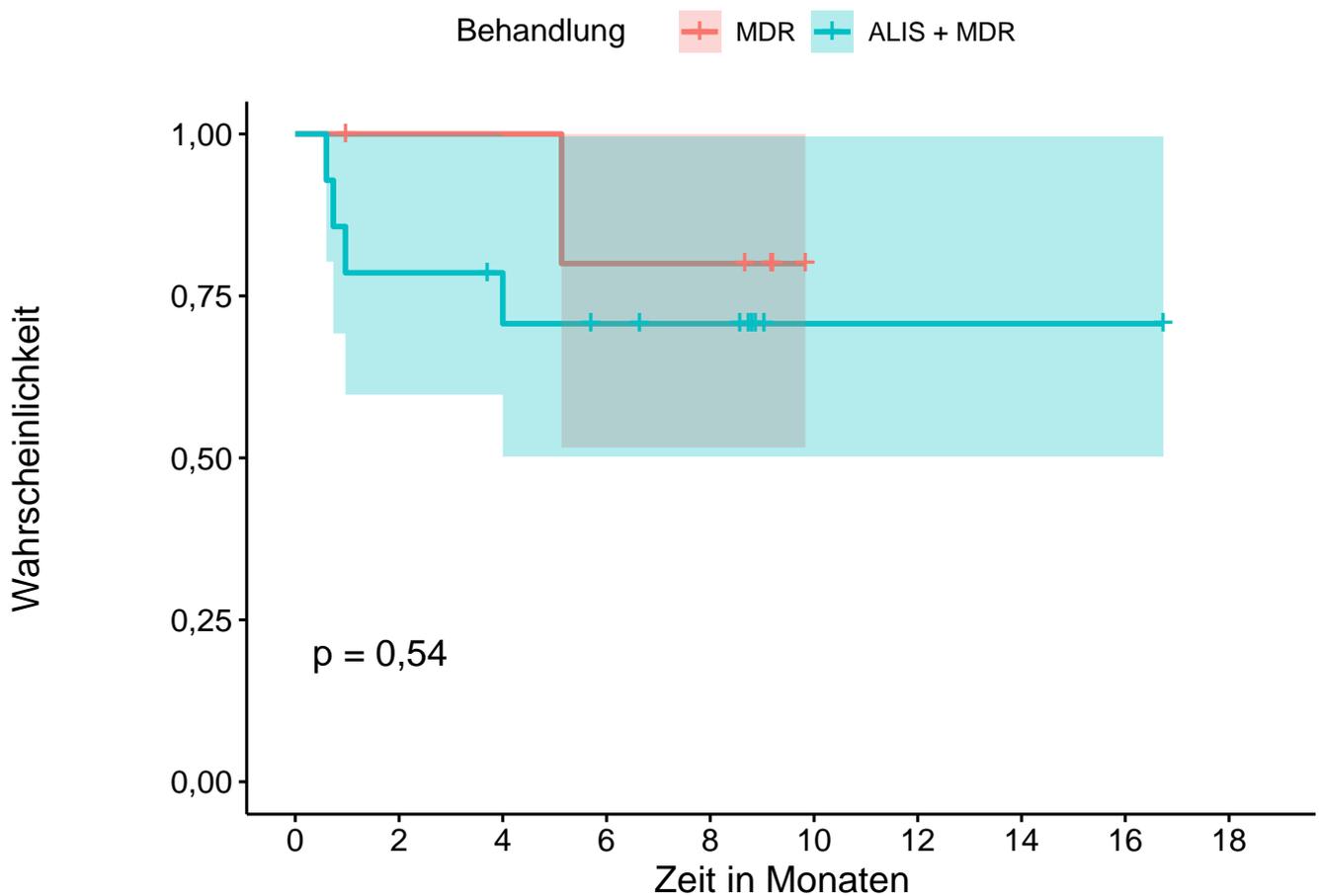
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



#### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	68	50	44	36	30	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	28	20	14	10	2	2	1	1	0

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_Asia (excluding Japan)



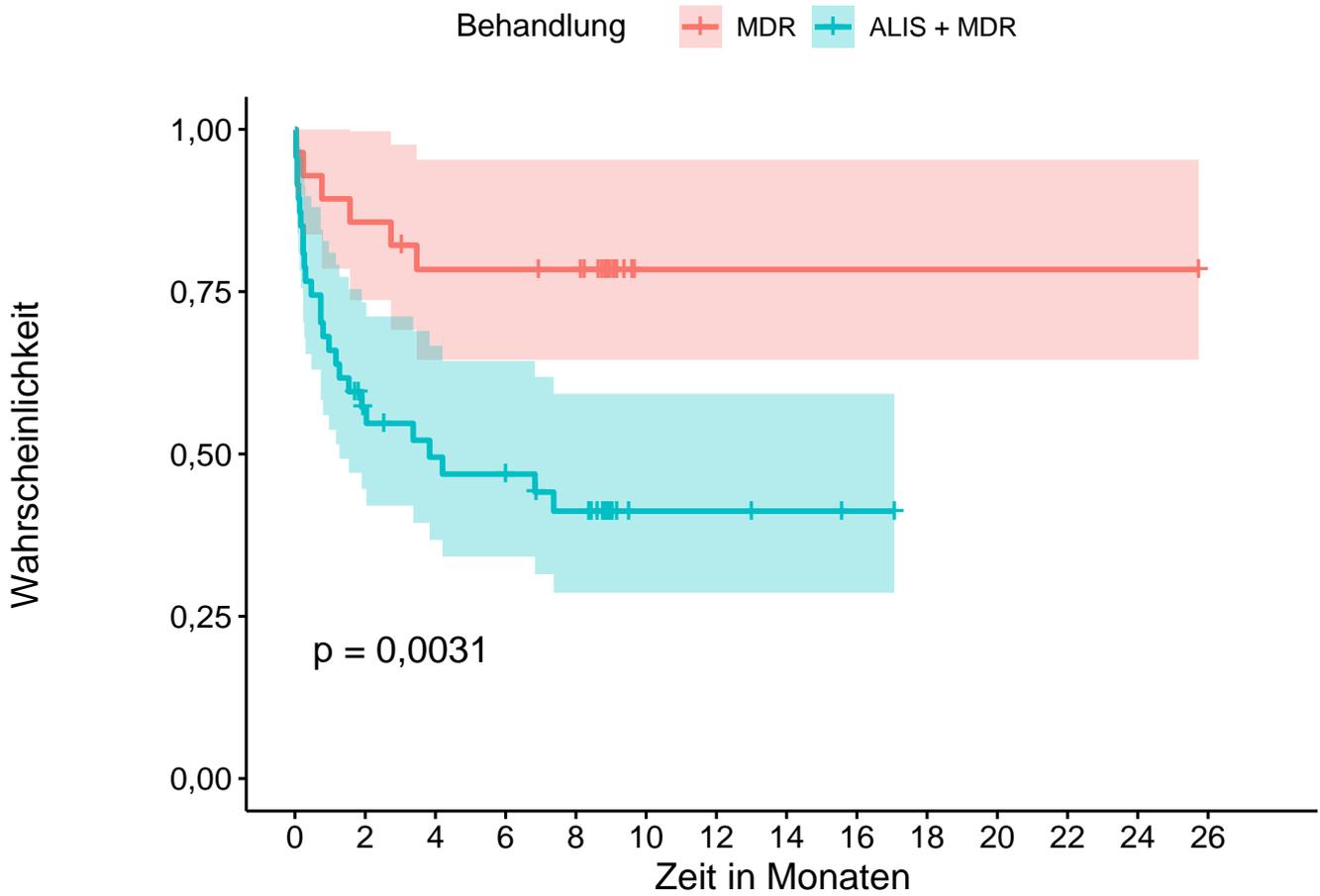
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	11	10	8	7	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_Europe



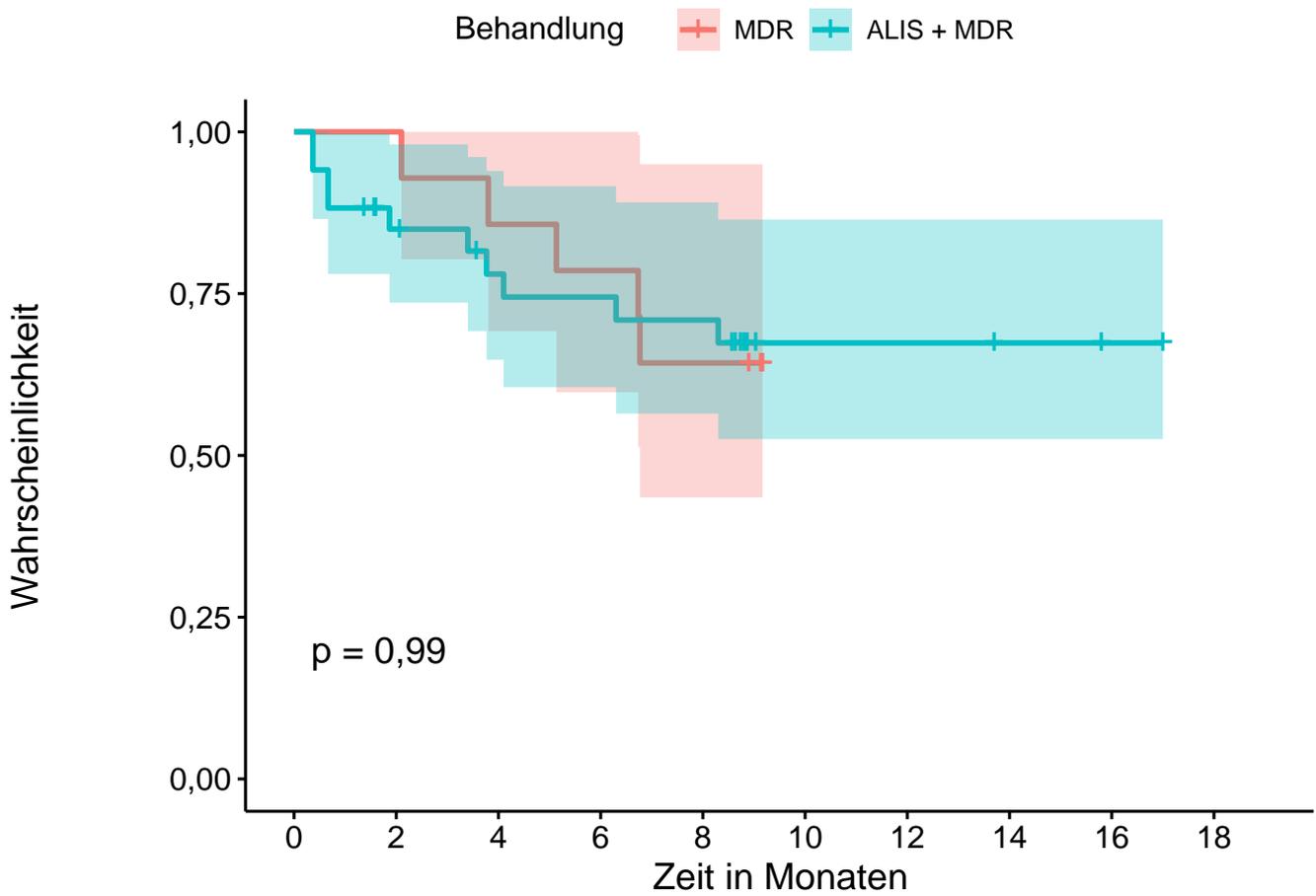
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	24	21	21	20	1	1	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	23	19	18	14	3	3	2	1	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_Japan



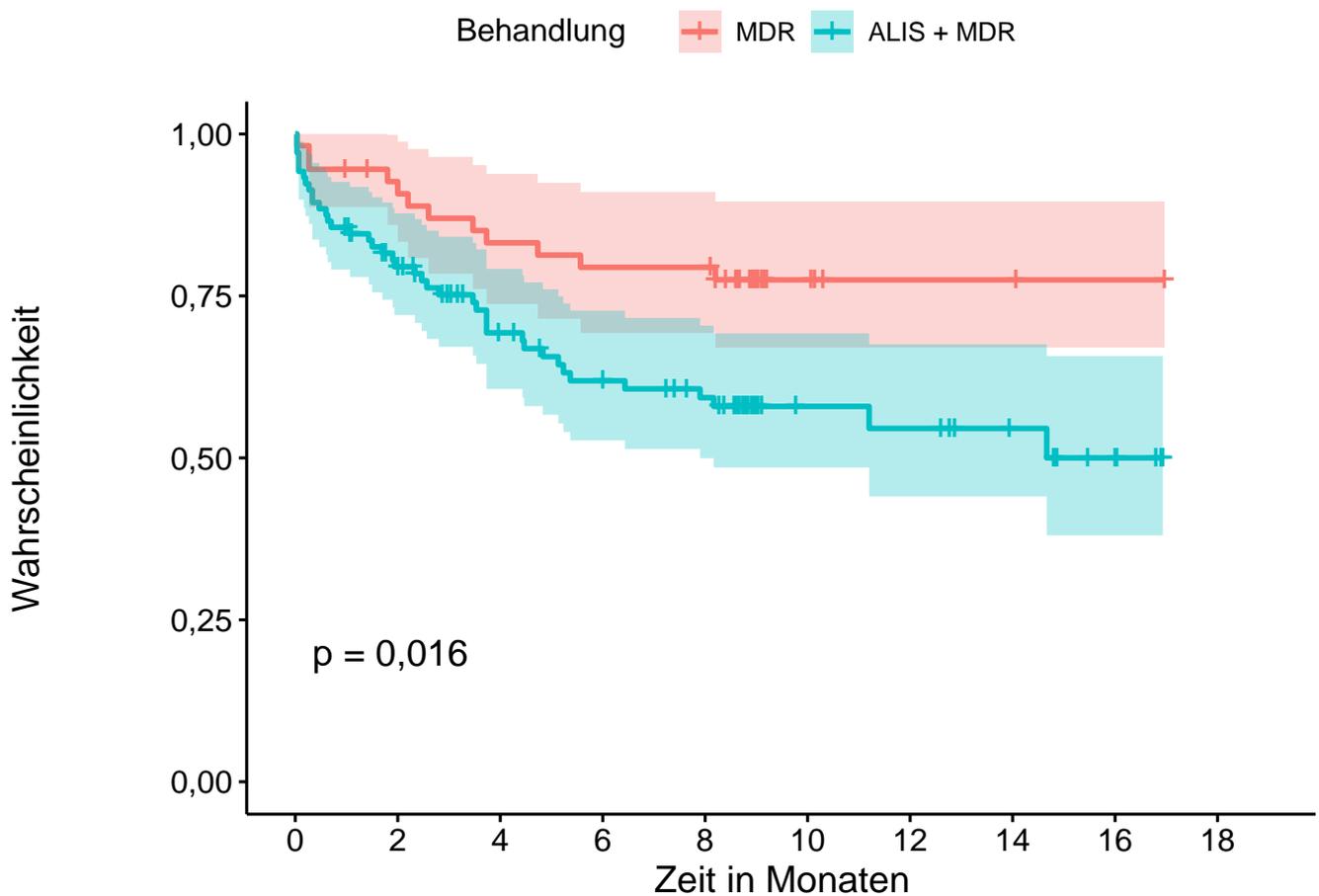
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	12	11	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	26	22	21	20	3	3	2	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_North America



Behandlung

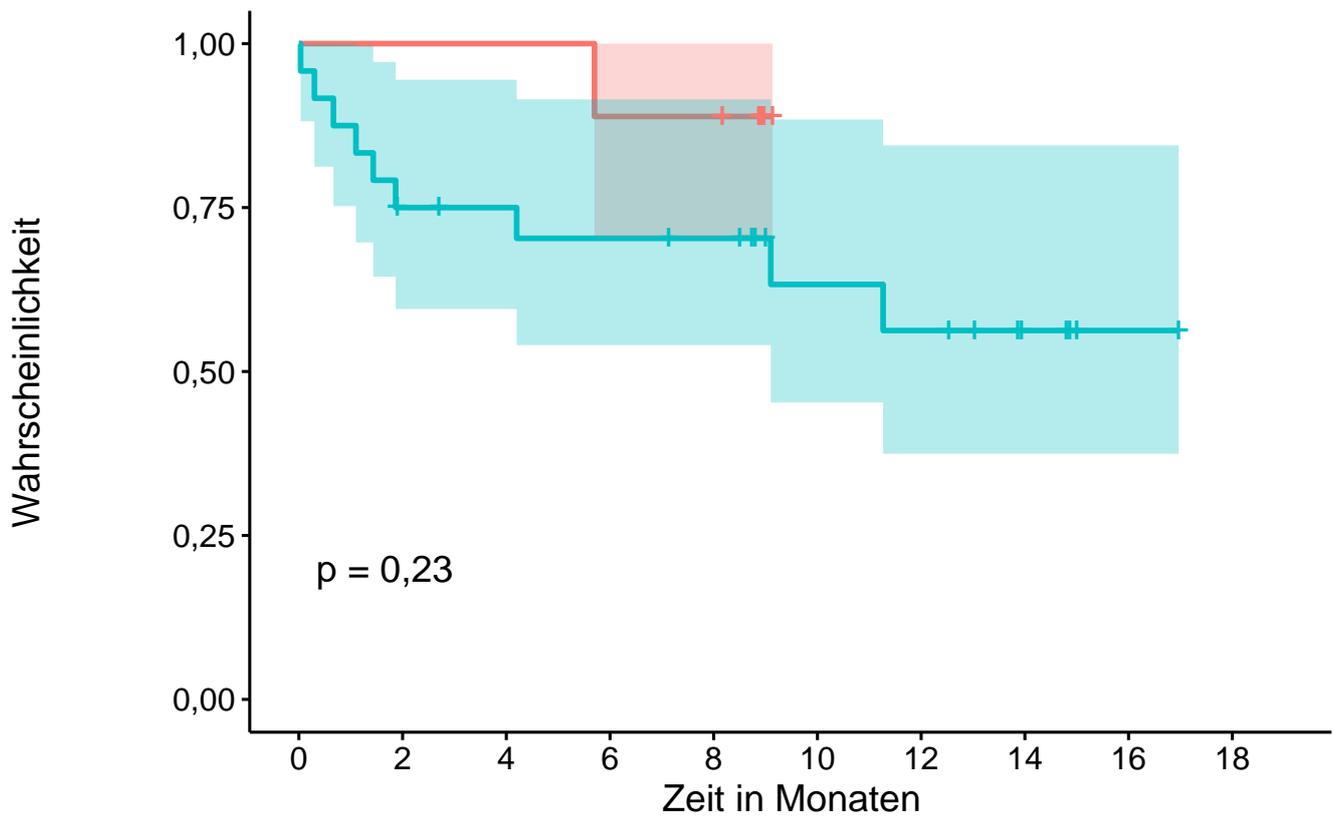
Patienten unter Risiko

MDR	55	49	44	42	42	5	2	2	1	0
ALIS + MDR	104	77	58	50	44	17	16	12	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_Oceana

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

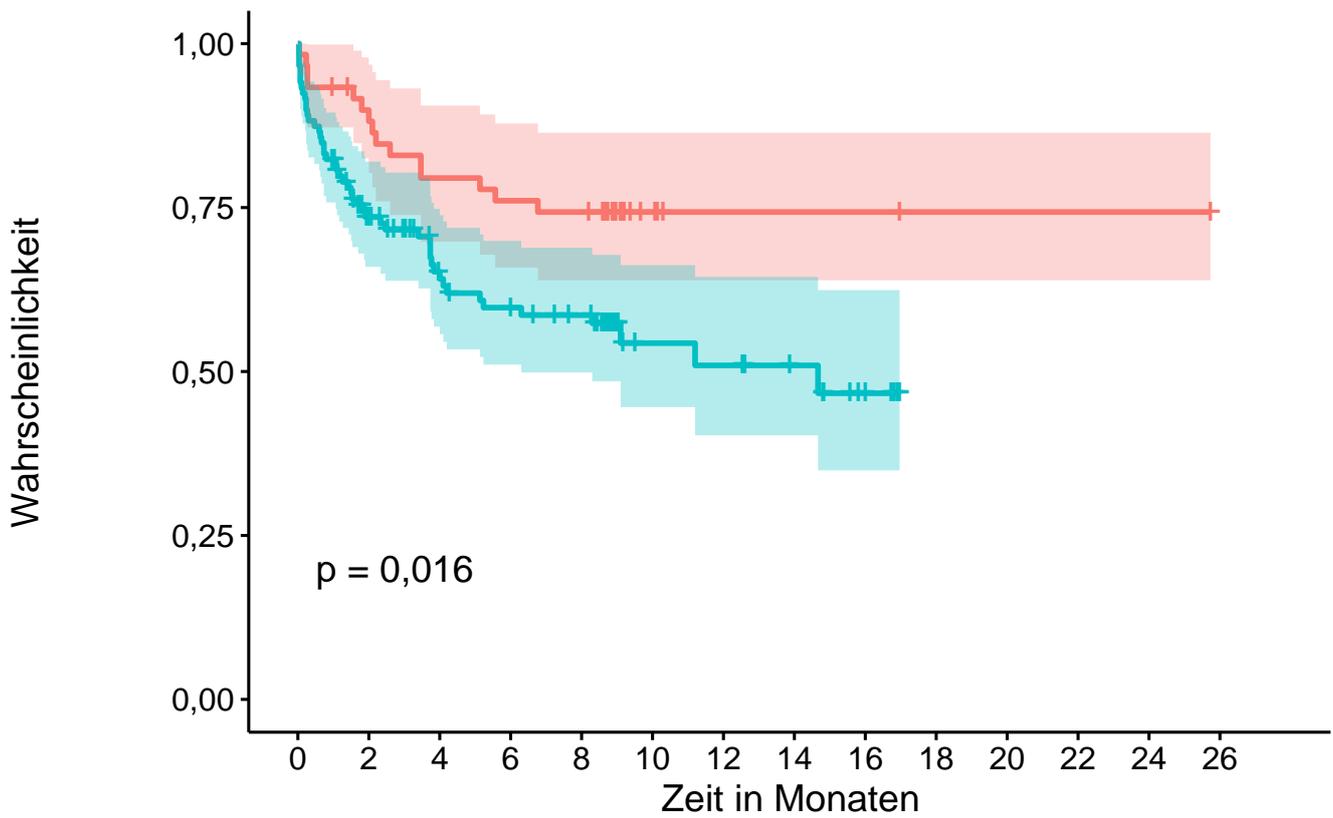


### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

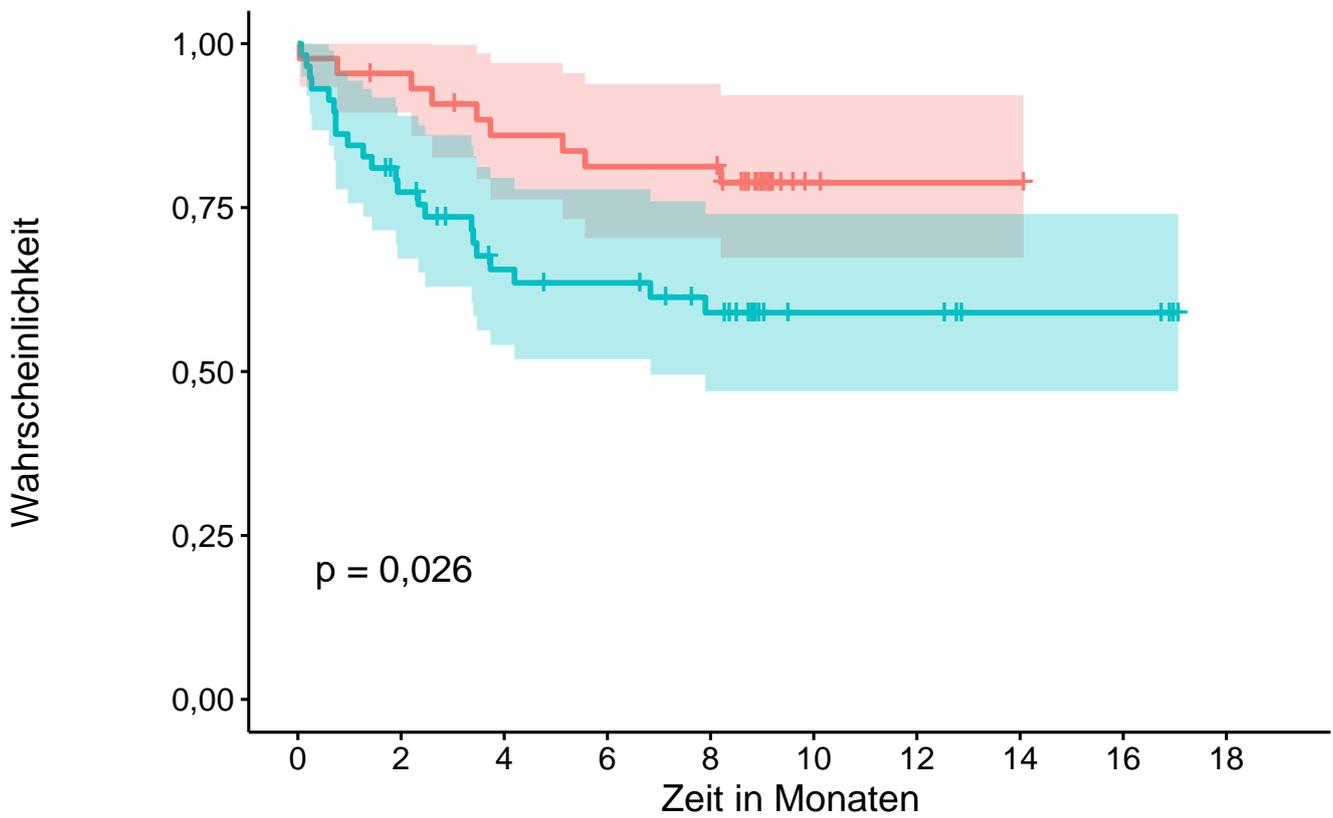


### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_M

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



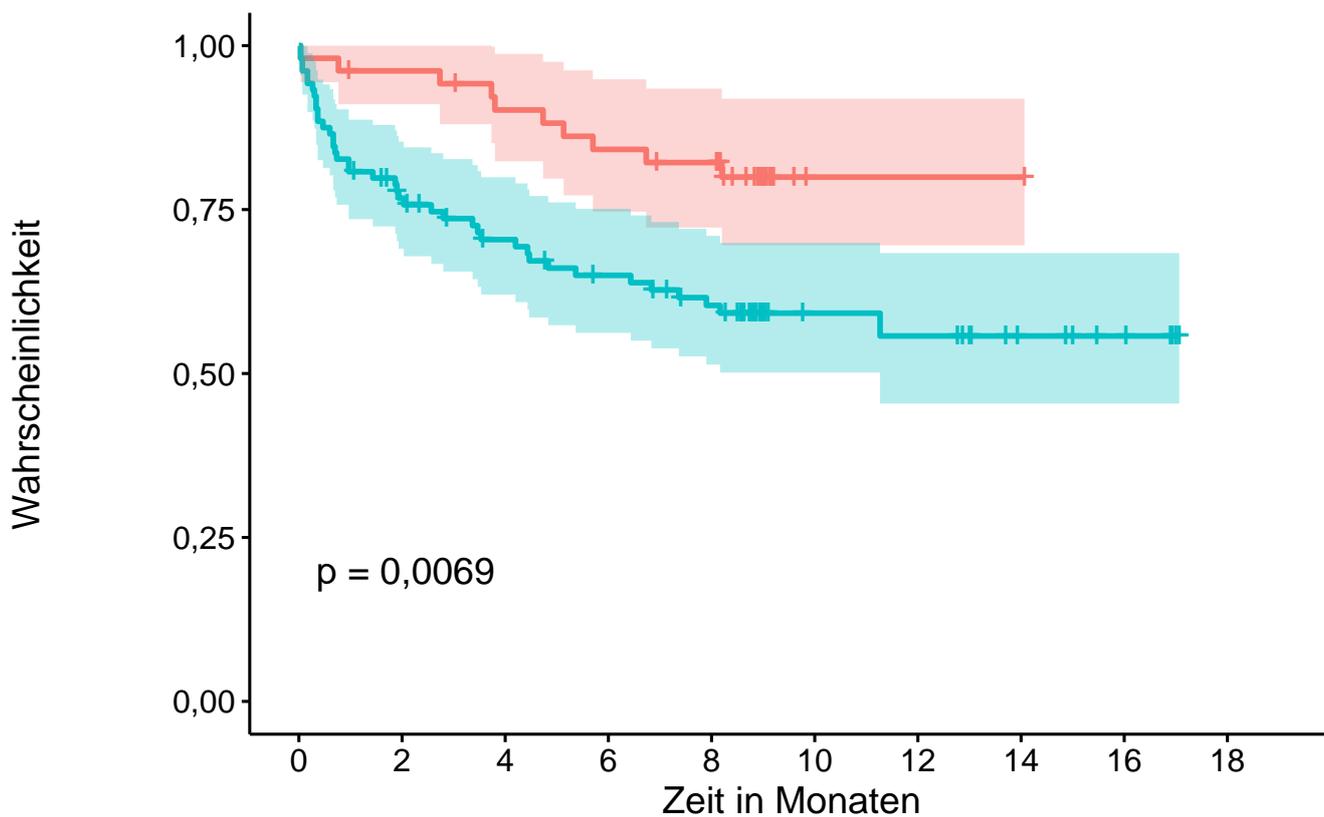
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	41	36	34	34	2	1	1	0	0
ALIS + MDR	58	42	32	30	25	7	7	4	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



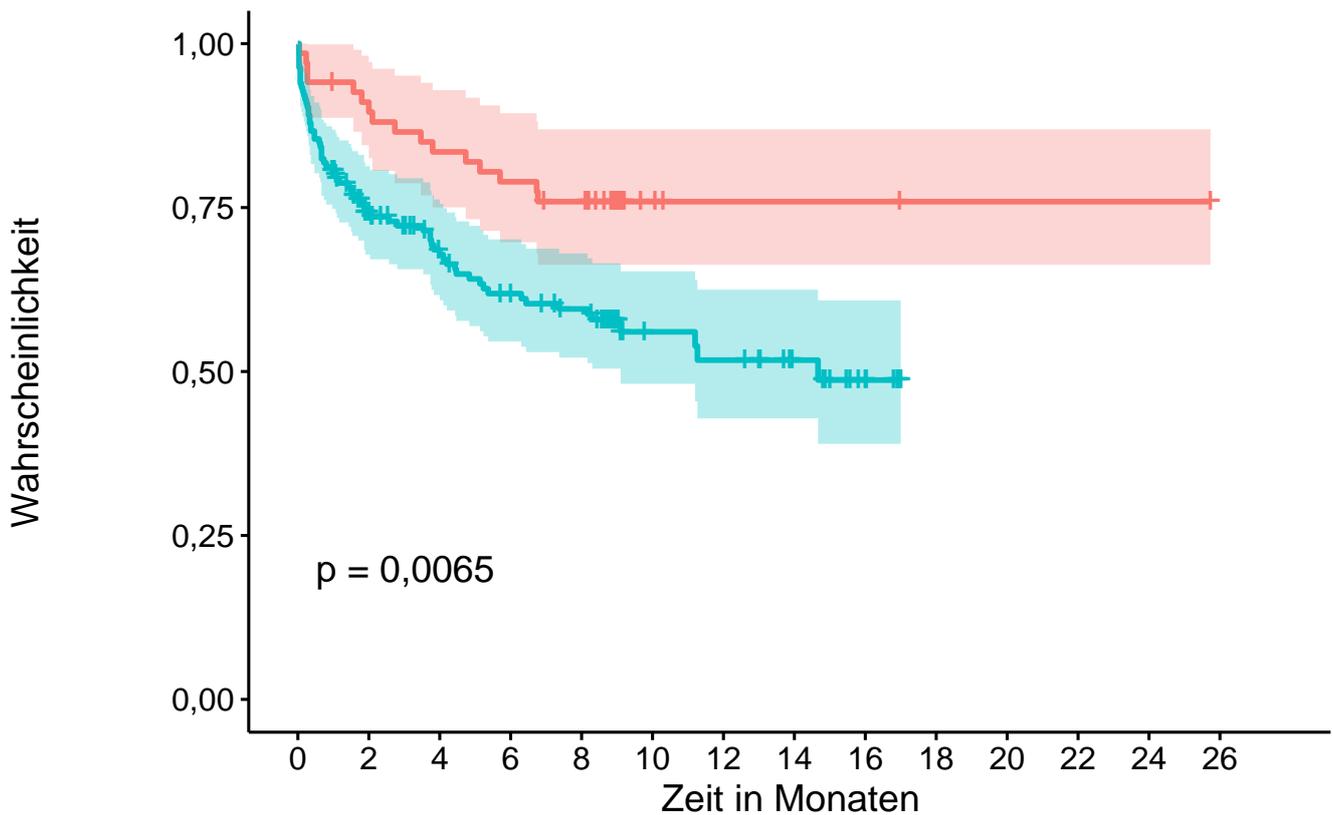
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	49	45	42	40	1	1	1	0	0
ALIS + MDR	104	75	65	58	51	17	16	9	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Gastrointestinal disorders\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



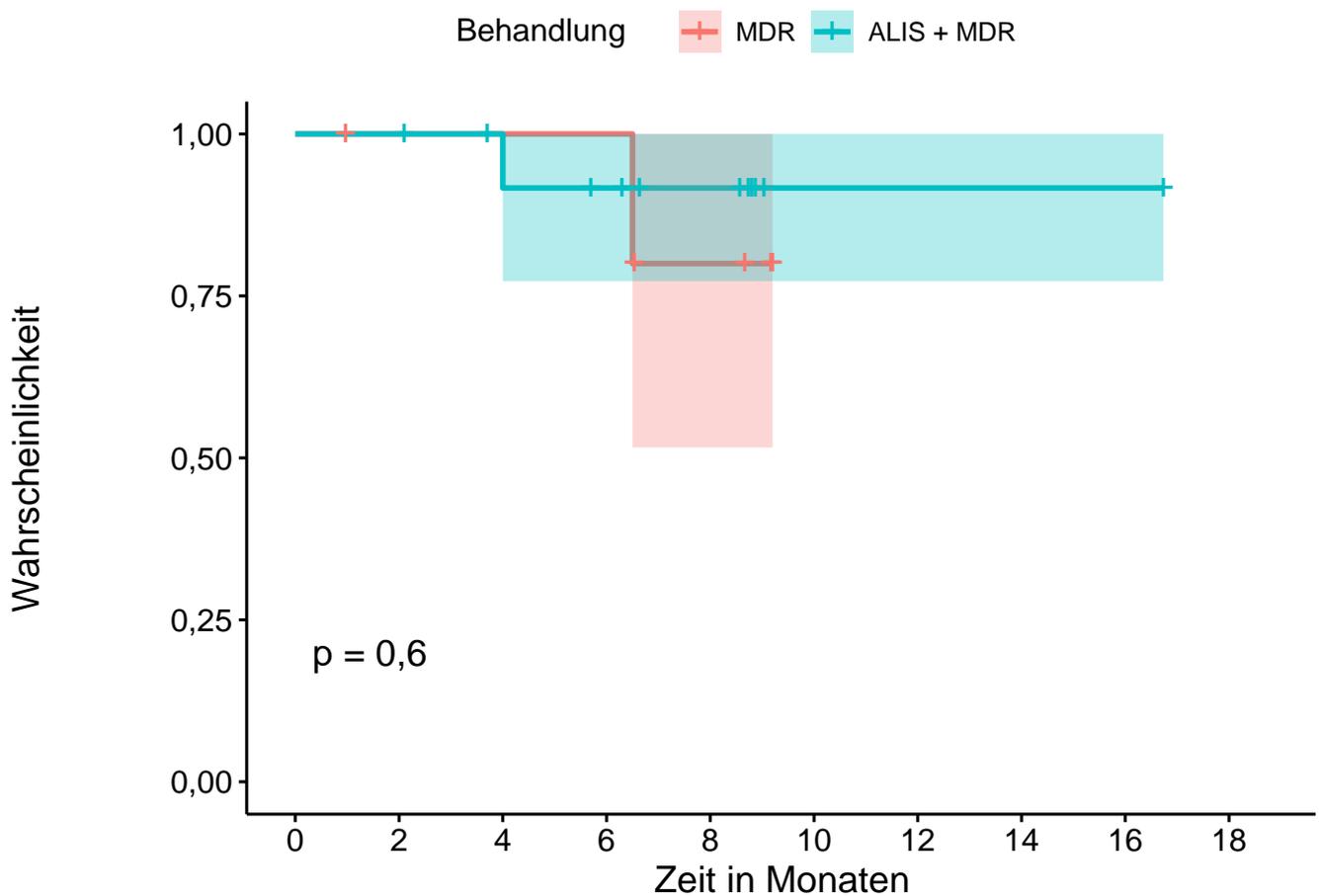
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	60	55	52	49	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	112	93	82	74	26	24	17	6	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_Asia (excluding Japan)



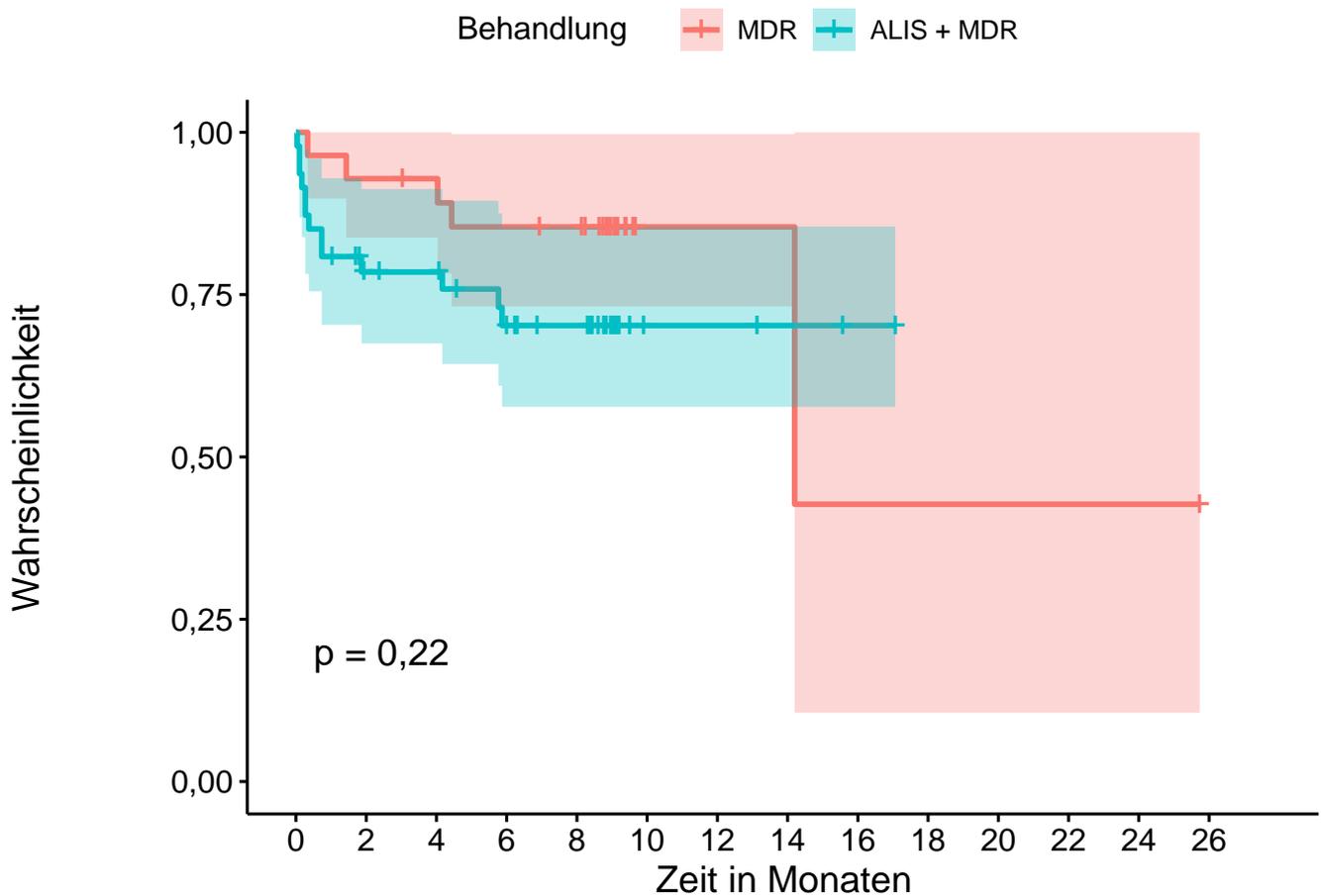
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	3	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_Europe

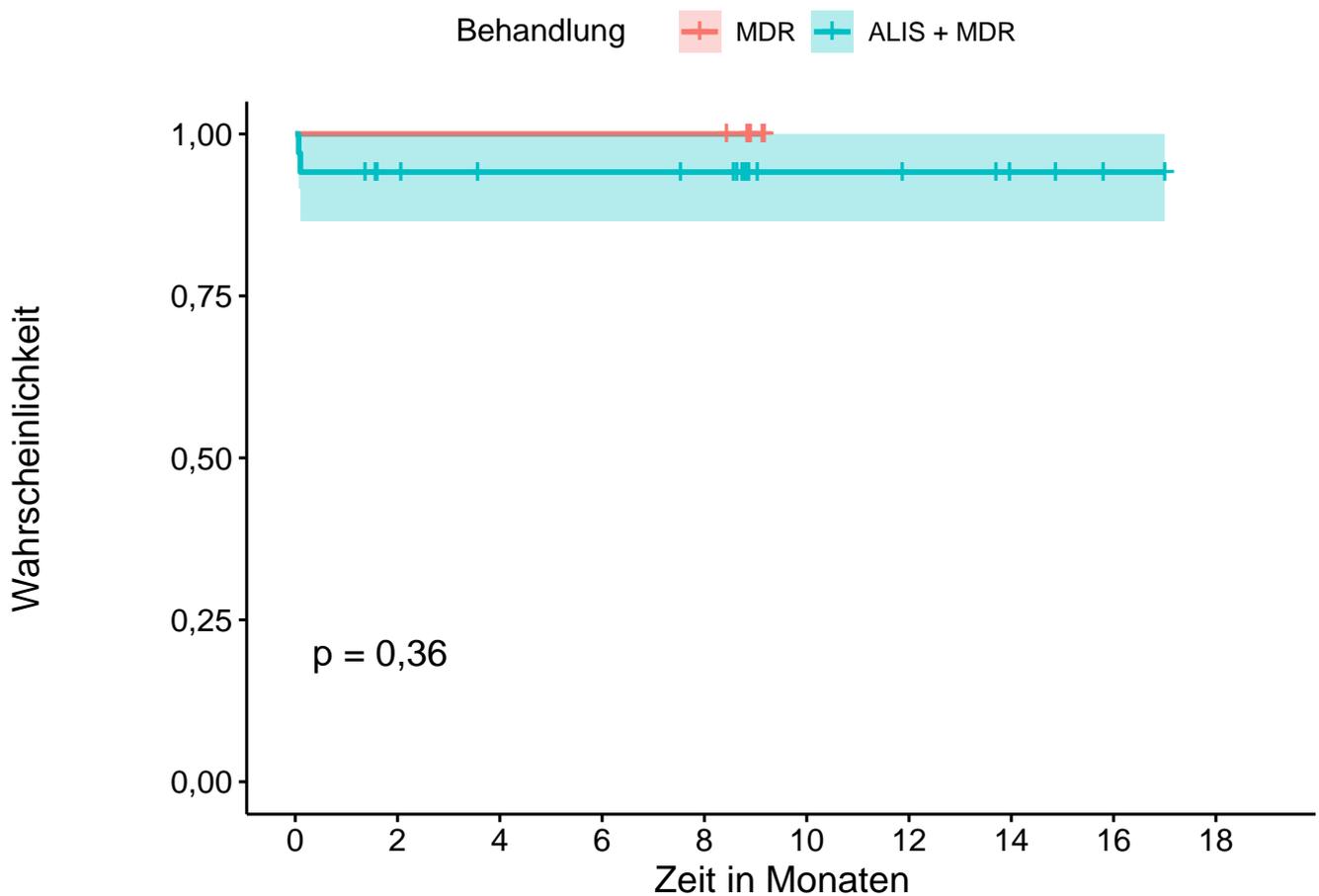


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	26	25	23	22	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	32	31	25	21	3	3	2	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Nervous system disorders\_Japan



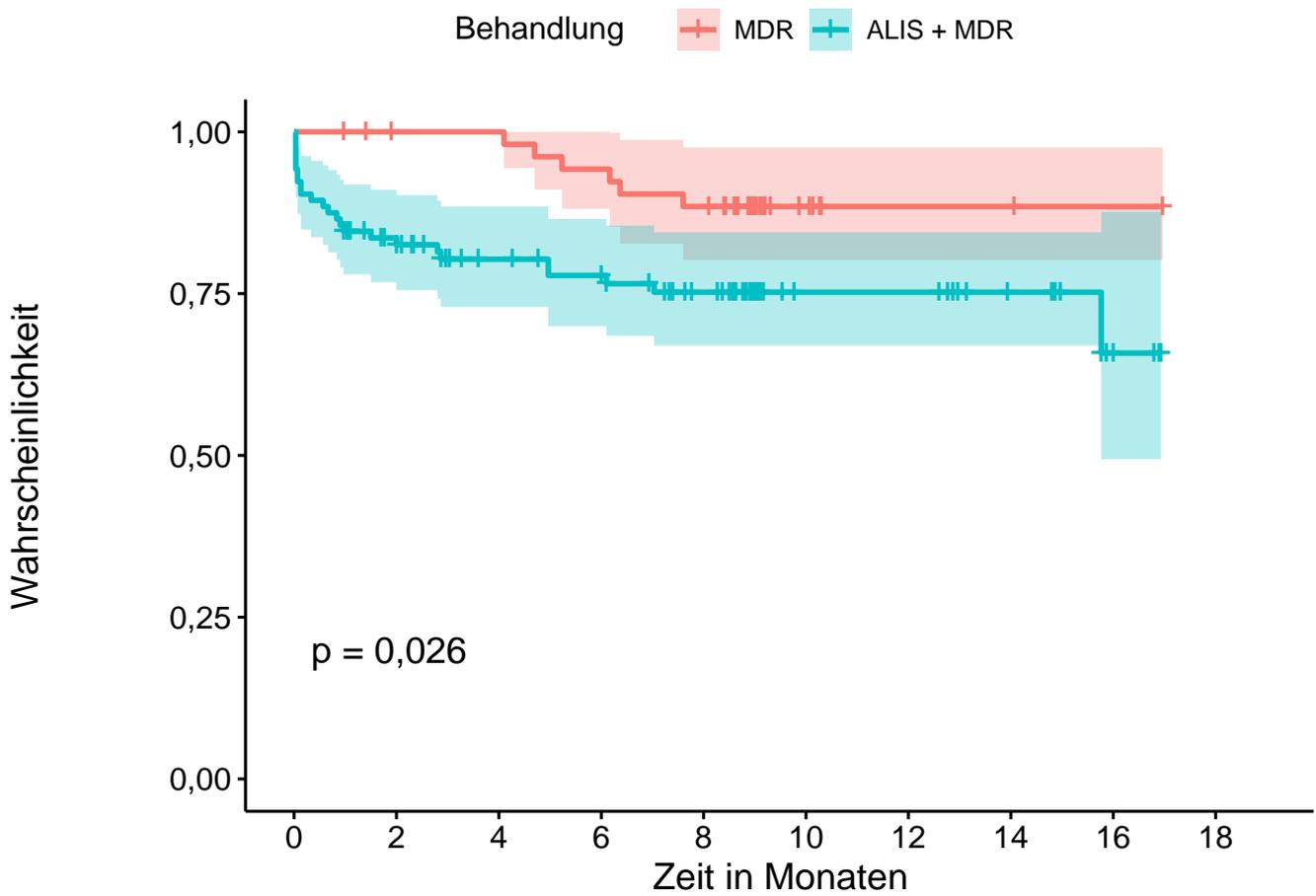
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	29	27	27	26	6	5	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_North America



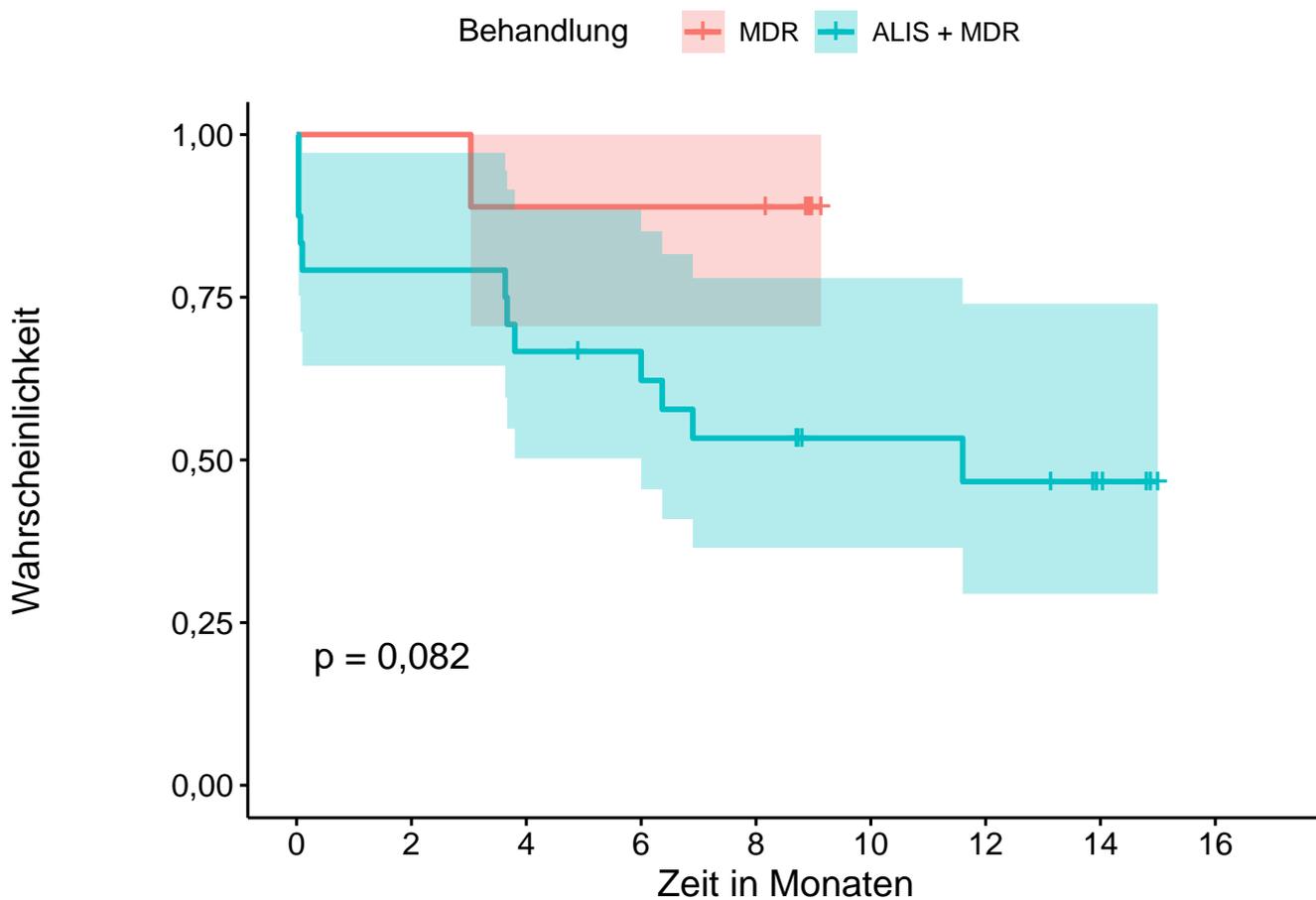
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	49	46	6	2	2	1	0
ALIS + MDR	104	80	66	62	52	20	20	14	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_Oceana



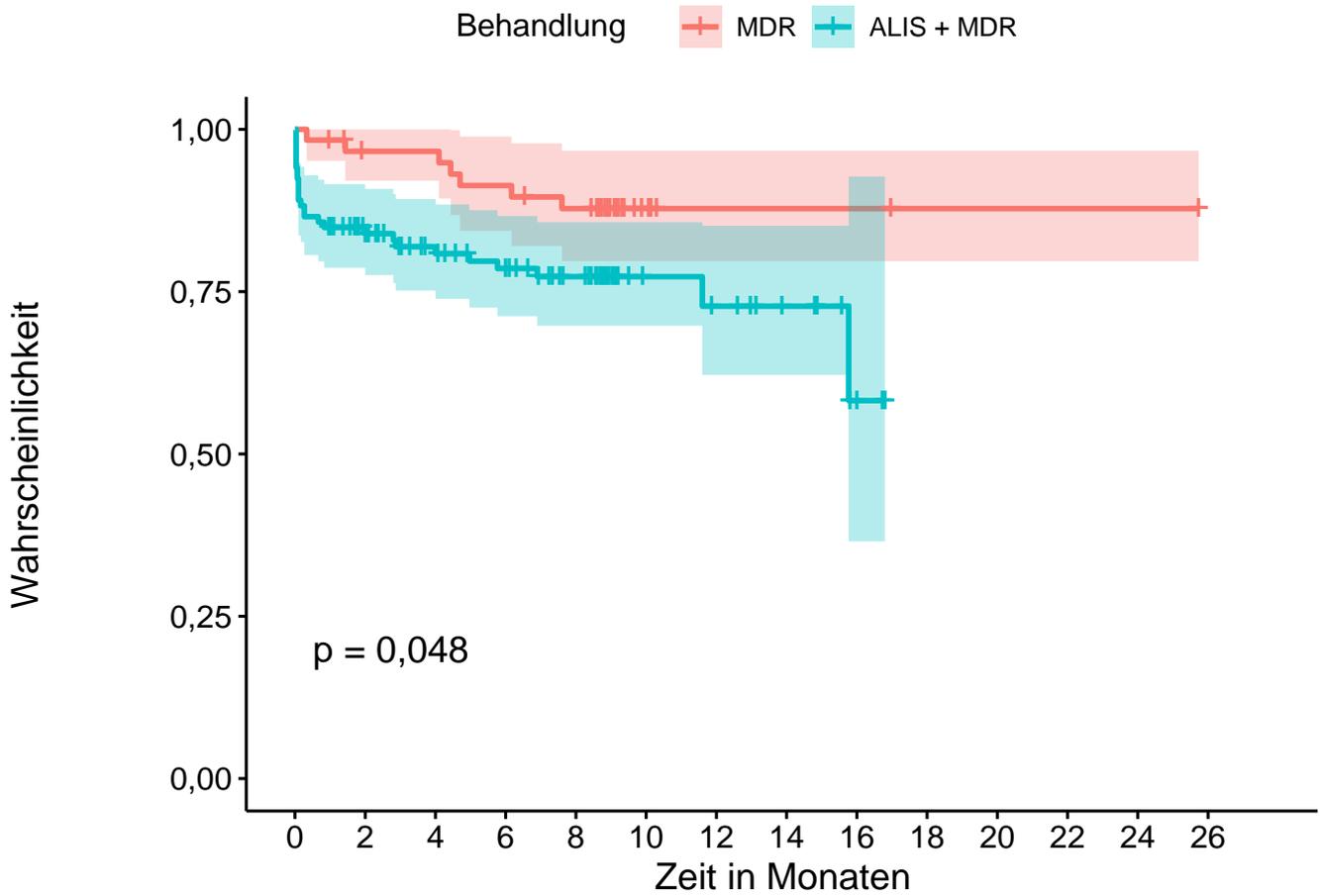
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	8	8	8	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	19	16	15	12	8	7	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_ABV

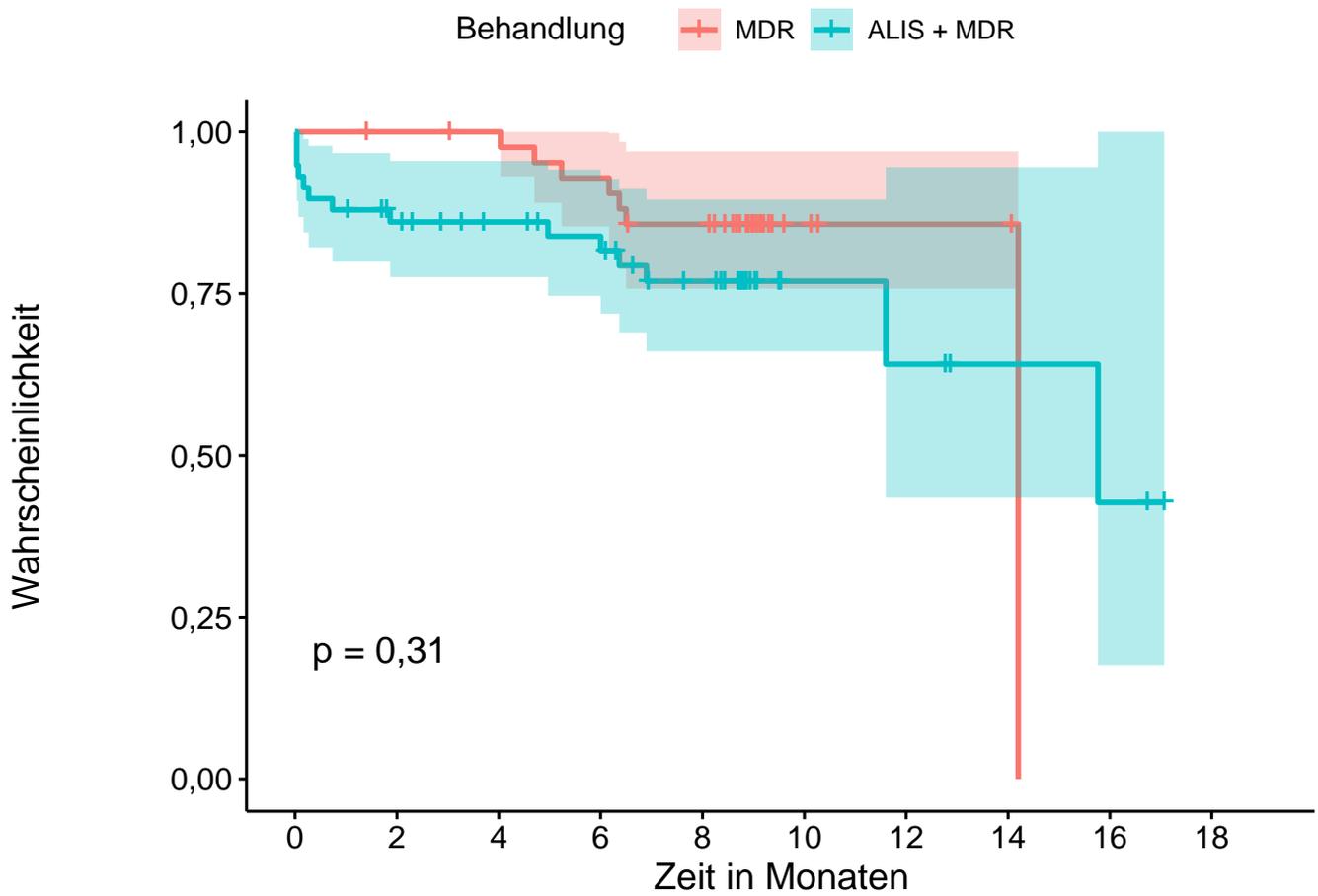


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	55	52	49	5	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	90	76	69	57	17	15	11	3	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Nervous system disorders\_M



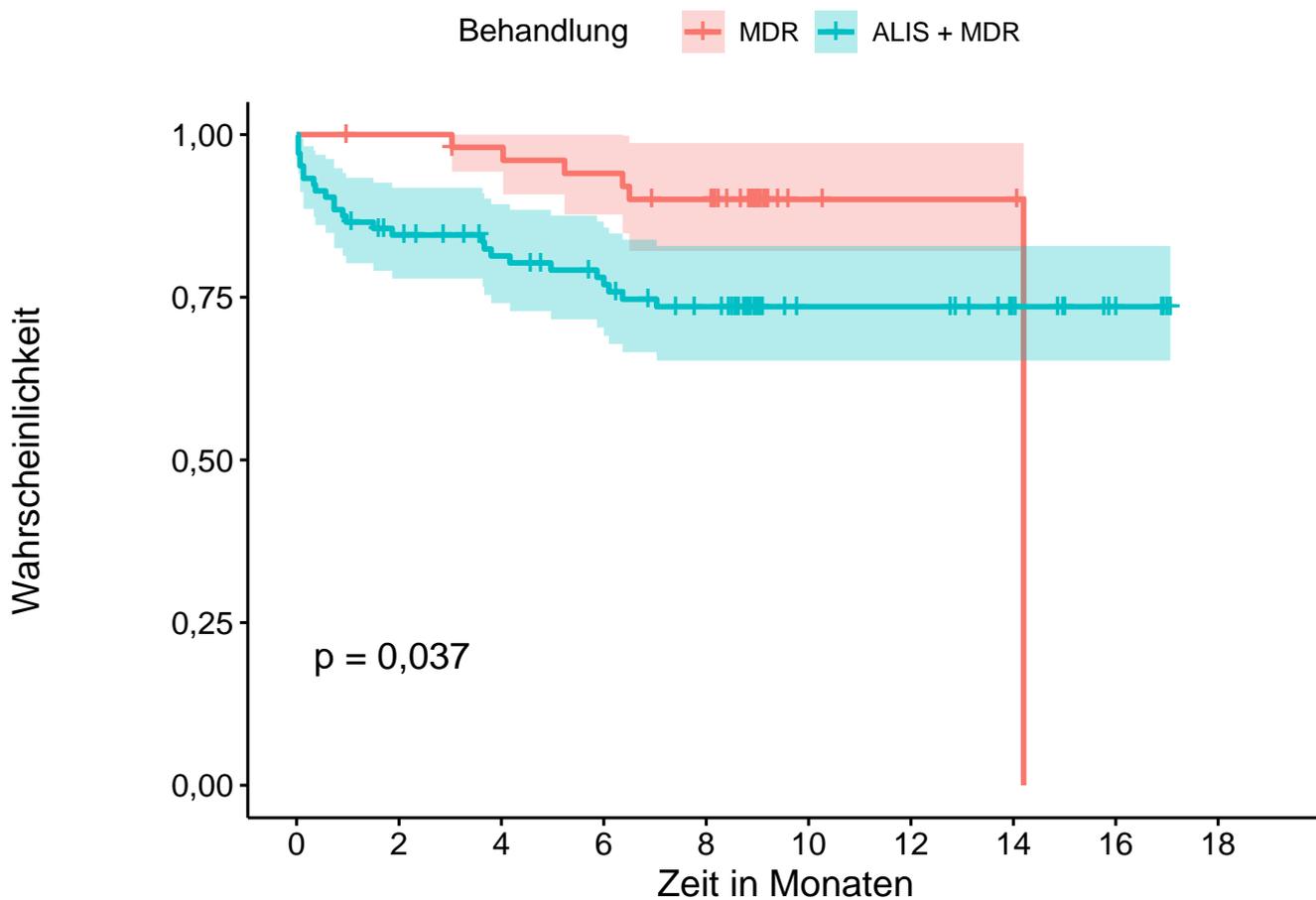
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	39	35	4	2	2	0	0
ALIS + MDR	58	46	41	38	30	6	5	3	2	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_BLW



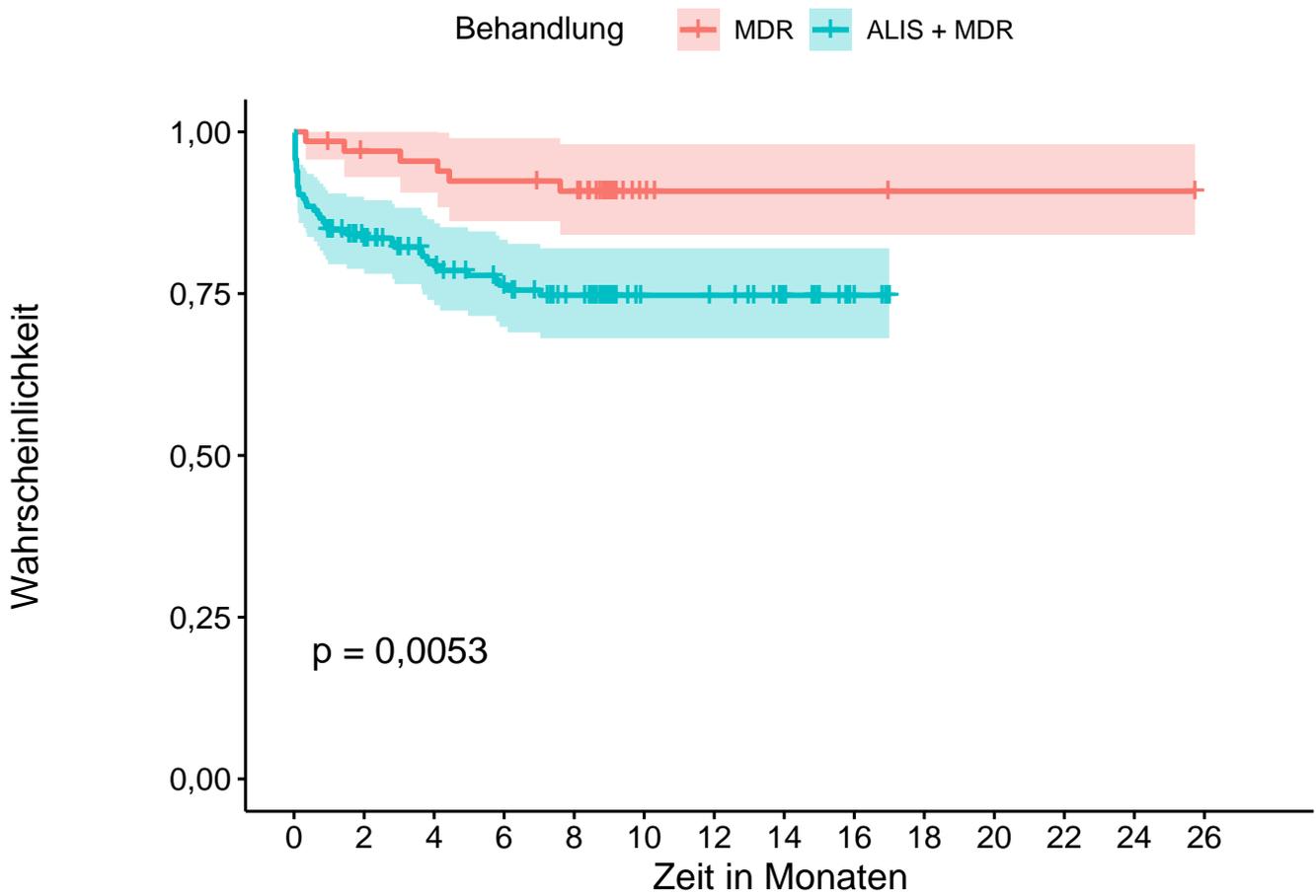
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	51	49	47	44	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	84	76	70	62	21	21	13	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nervous system disorders\_F



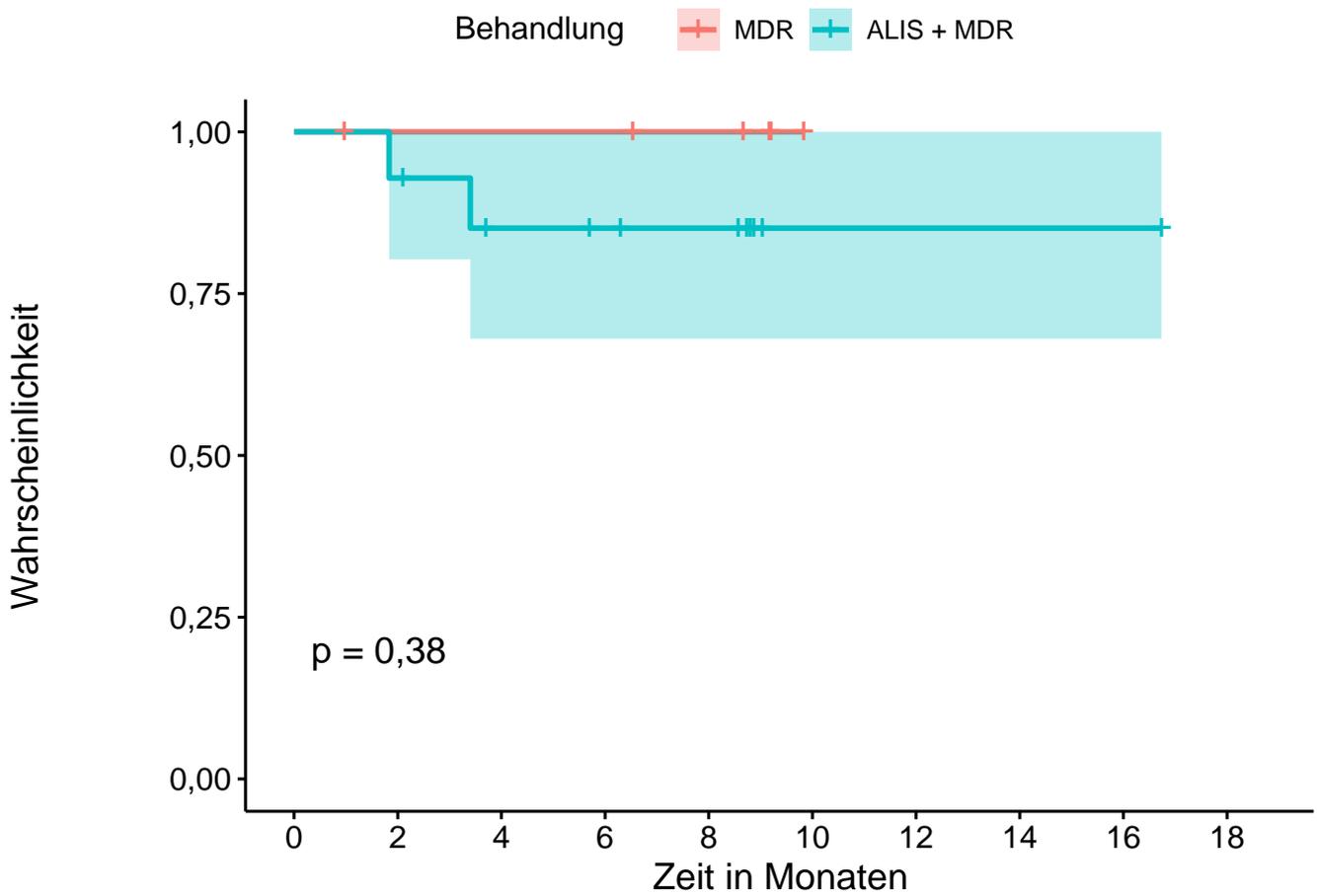
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	63	62	60	58	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	128	111	101	89	32	31	21	6	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_Asia

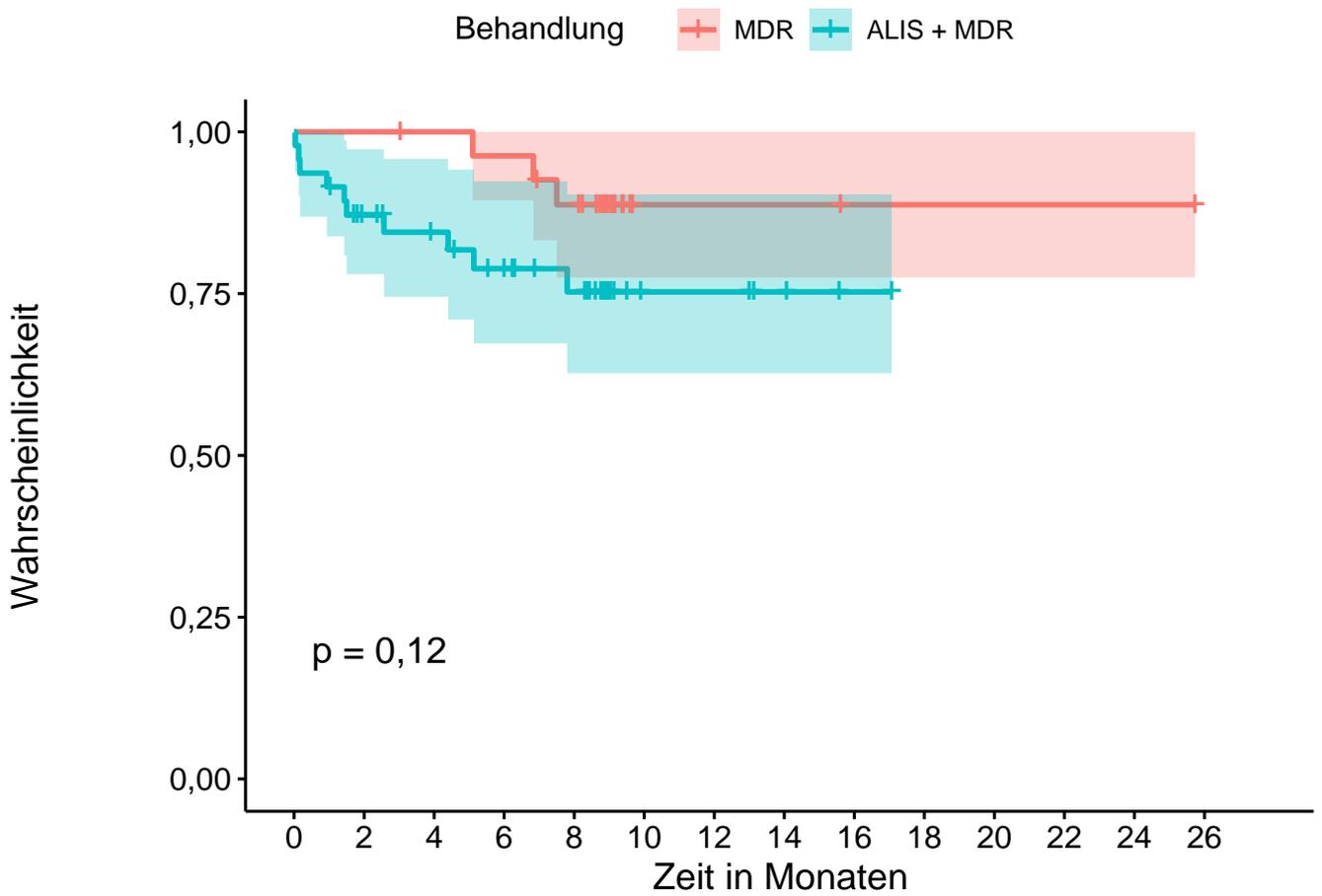


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	10	9	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_Euro

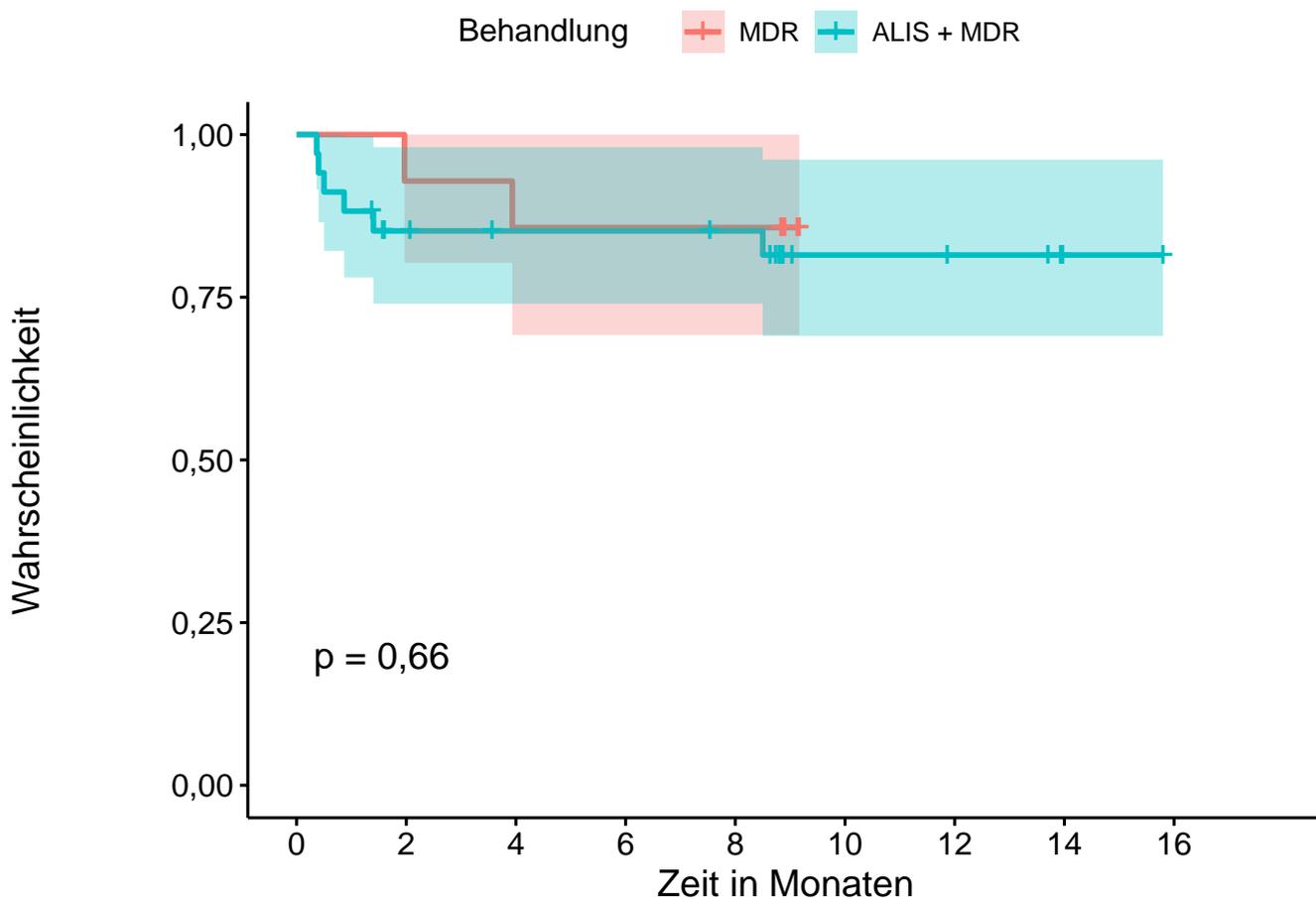


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	26	23	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	36	31	26	21	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_Japa



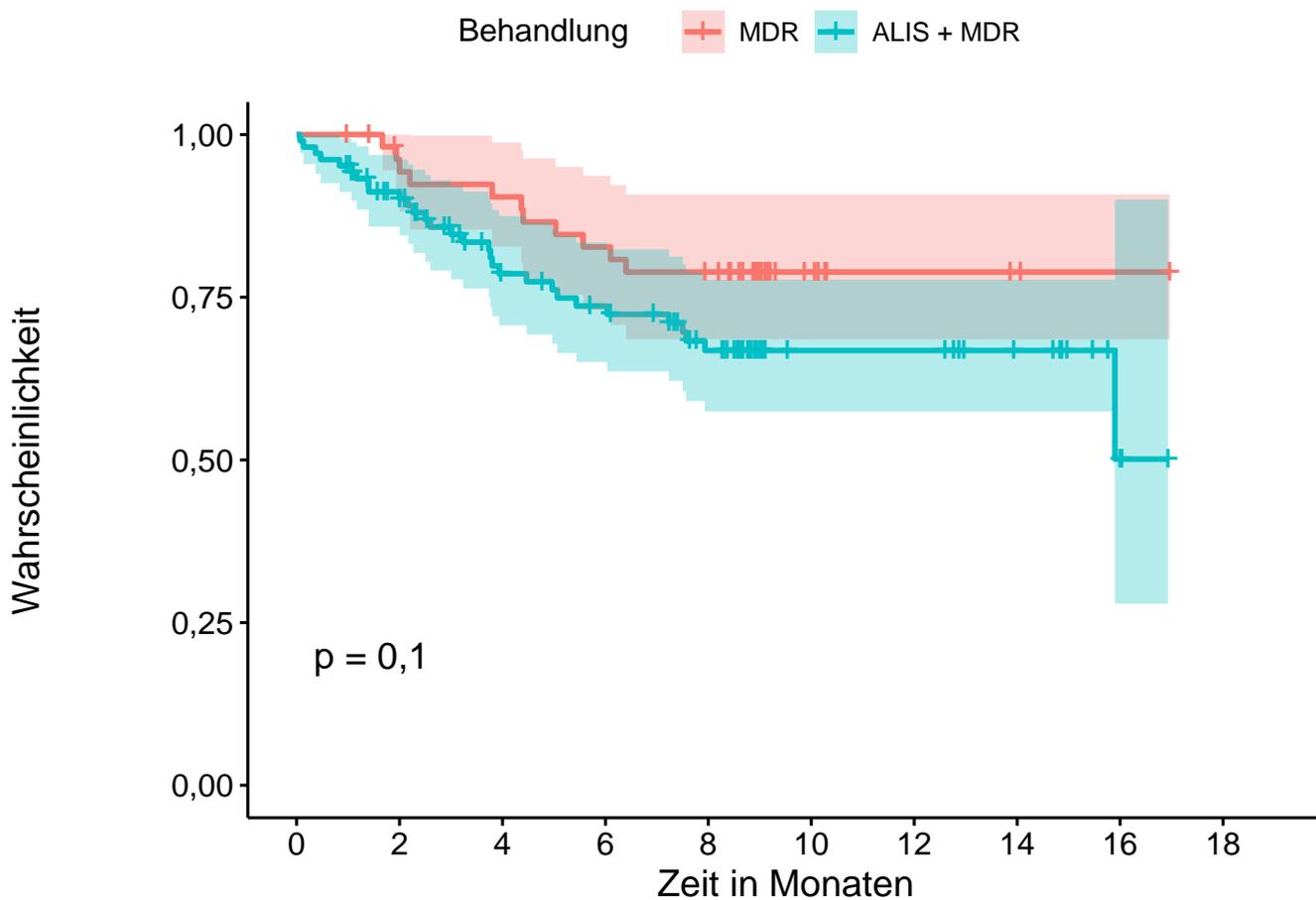
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	13	12	12	12	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	26	24	24	23	5	4	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_North



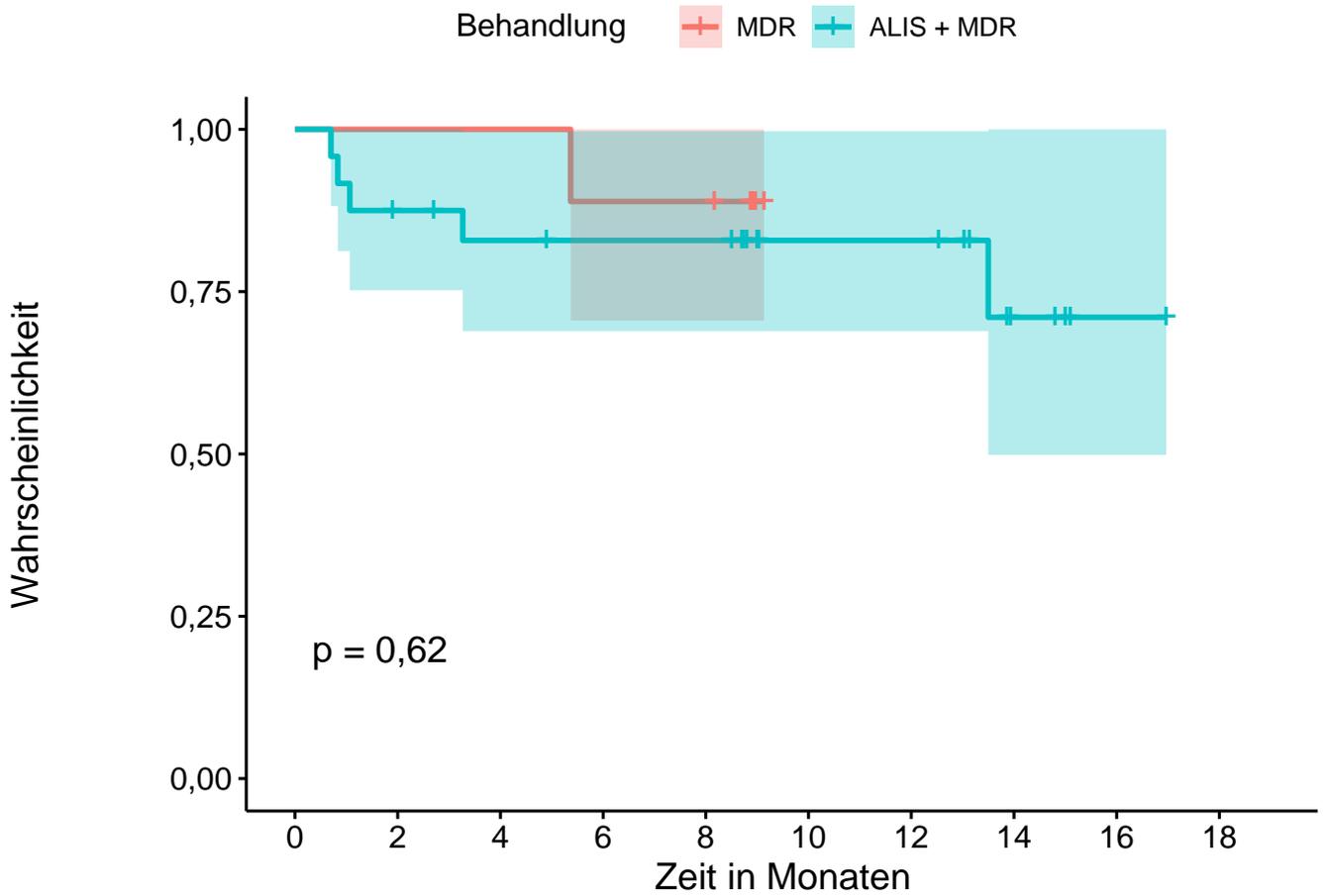
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	50	47	43	40	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	87	64	58	46	15	15	10	3	0

Zeit in Monaten

Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_Ocea



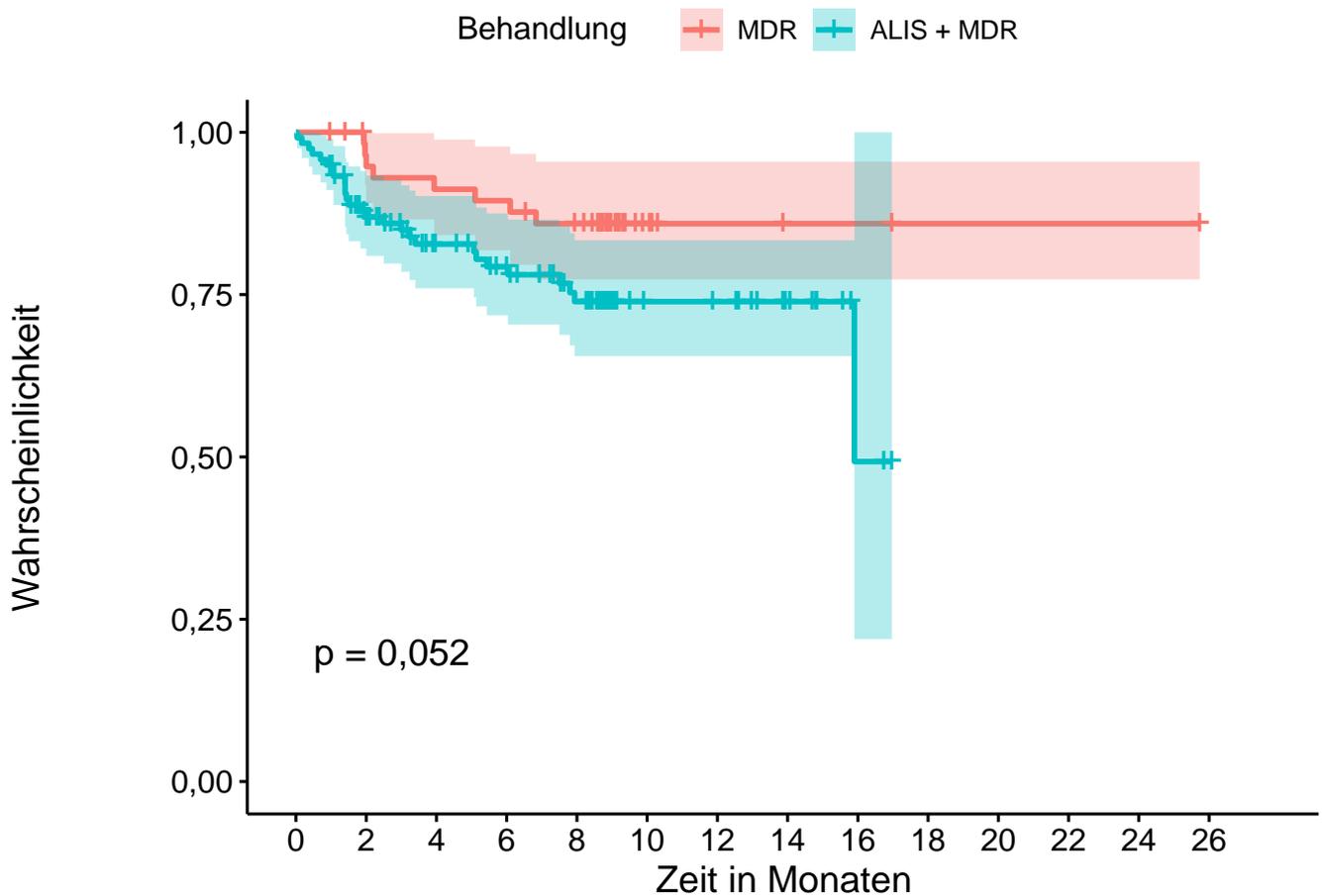
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	20	18	17	17	10	10	4	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_ABV



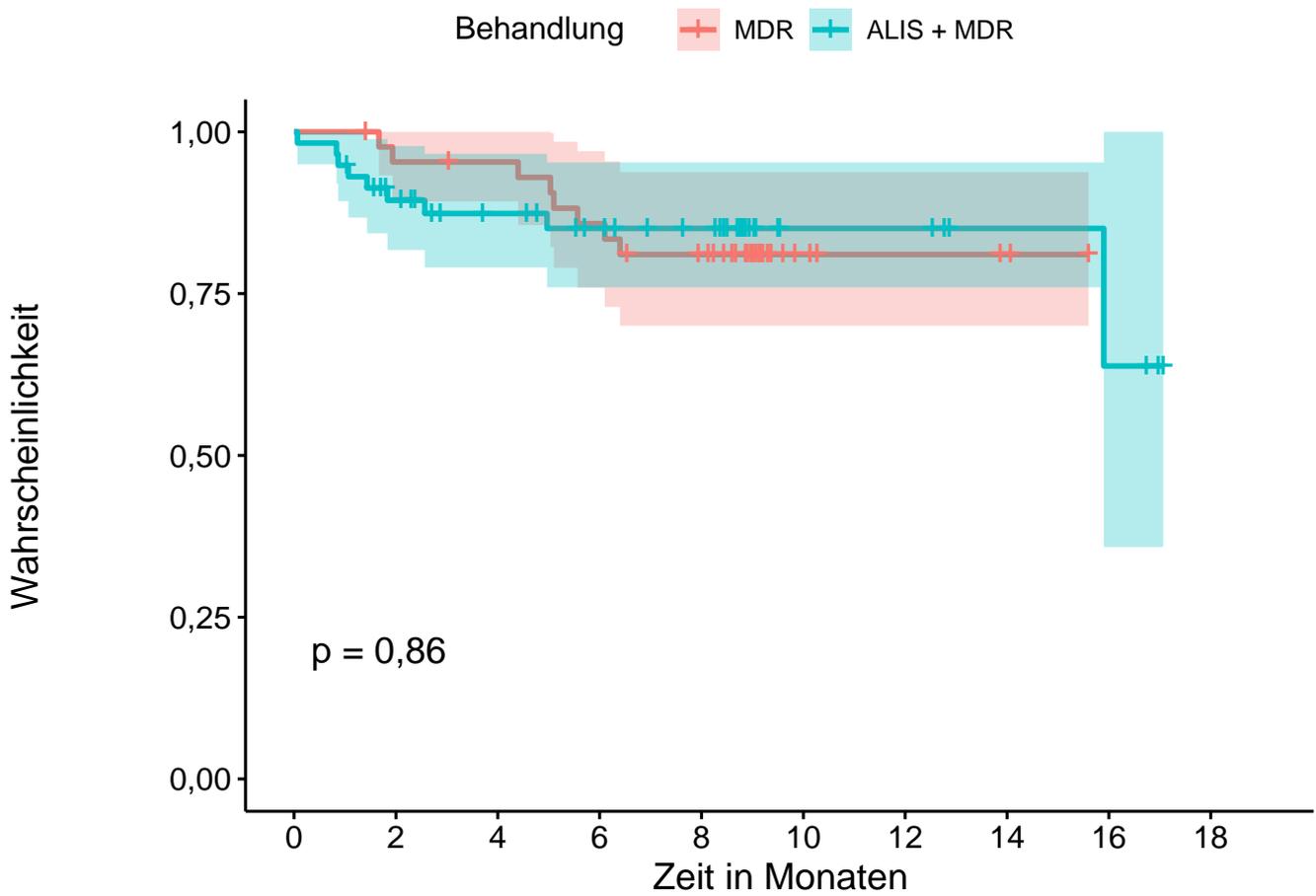
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	52	51	47	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	94	73	66	53	16	15	9	2	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_M



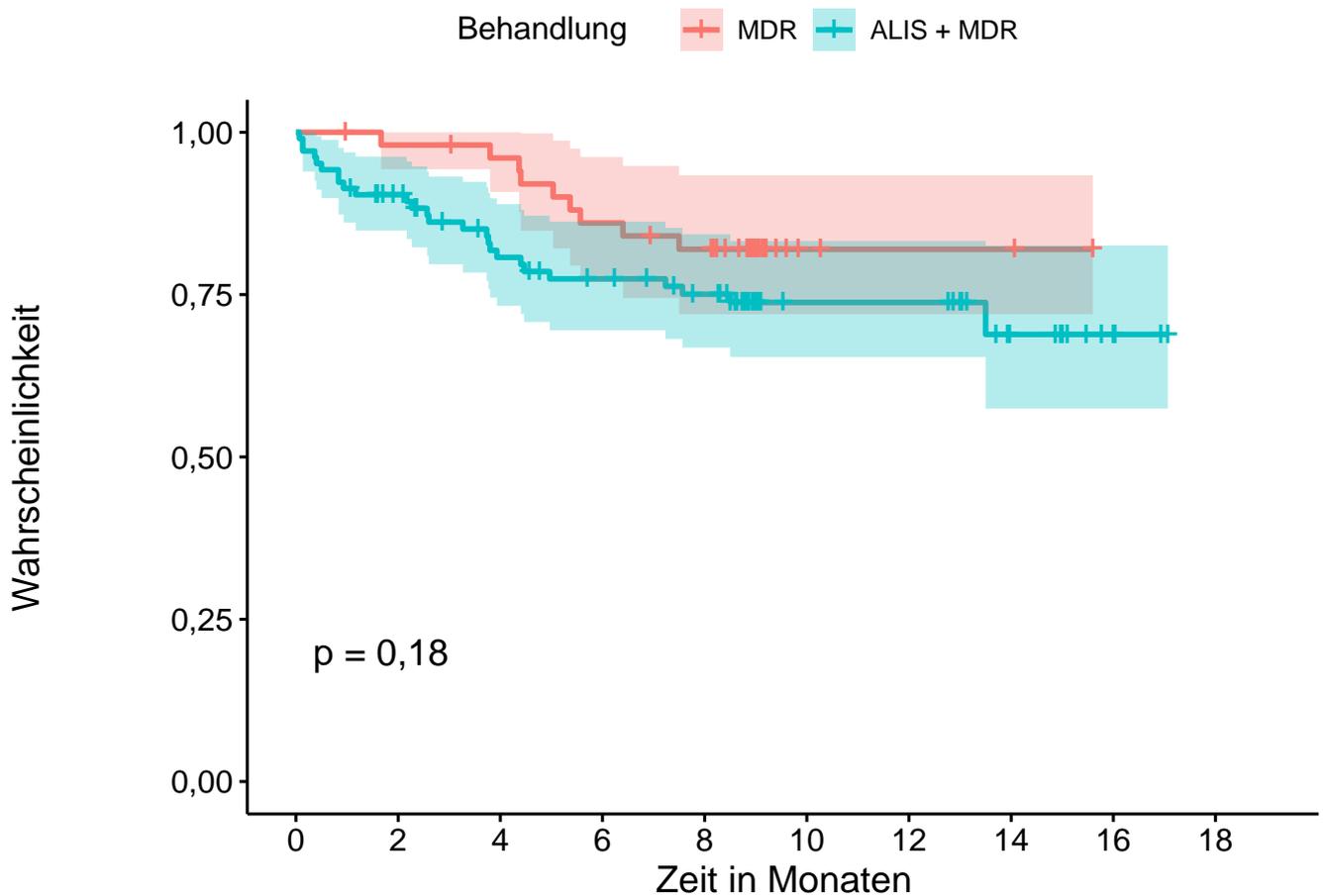
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	41	40	36	32	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	47	40	35	31	7	7	4	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_BLW



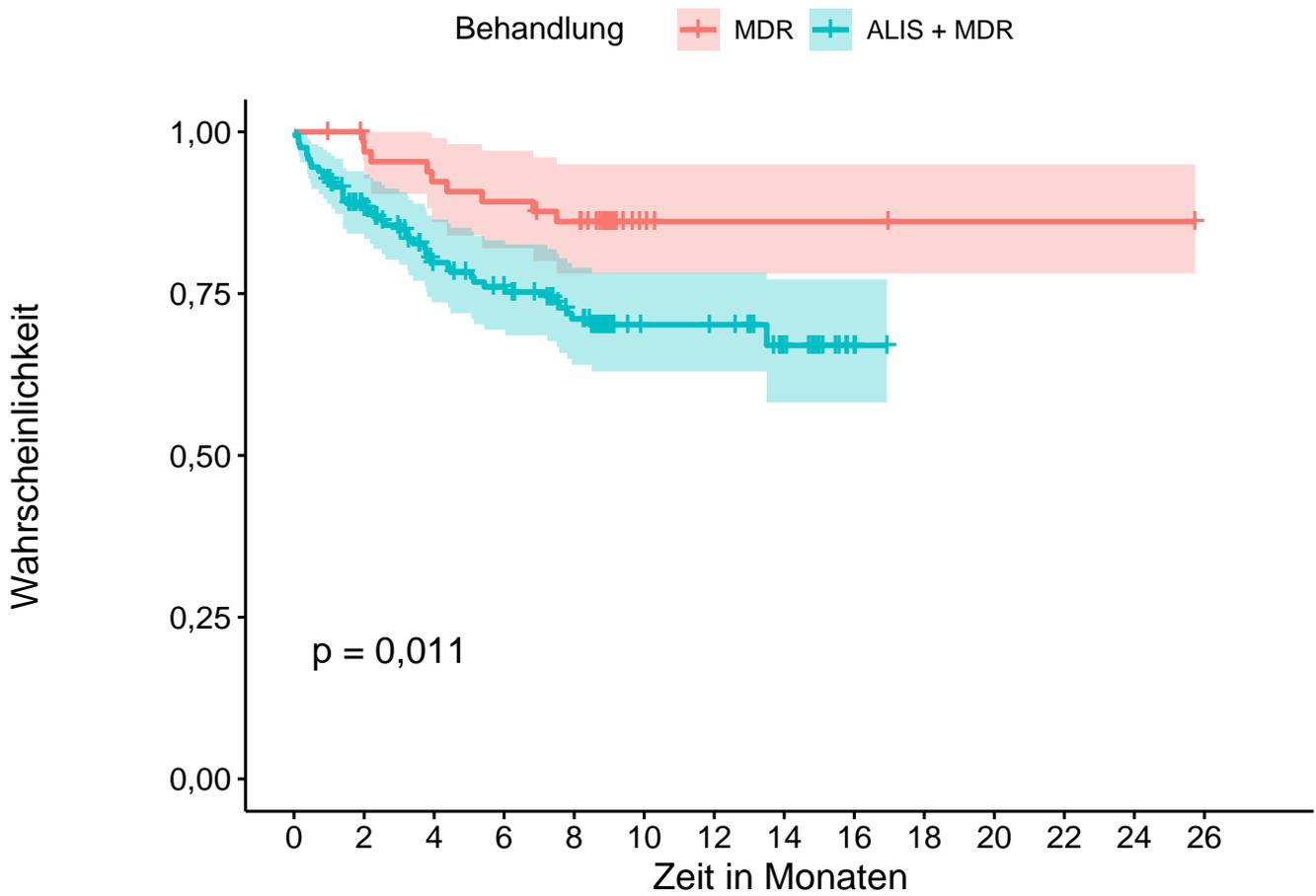
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	50	48	43	40	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	88	74	68	62	20	20	10	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Musculoskeletal and connective tissue disorders\_F



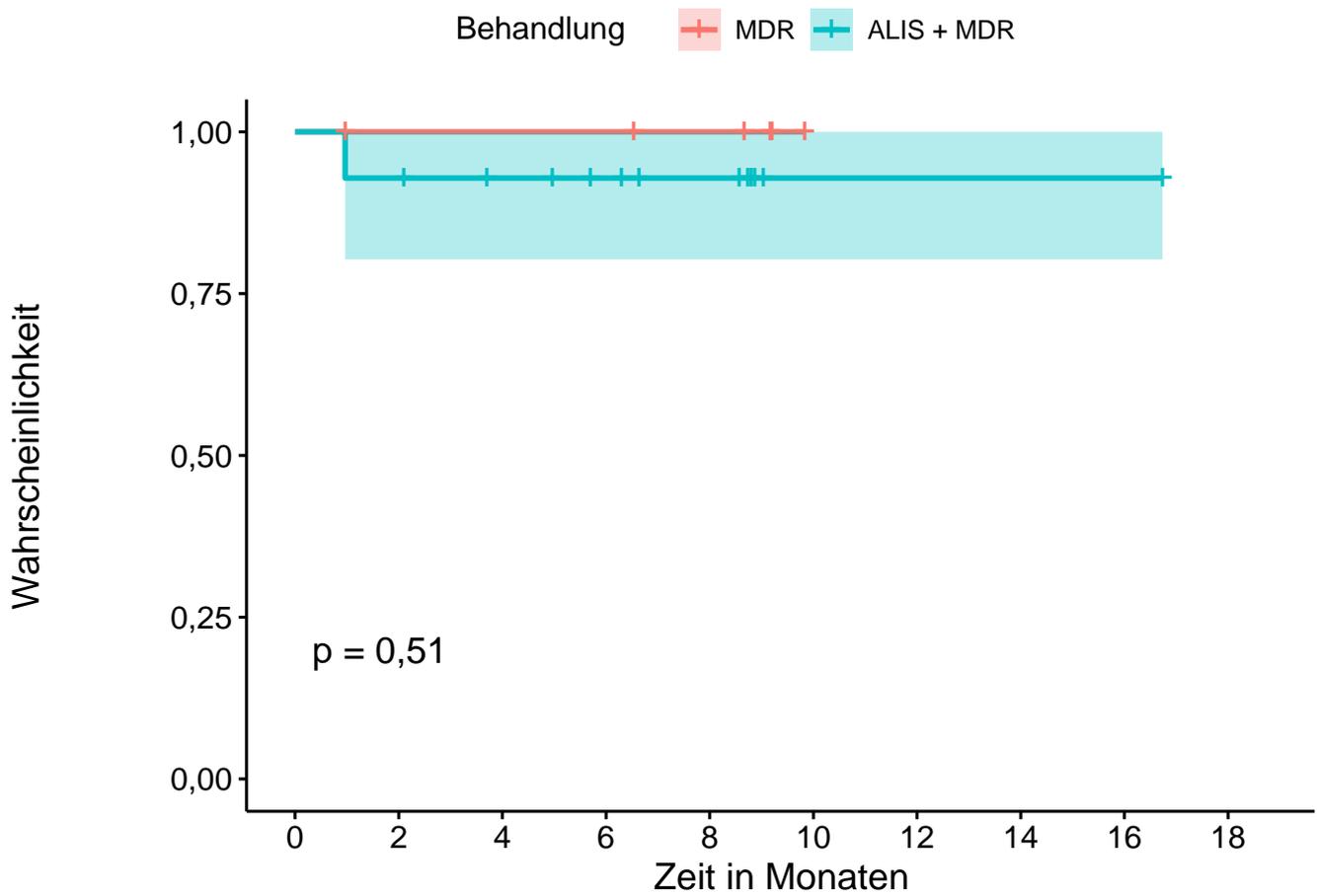
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	64	60	58	55	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	135	107	99	84	29	28	15	3	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Diarrhoea\_Asia (excluding Japan)



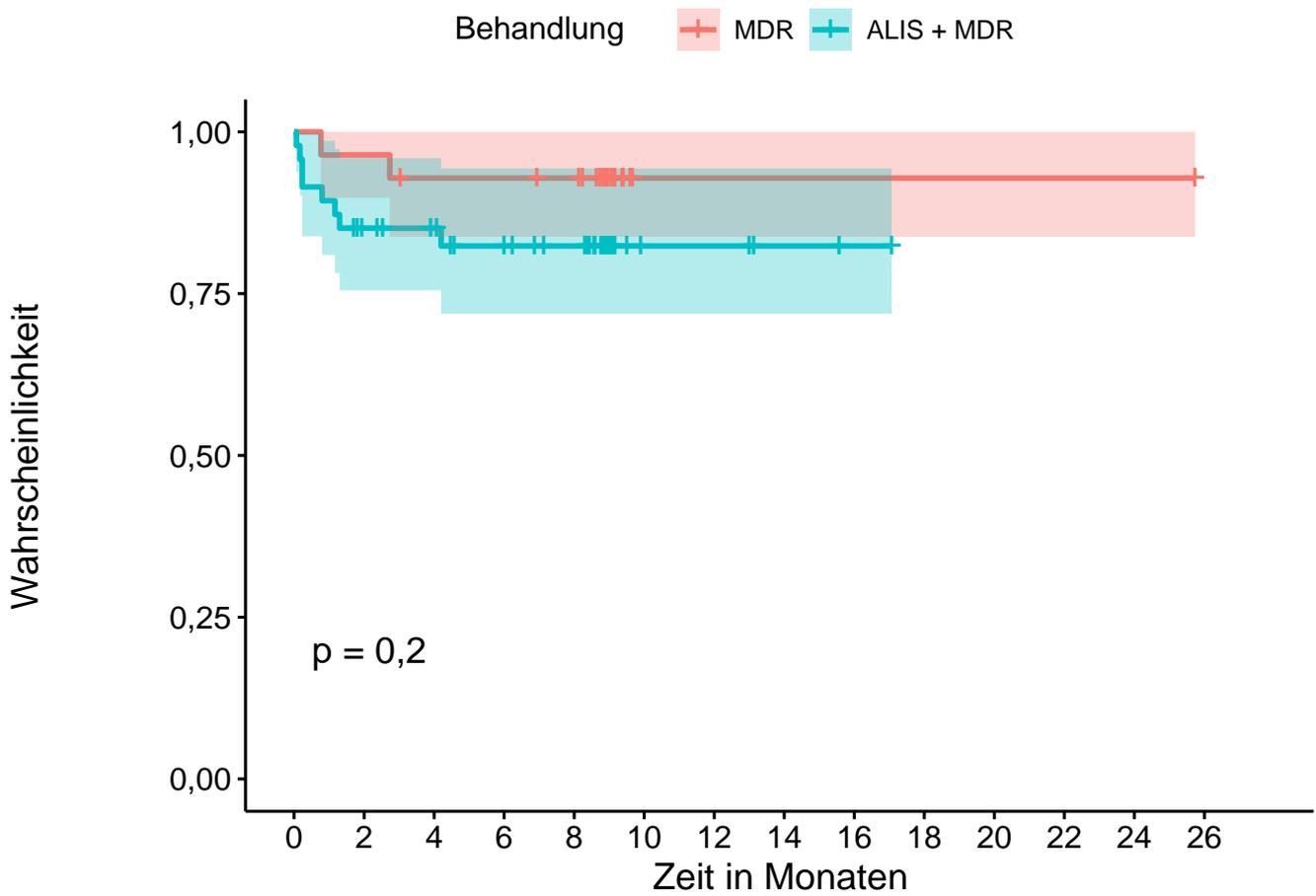
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	7	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

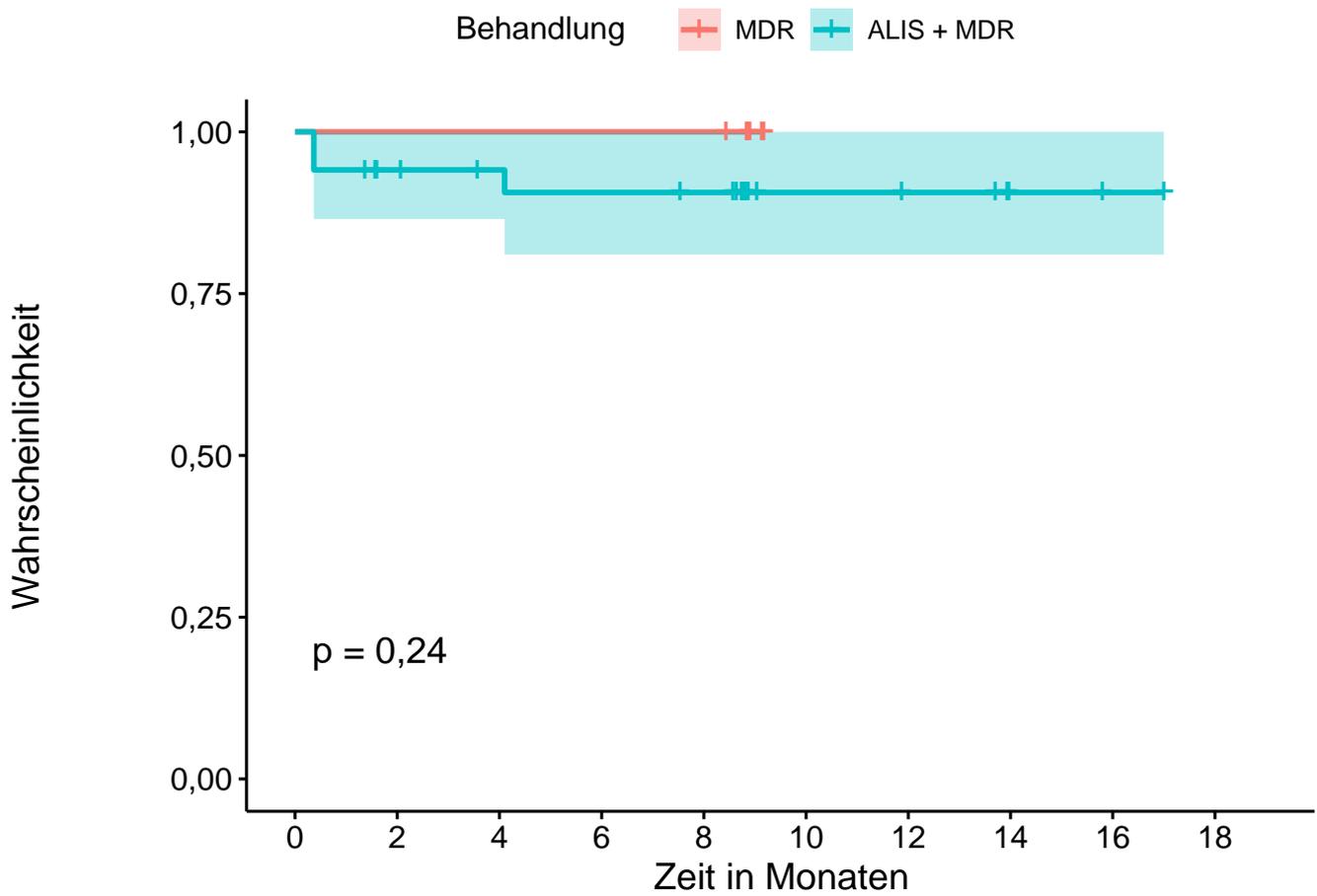
### Any AEs\_Diarrhoea\_Europe



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Diarrhoea\_Japan



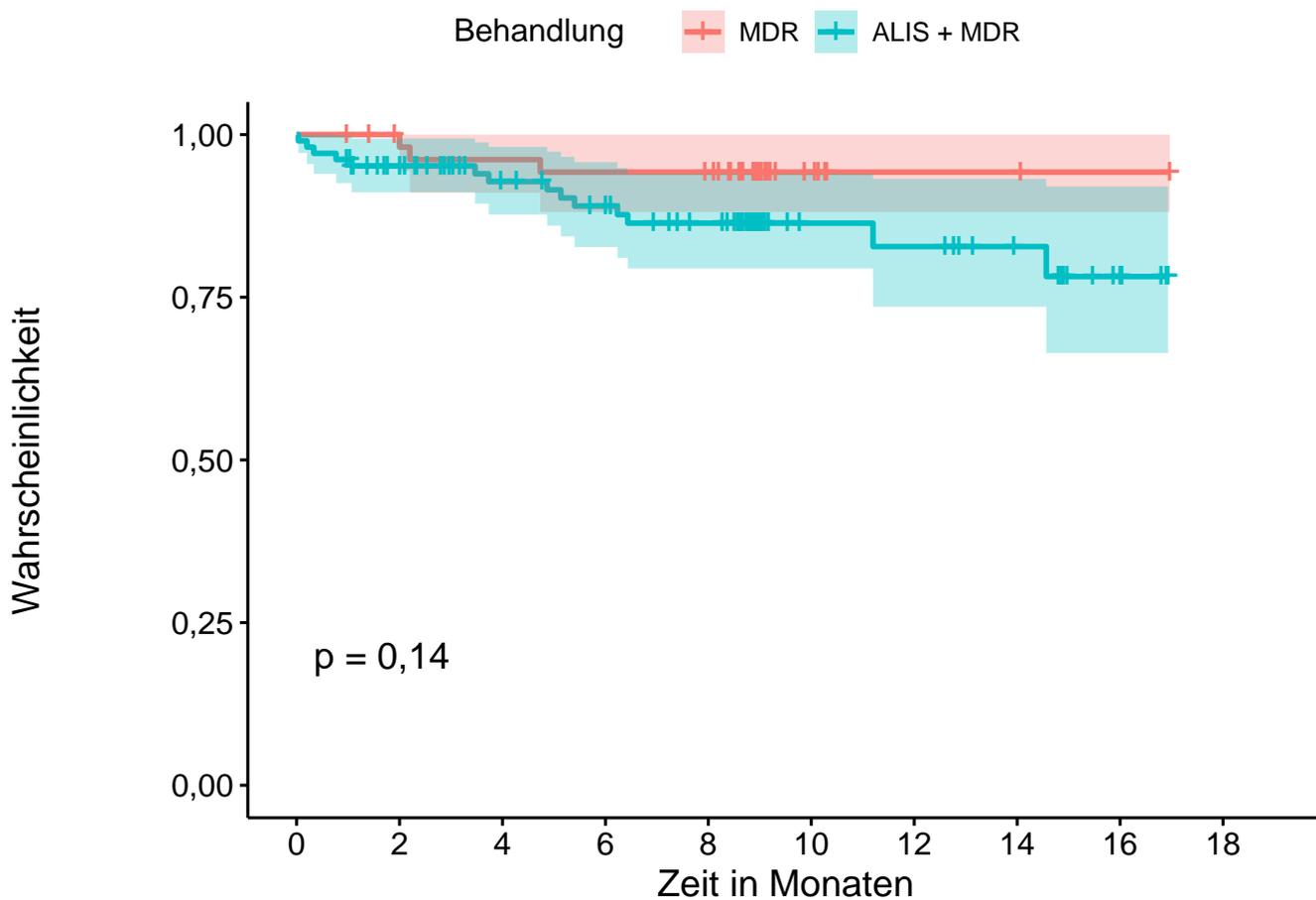
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	29	27	26	25	6	5	2	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Diarrhoea\_North America

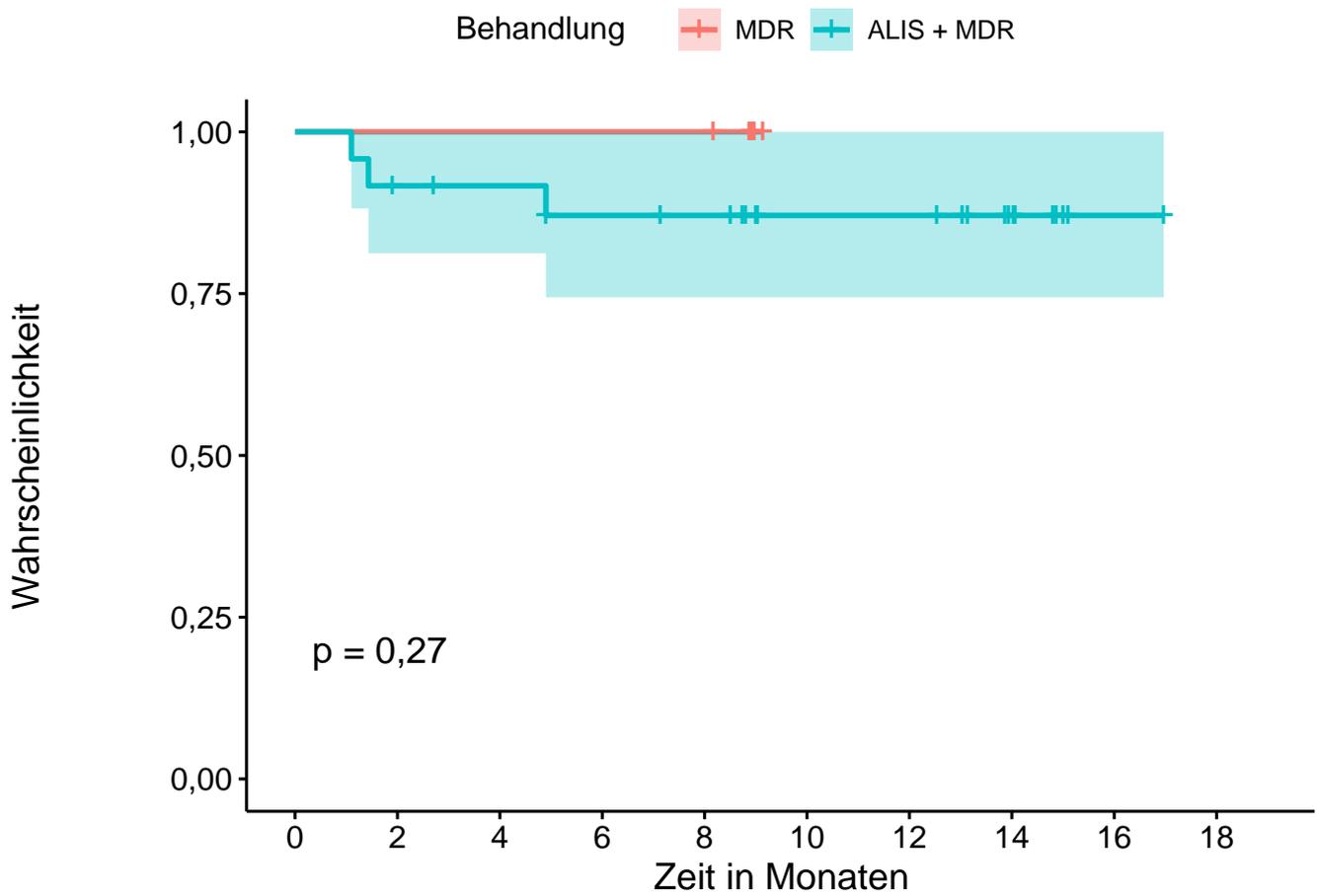


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	50	49	48	6	2	2	1	0
ALIS + MDR	104	91	76	70	62	24	23	18	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Diarrhoea\_Oceana



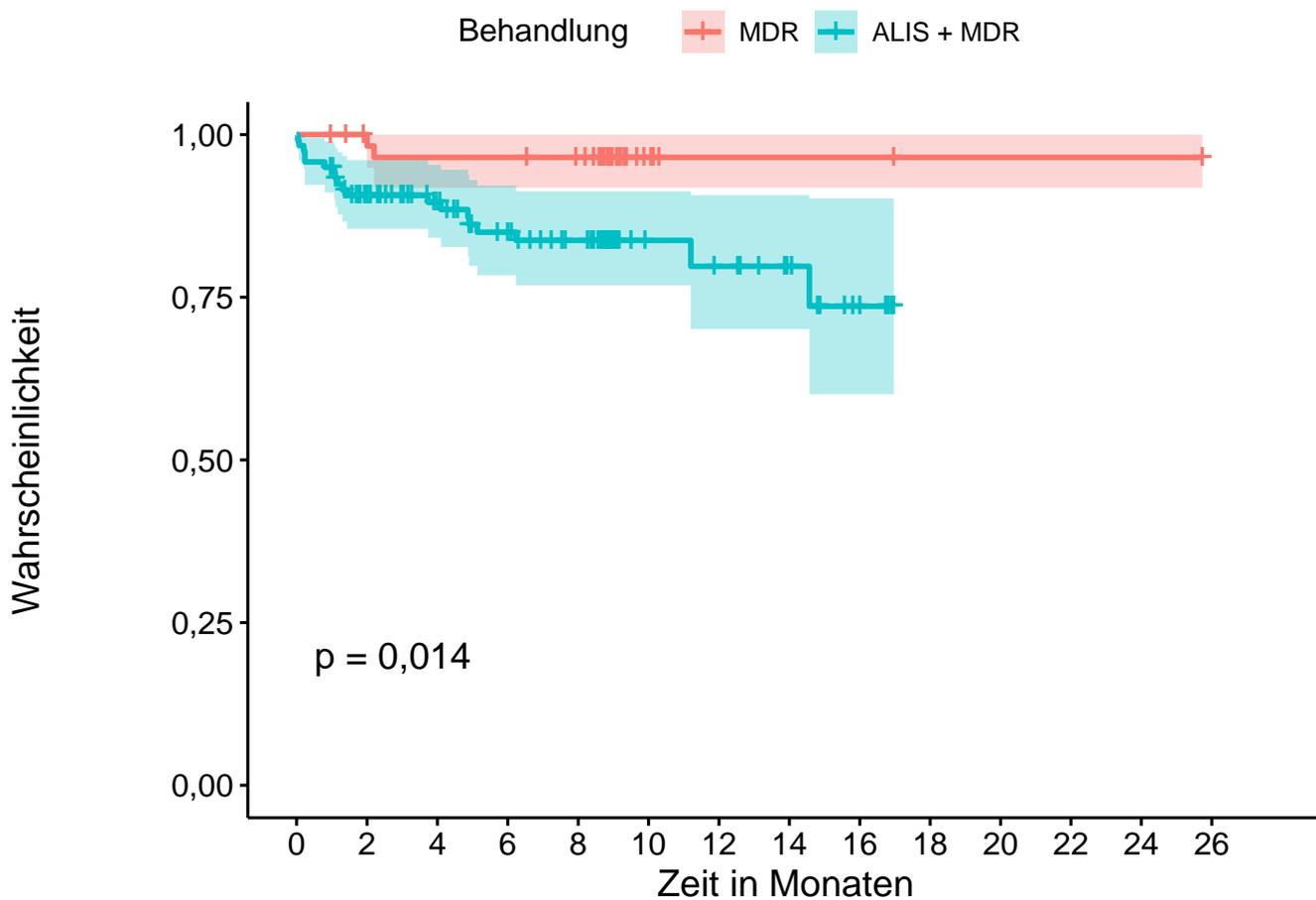
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	21	20	18	17	12	12	7	1	0

Zeit in Monaten

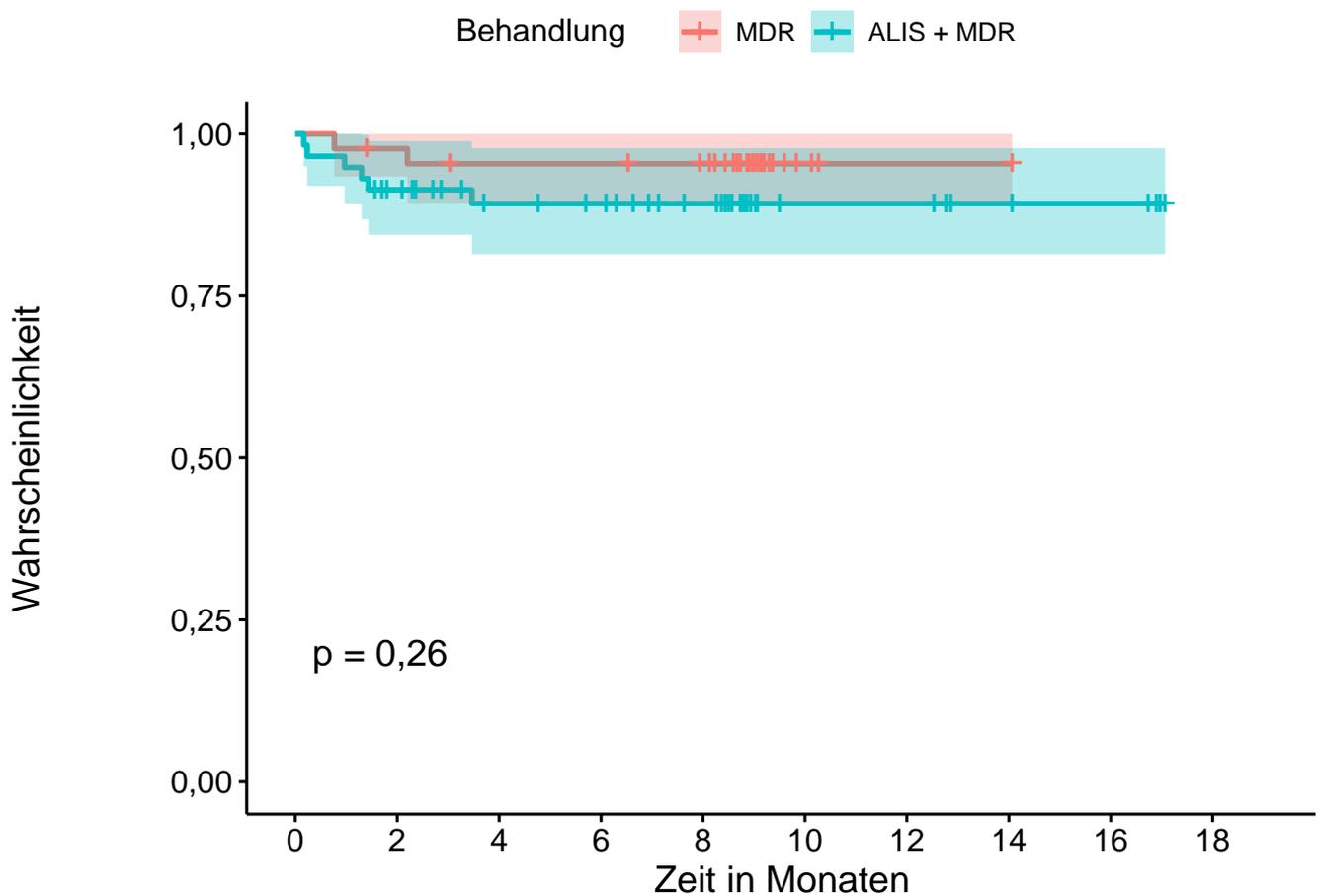
### Any AEs\_Diarrhoea\_ABV



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Diarrhoea\_M



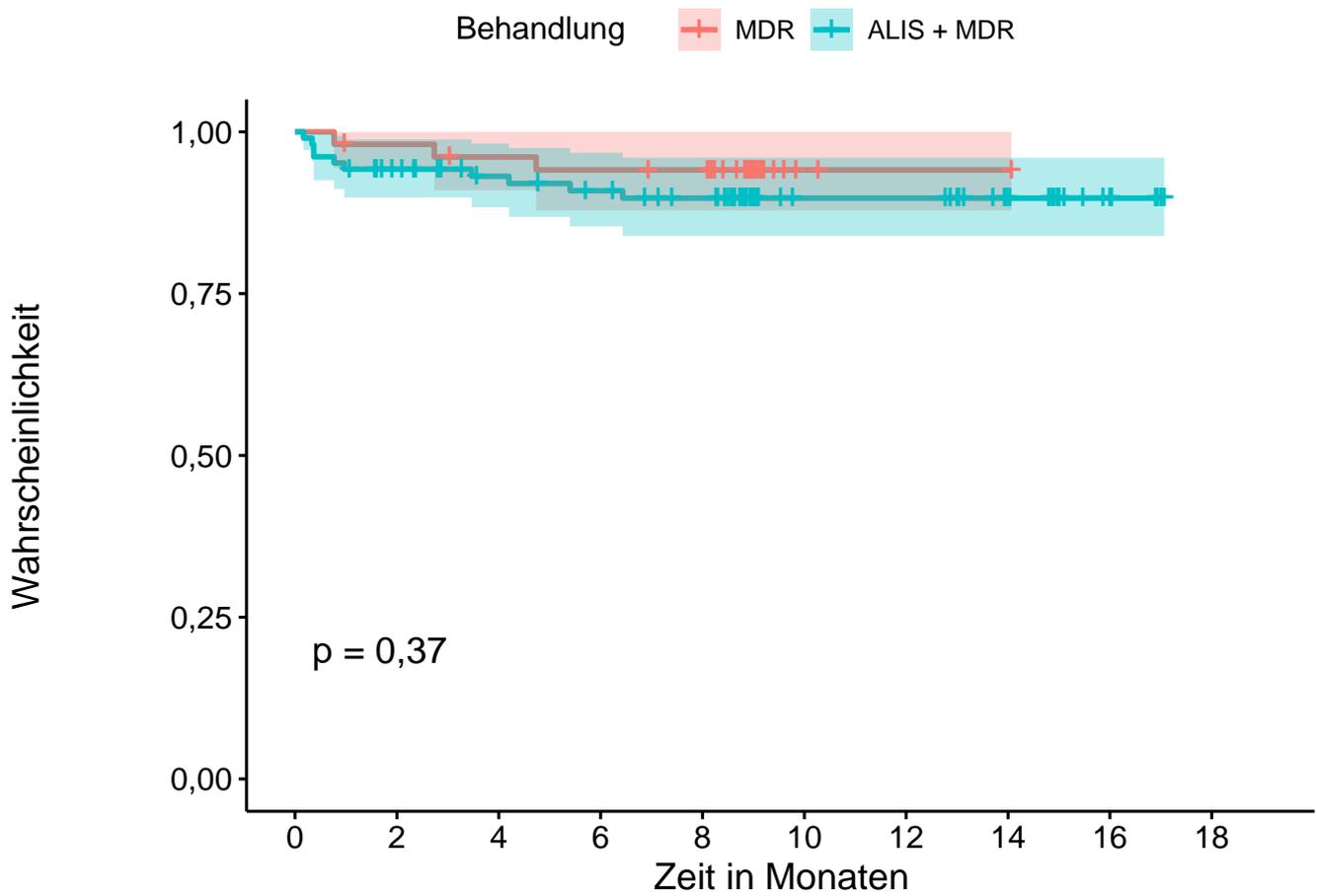
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	42	40	40	38	3	1	1	0	0
ALIS + MDR	58	49	41	39	32	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Diarrhoea\_BLW

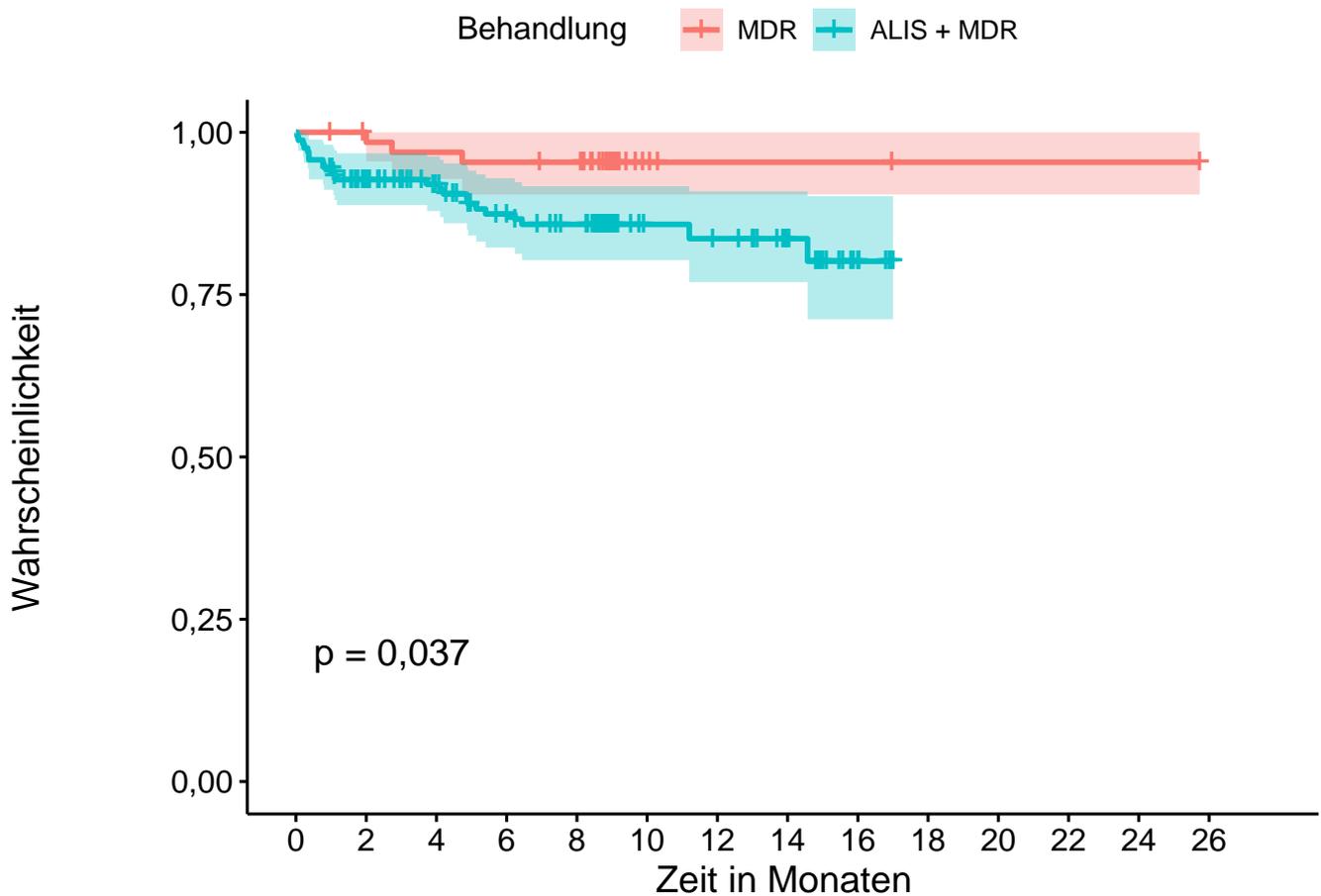


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	50	48	47	46	2	1	1	0	0
ALIS + MDR	104	92	84	80	74	26	26	16	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Diarrhoea\_F



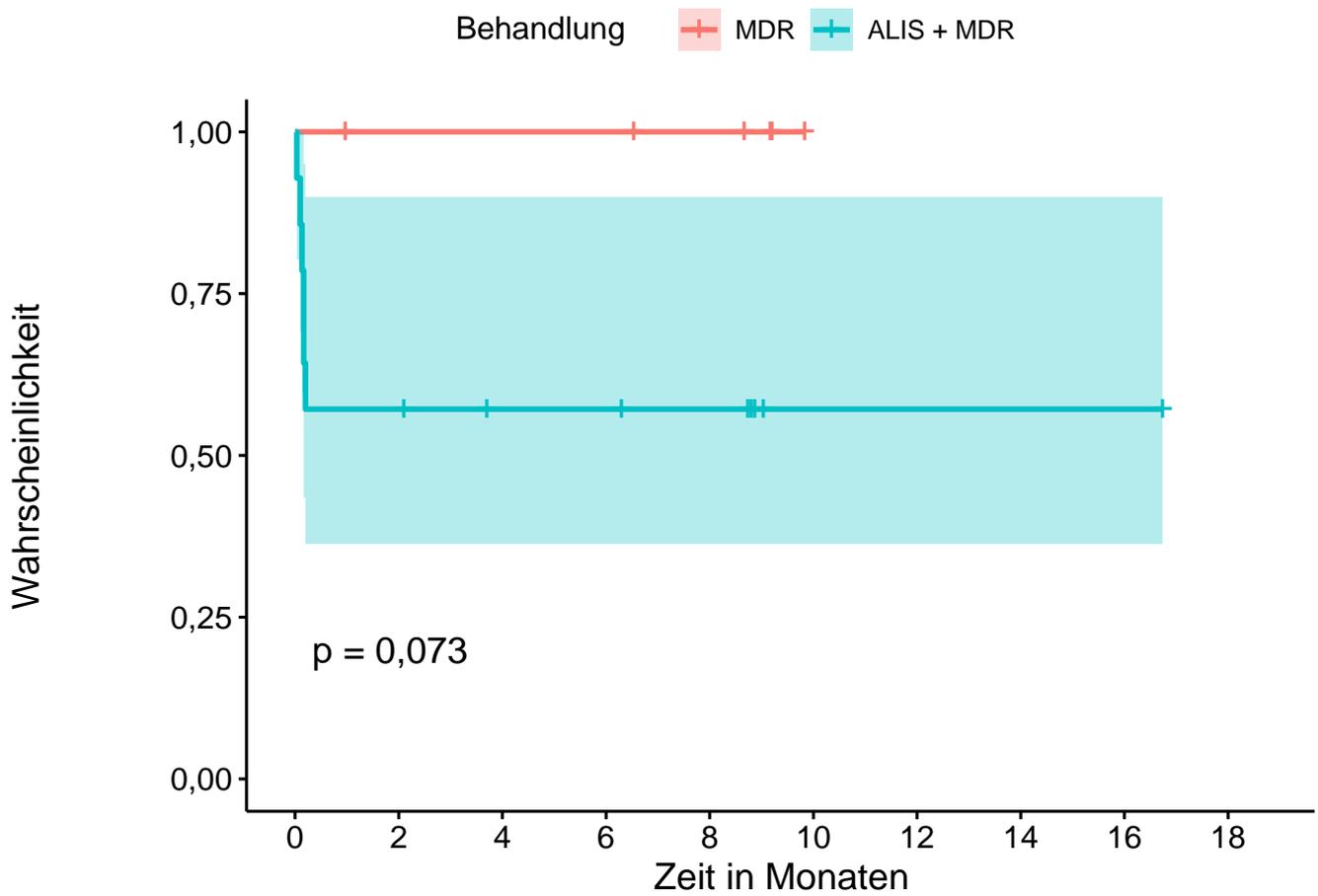
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	65	63	62	61	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	141	125	112	103	39	37	25	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_Asia (excluding Japan)



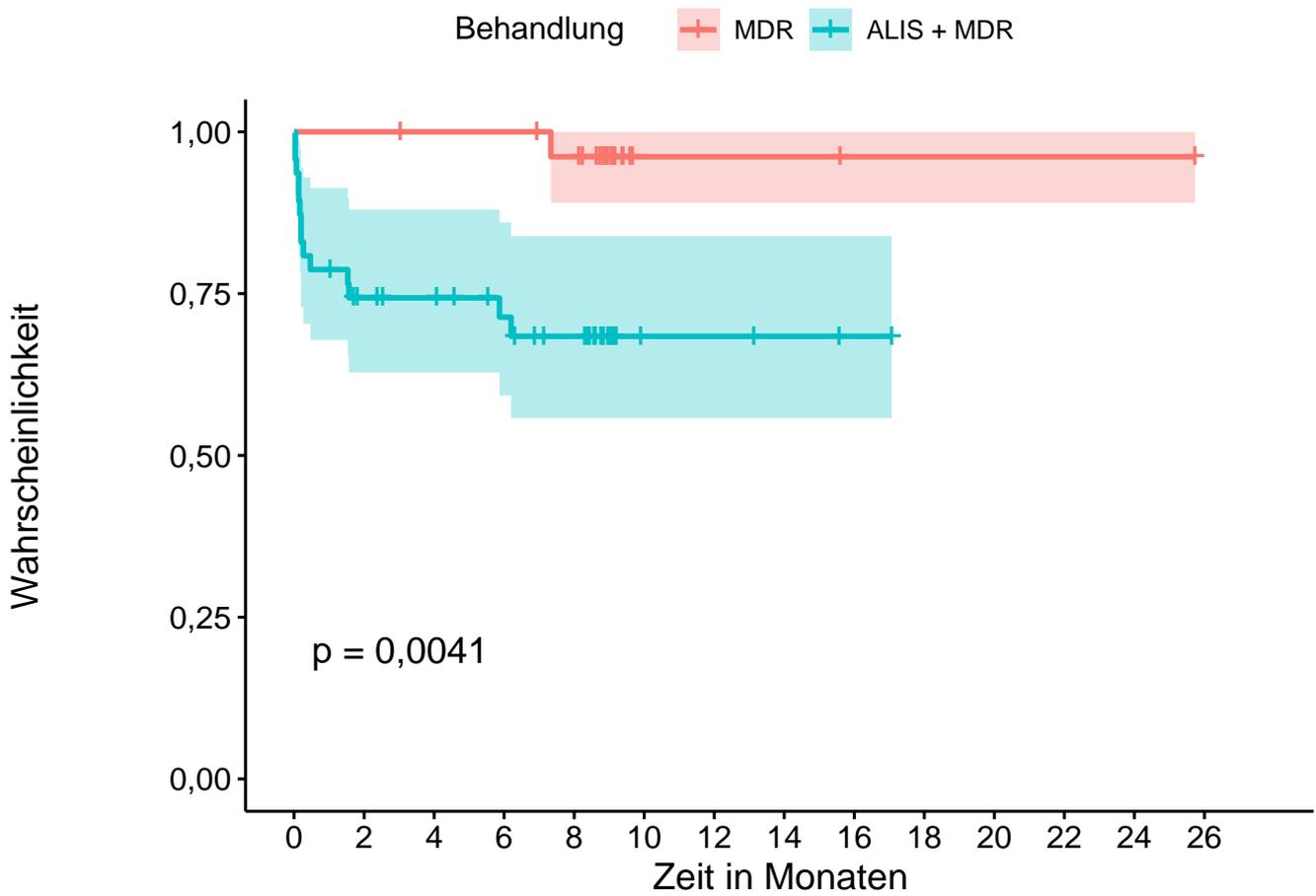
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	8	6	6	5	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_Europe

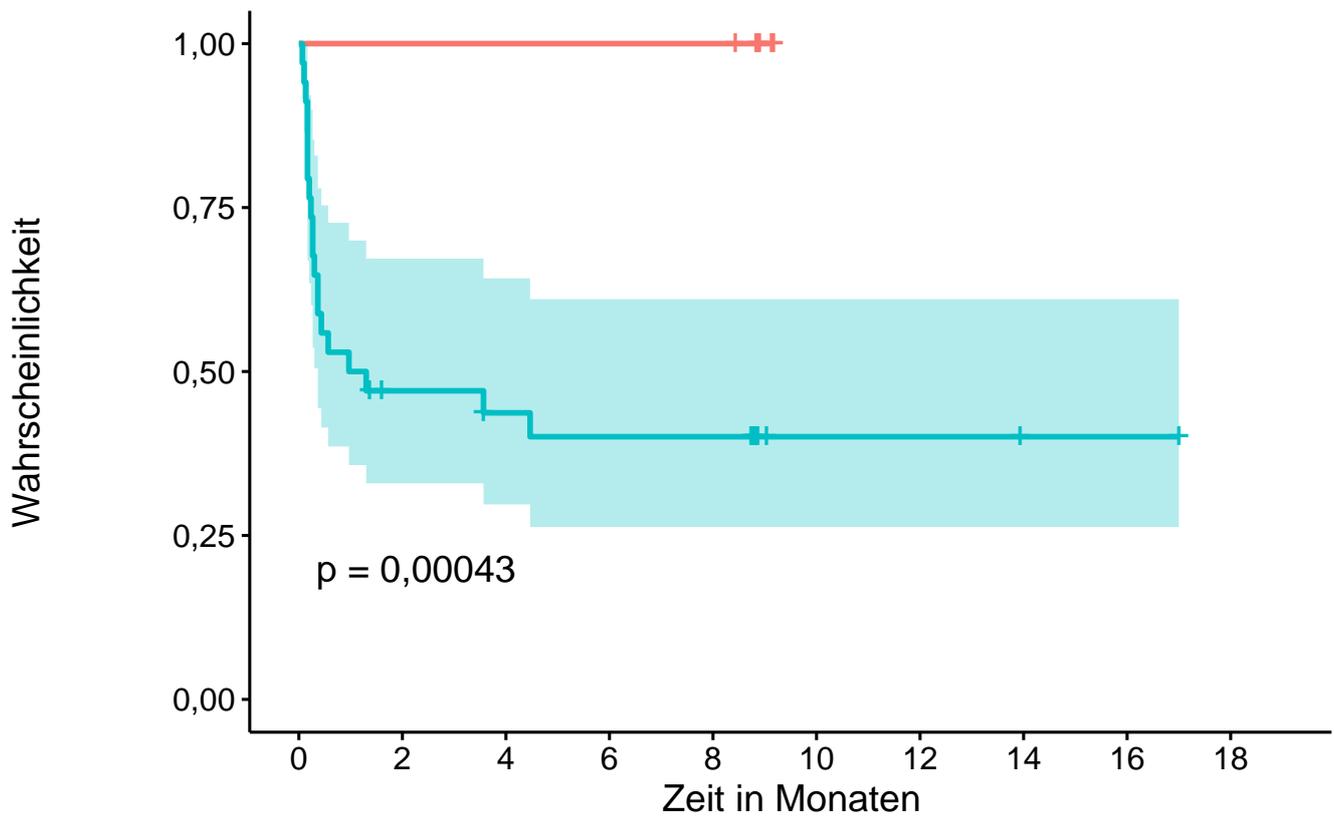


### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Dysphonia\_Japan

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

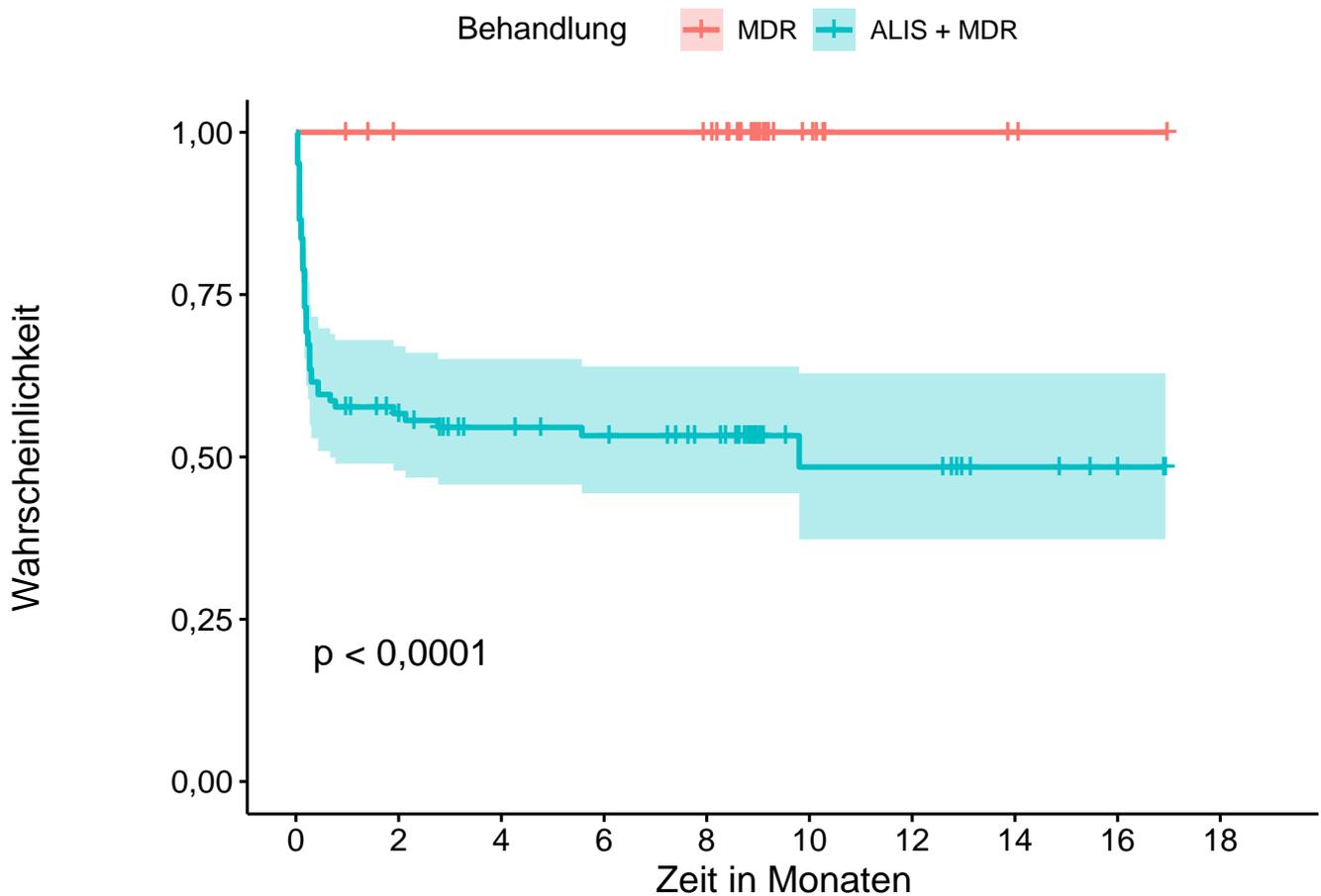


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	14	12	11	11	2	2	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_North America



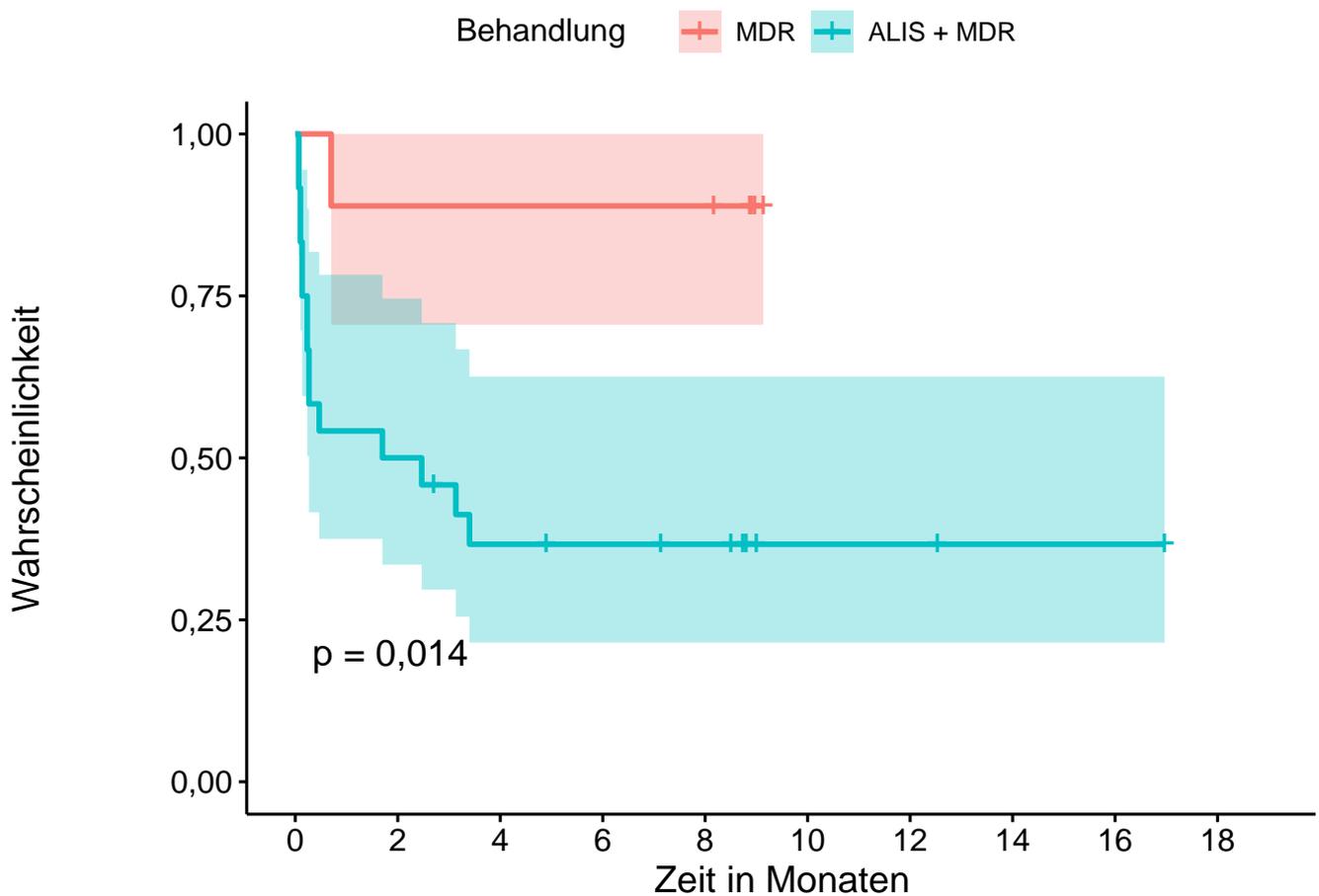
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	55	45	42	37	10	10	5	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_Oceana



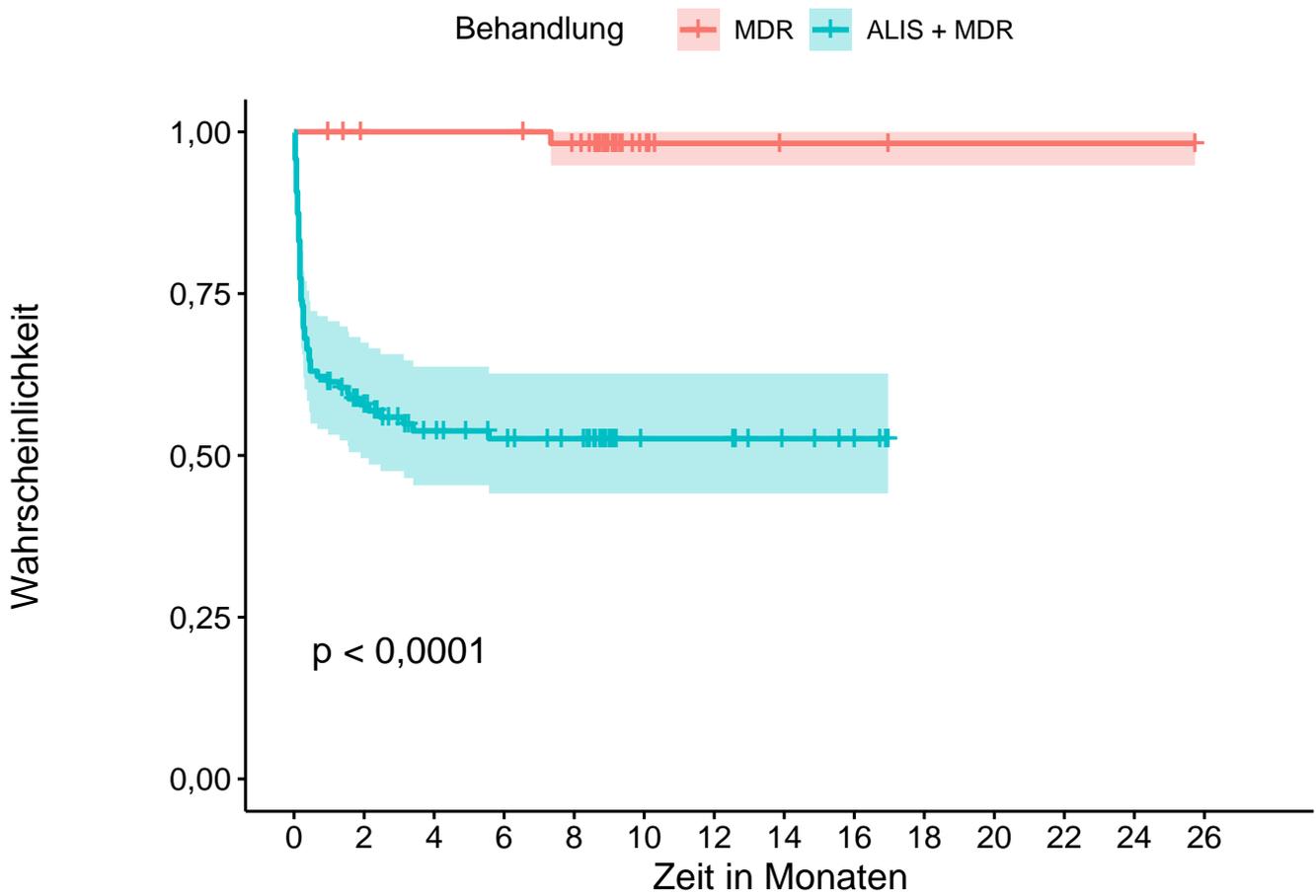
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	12	8	7	6	2	2	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_ABV



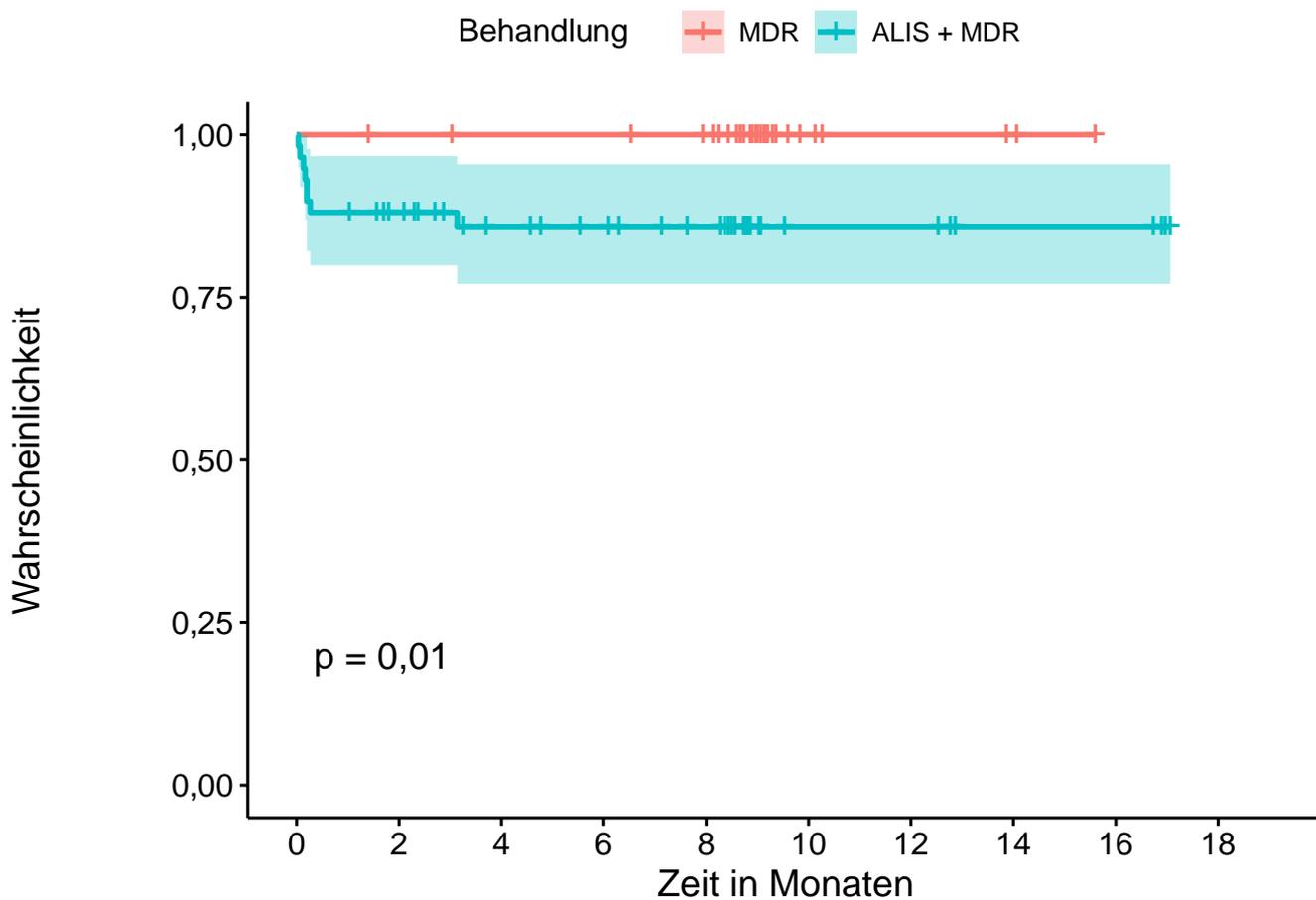
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	60	57	57	57	54	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	63	49	44	39	10	10	6	4	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_M



### Patienten unter Risiko

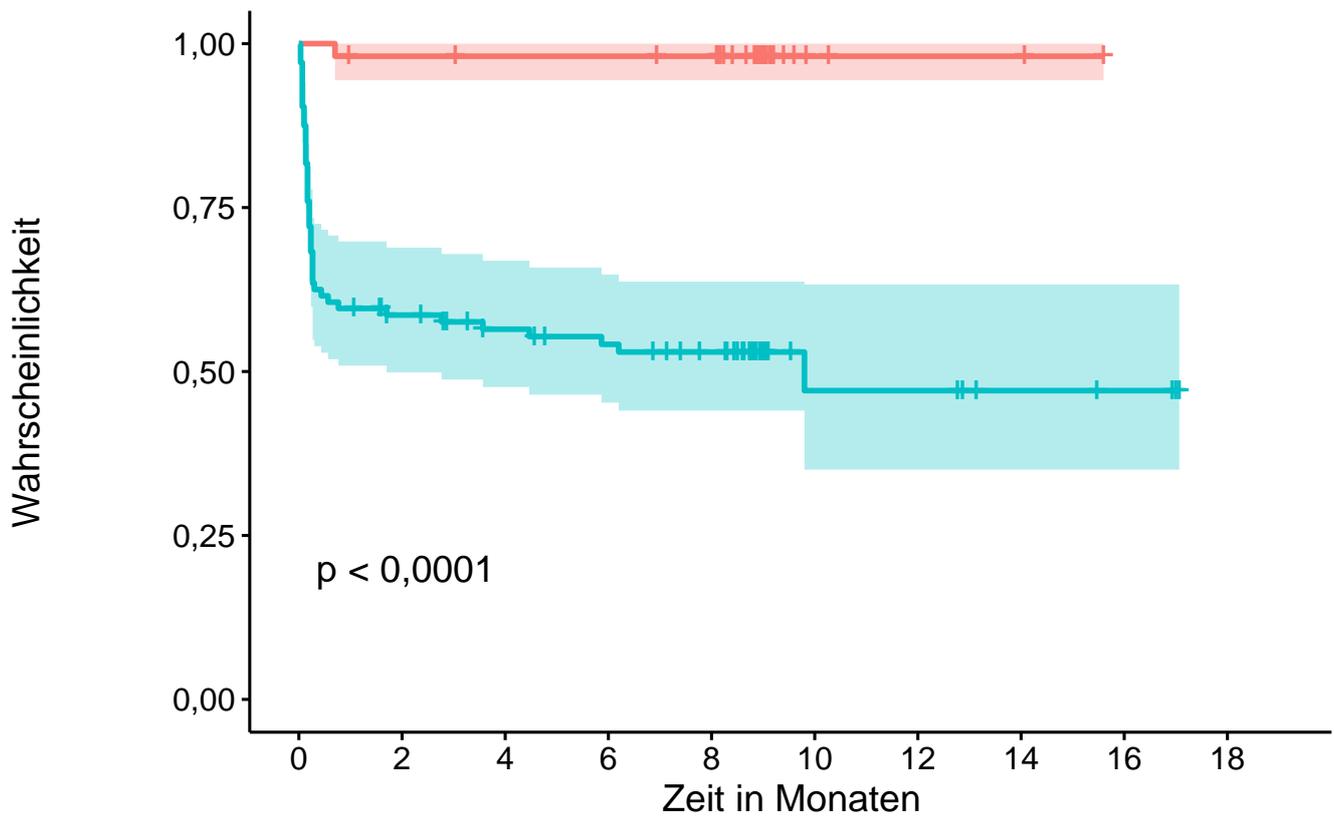
Behandlung

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	46	38	35	30	7	7	4	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dysphonia\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

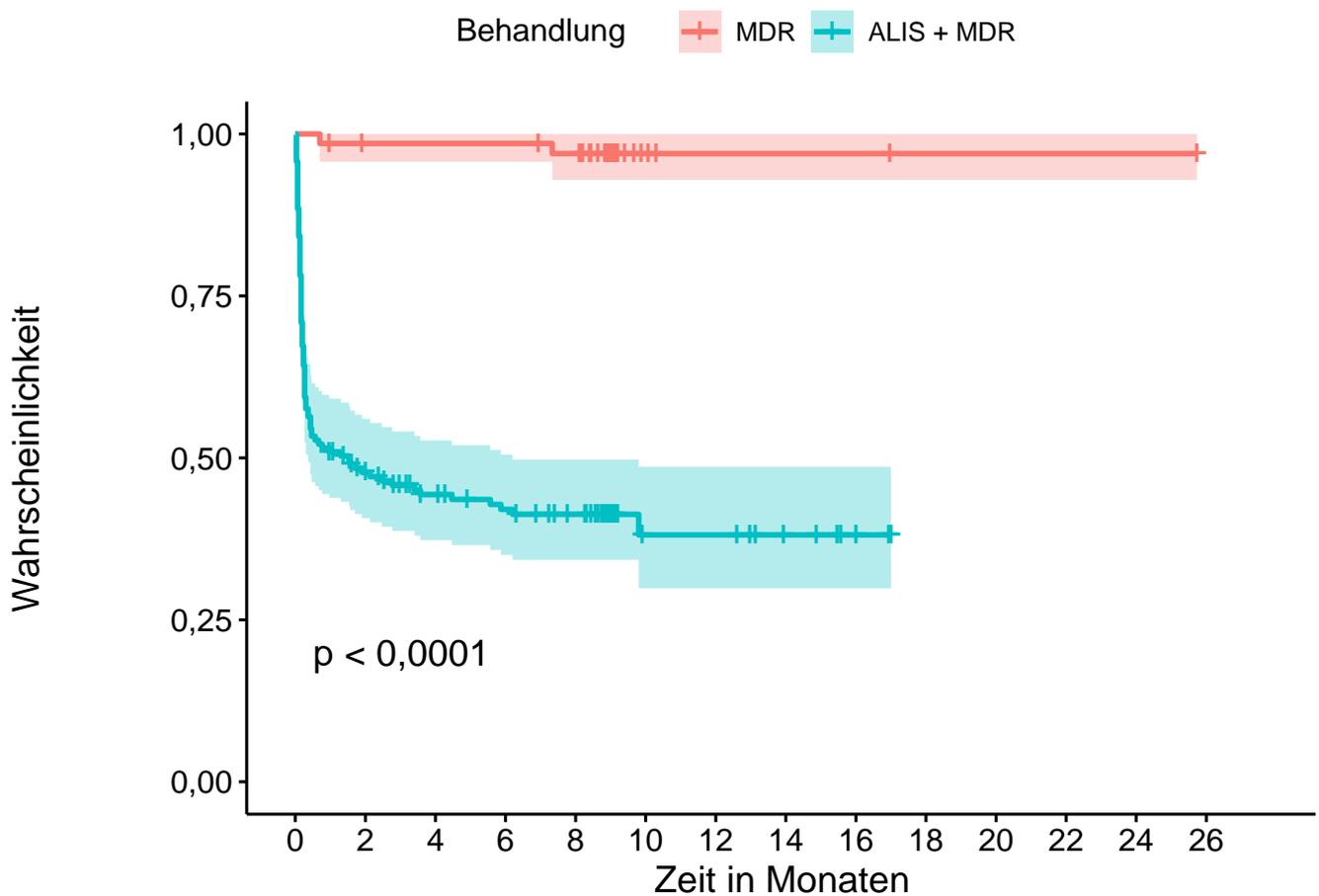


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	50	49	49	48	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	57	50	46	40	8	8	4	3	0

Zeit in Monaten

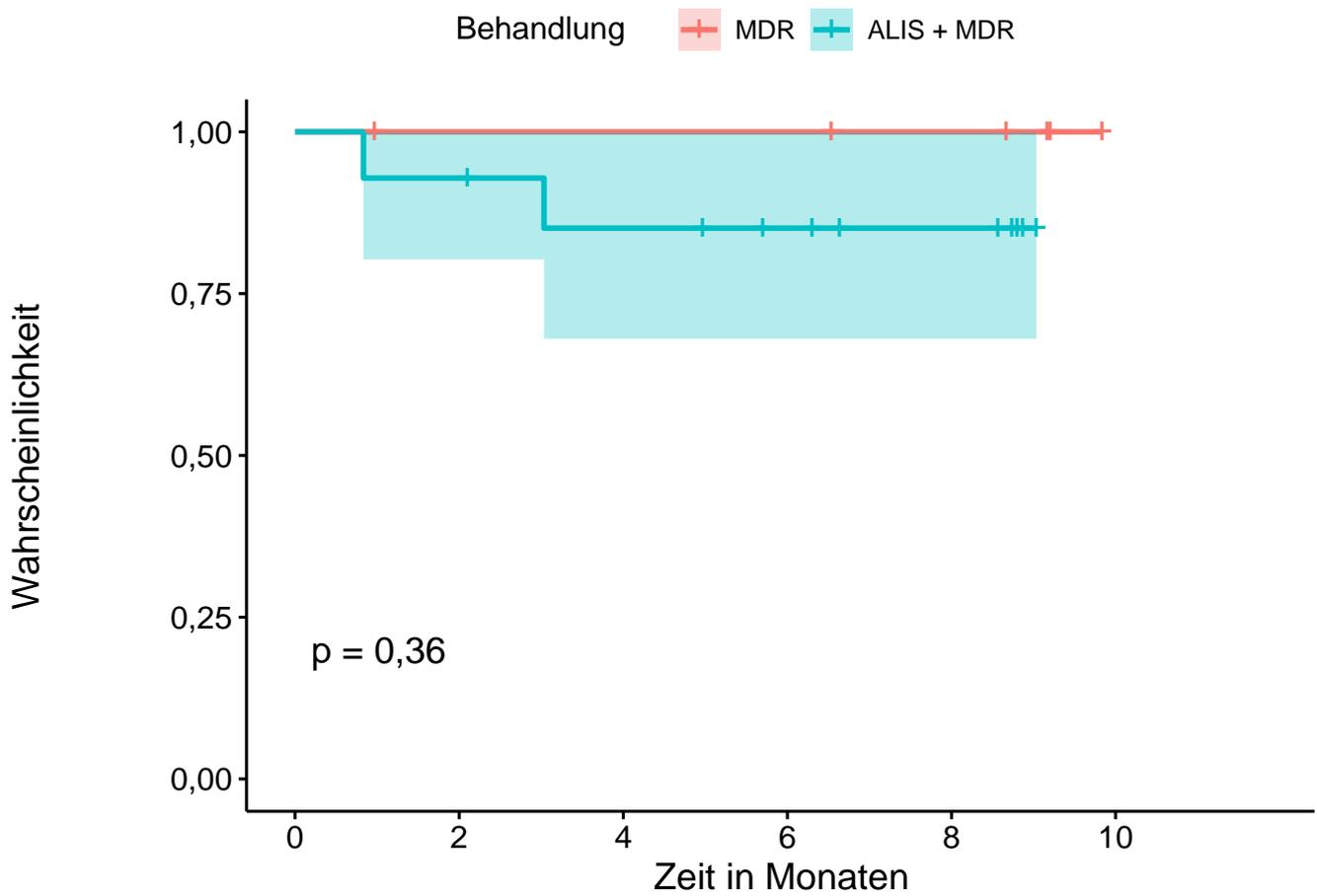
### Any AEs\_Dysphonia\_F



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Dyspnoea\_Asia (excluding Japan)



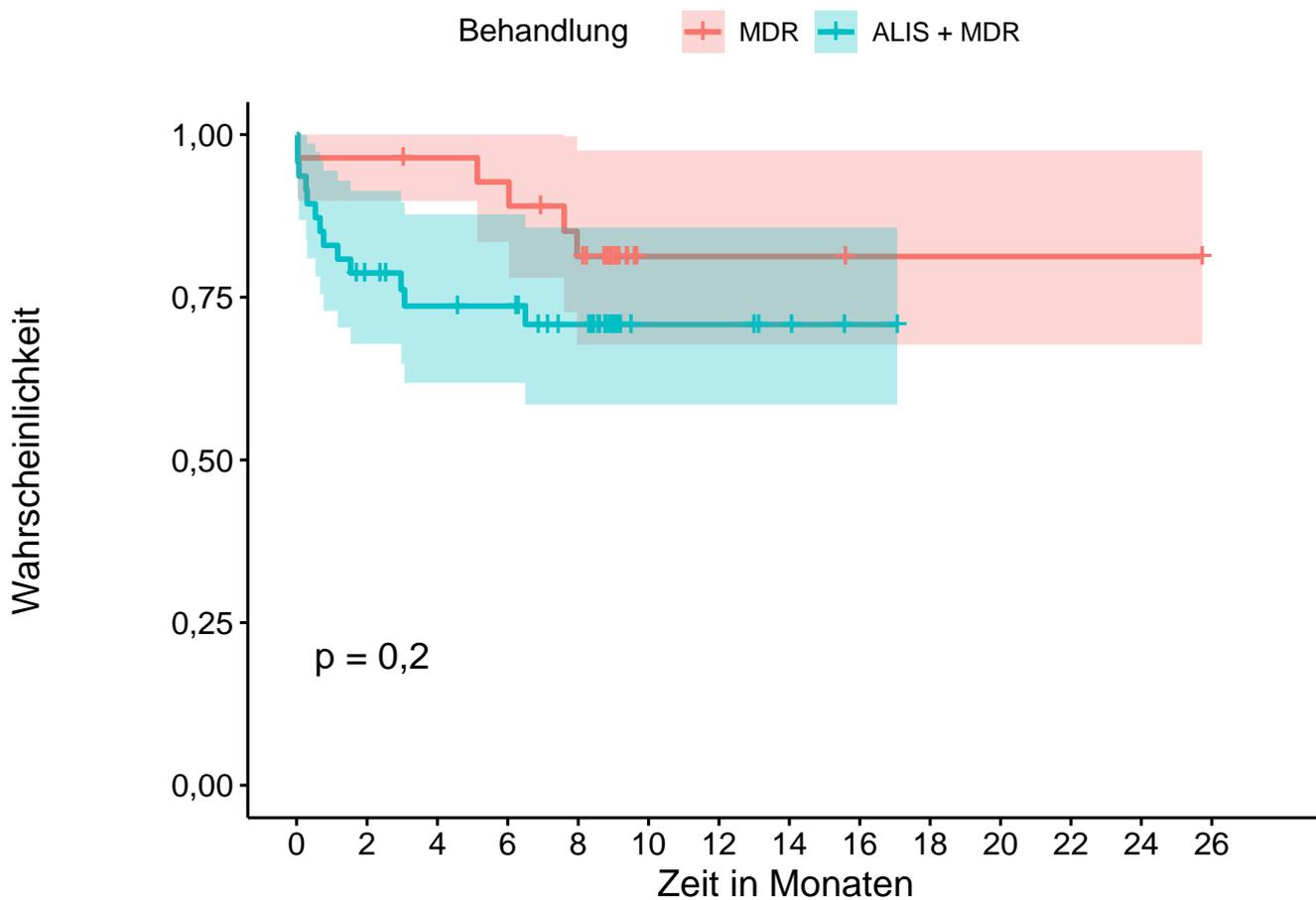
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	7	0

Zeit in Monaten

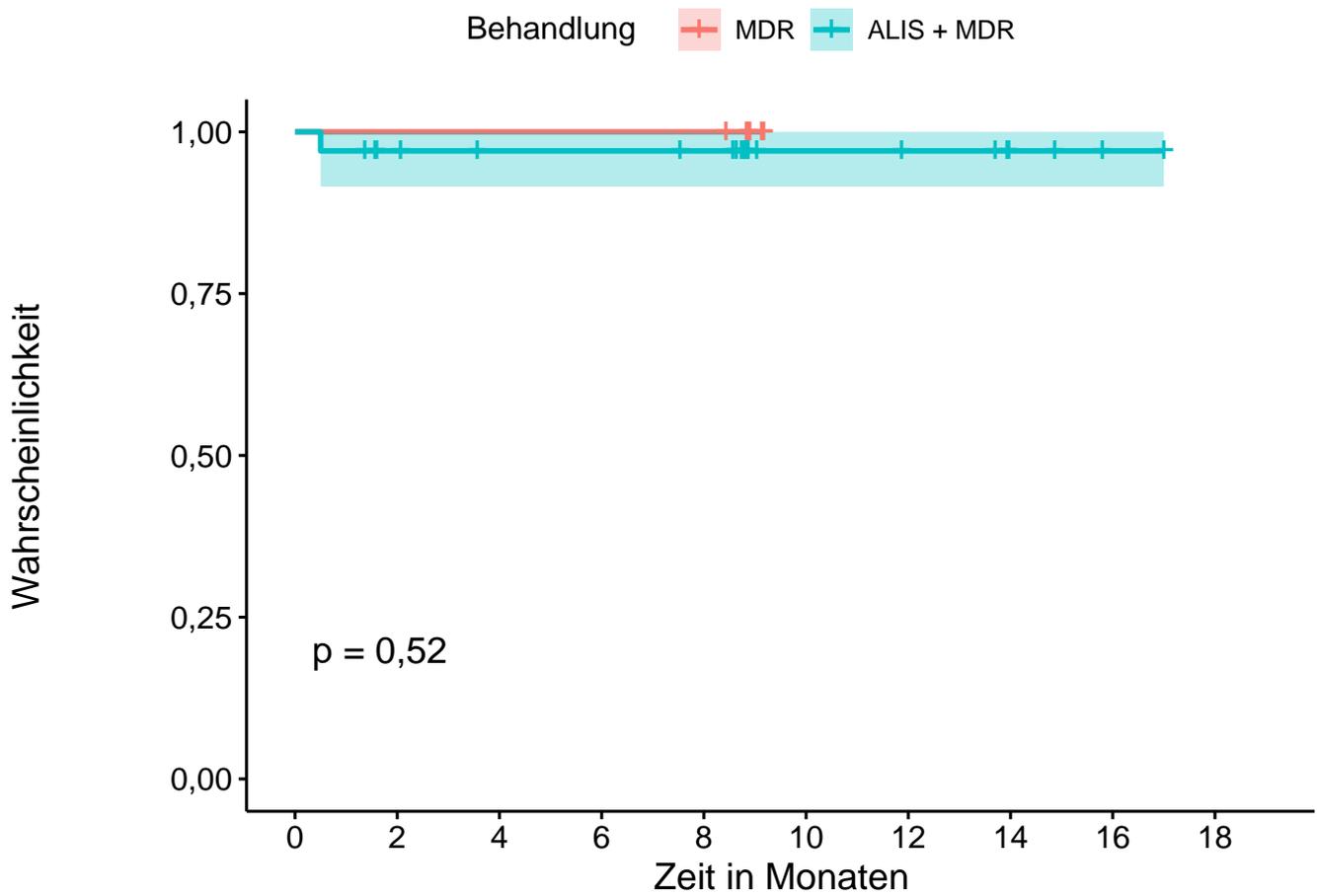
### Any AEs\_Dyspnoea\_Europe



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Dyspnoea\_Japan



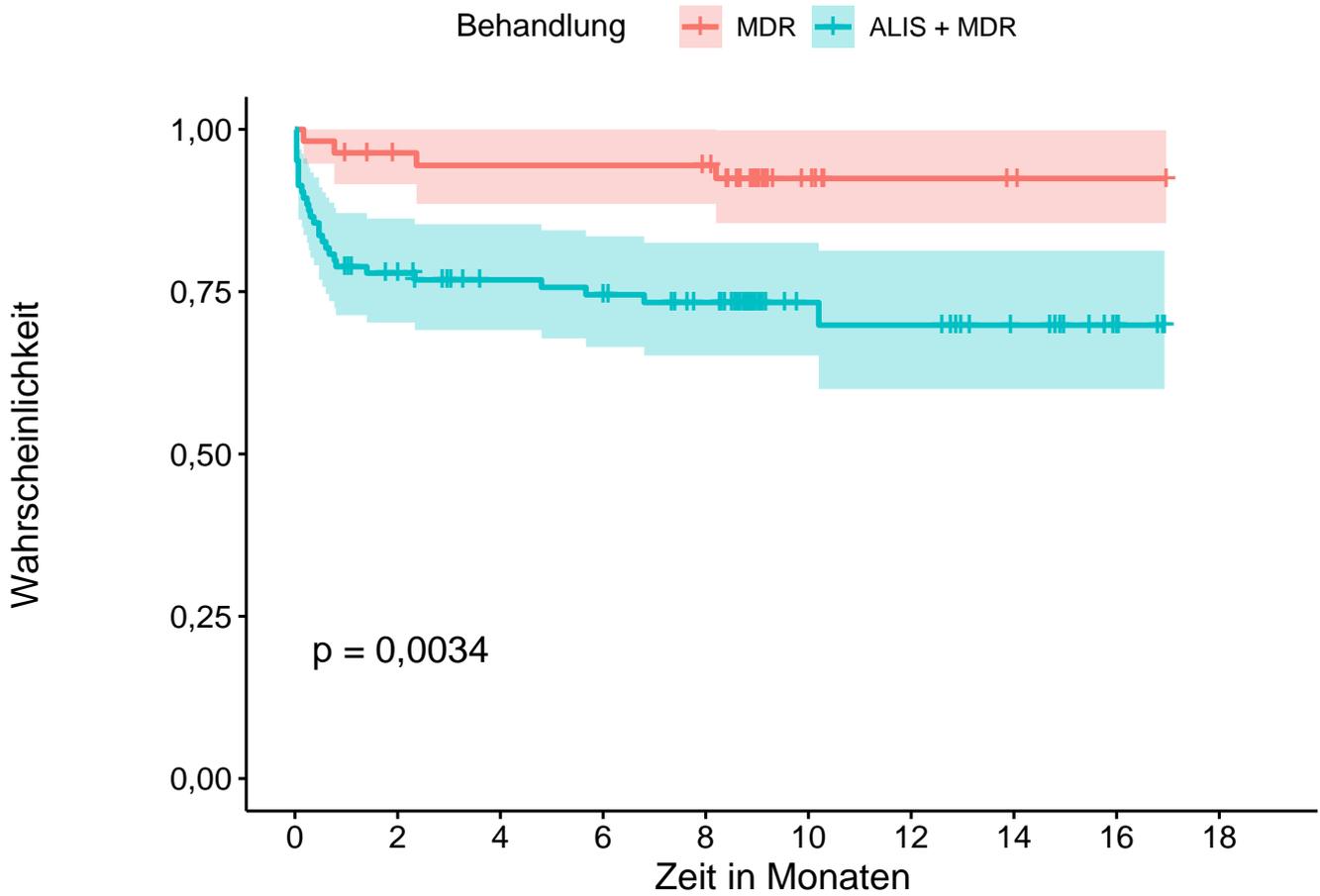
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	28	28	27	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dyspnoea\_North America

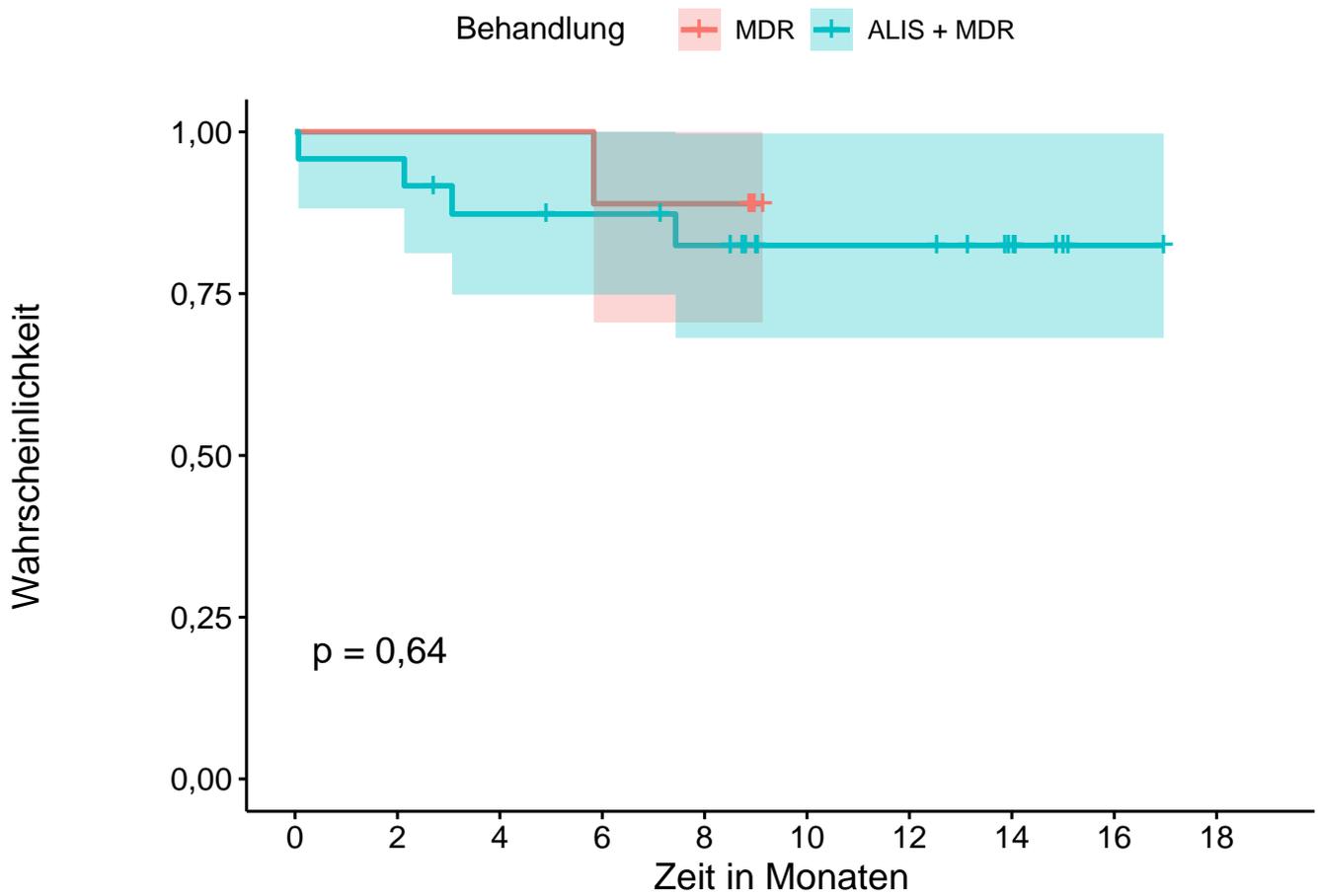


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	50	49	49	48	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	77	67	65	58	21	20	14	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

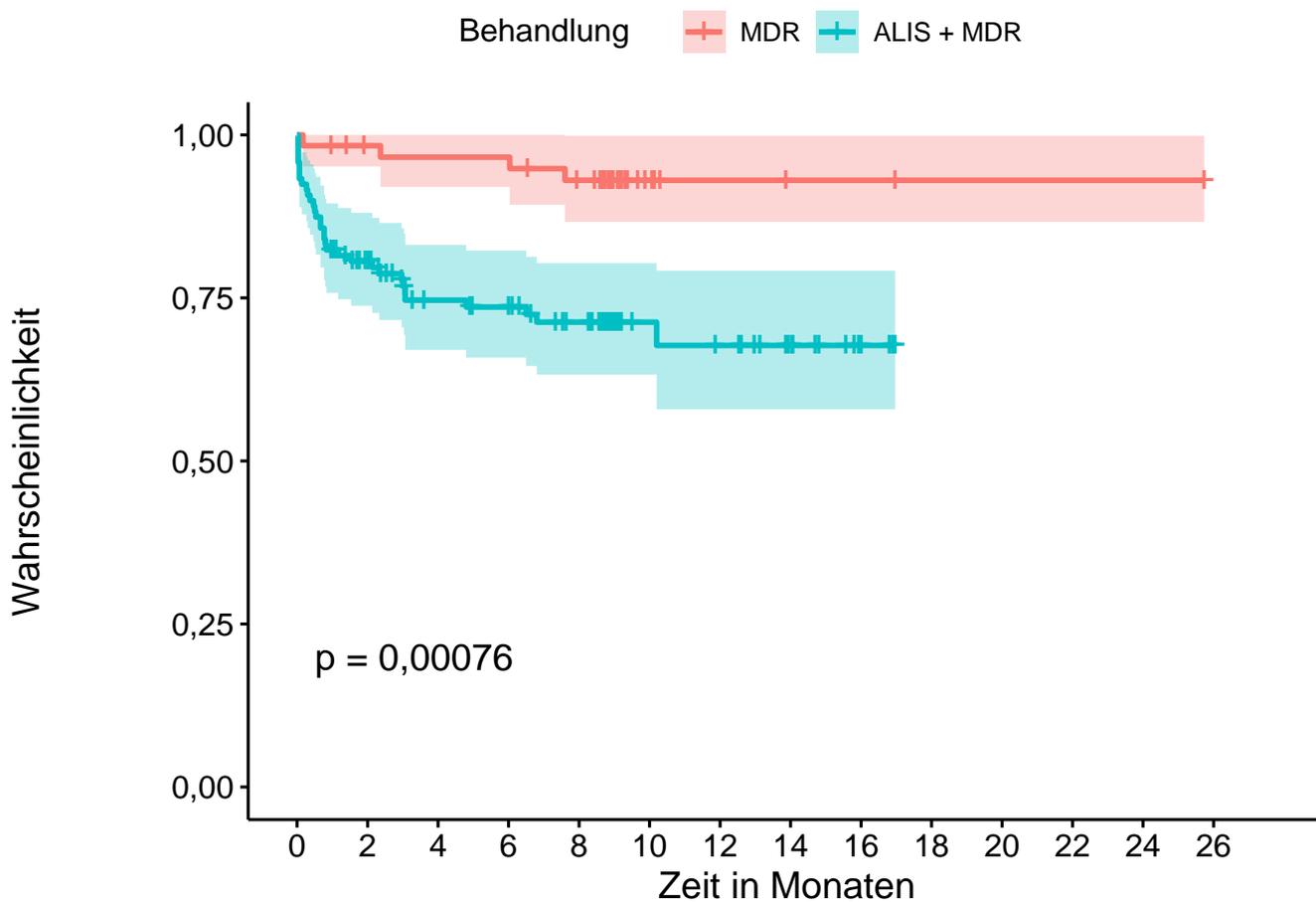
### Any AEs\_Dyspnoea\_Oceana



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Dyspnoea\_ABV



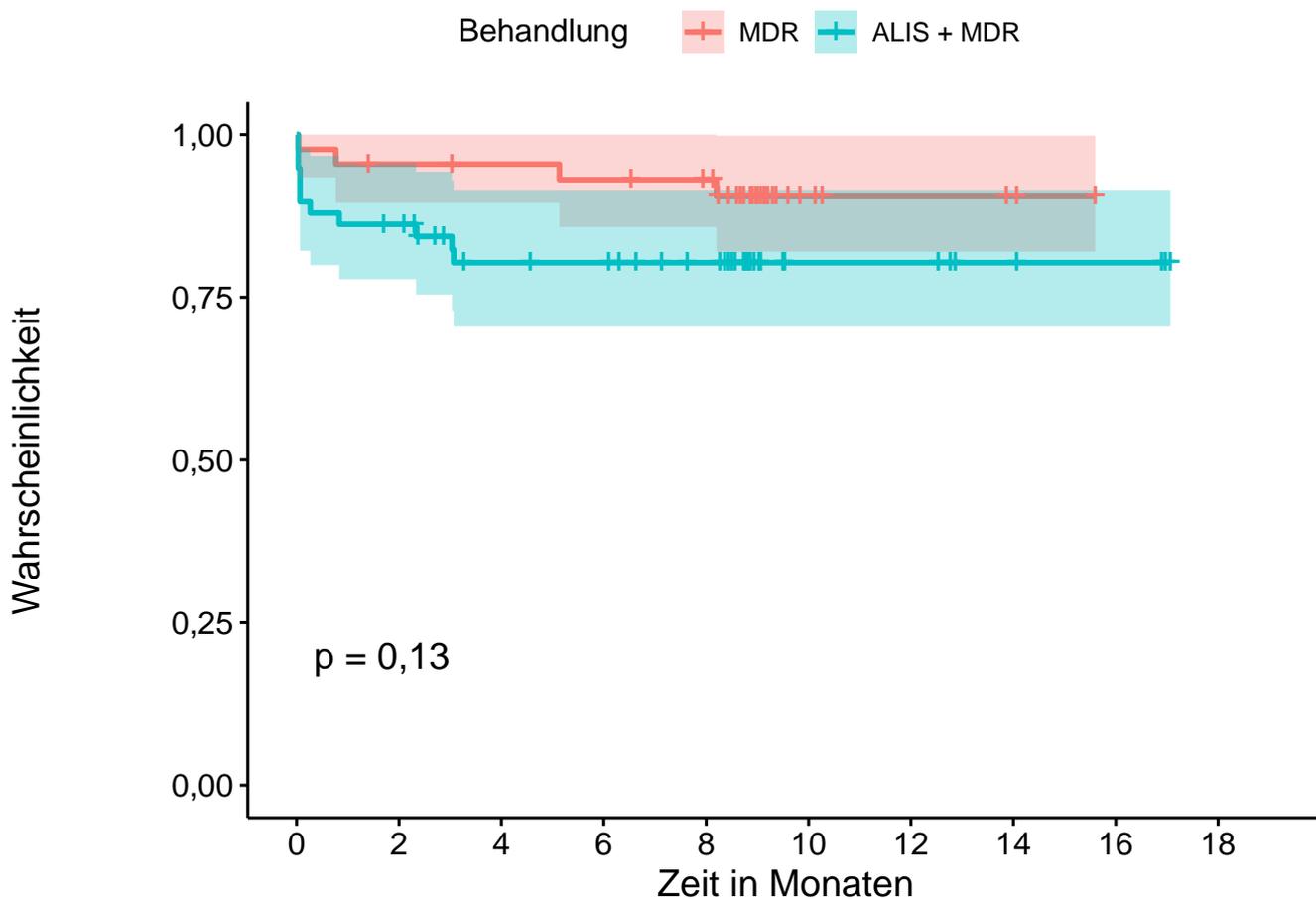
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	60	56	55	55	51	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	88	71	68	58	20	18	12	4	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dyspnoea\_M



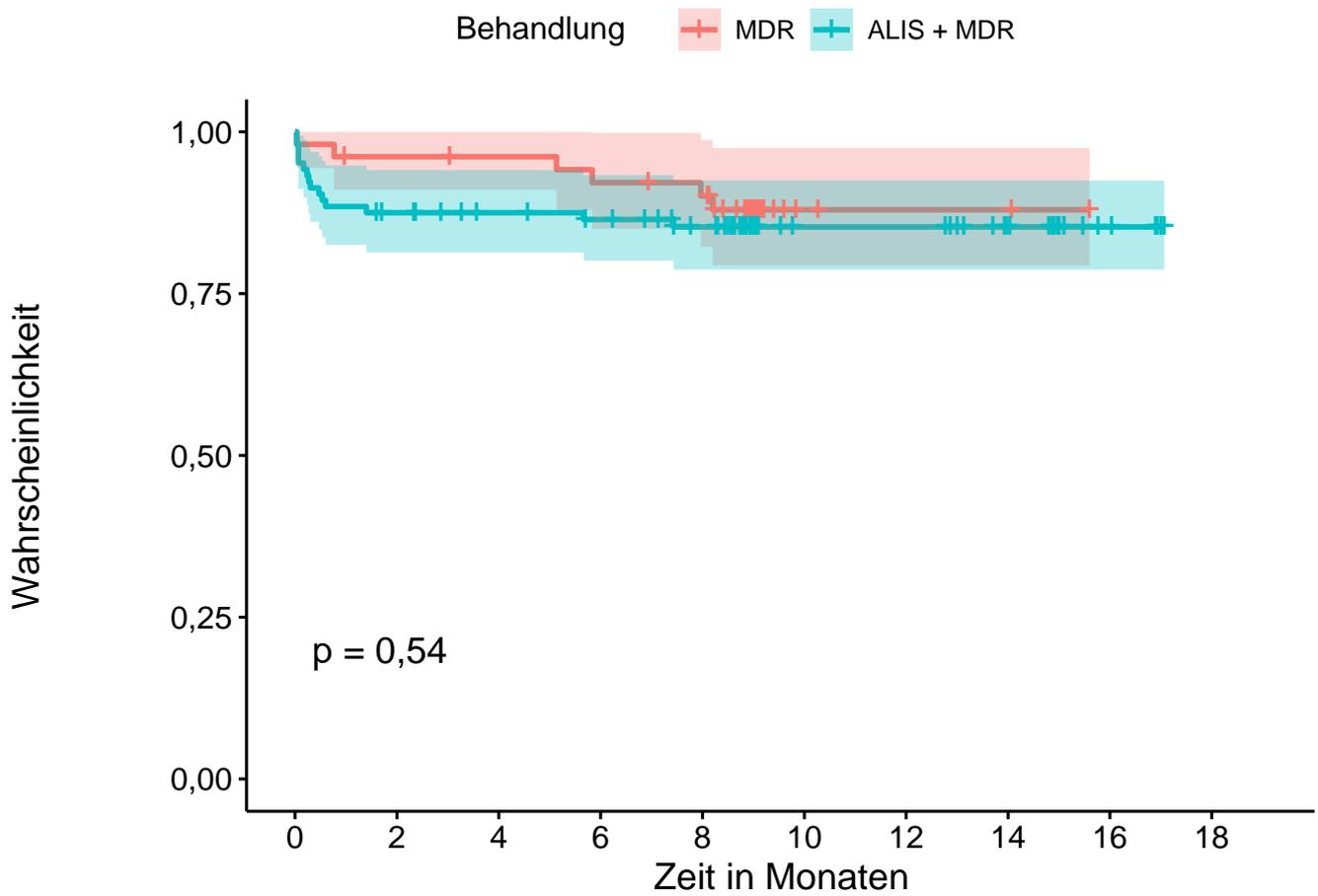
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	41	40	39	37	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	48	39	38	32	7	7	4	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Dyspnoea\_BLW



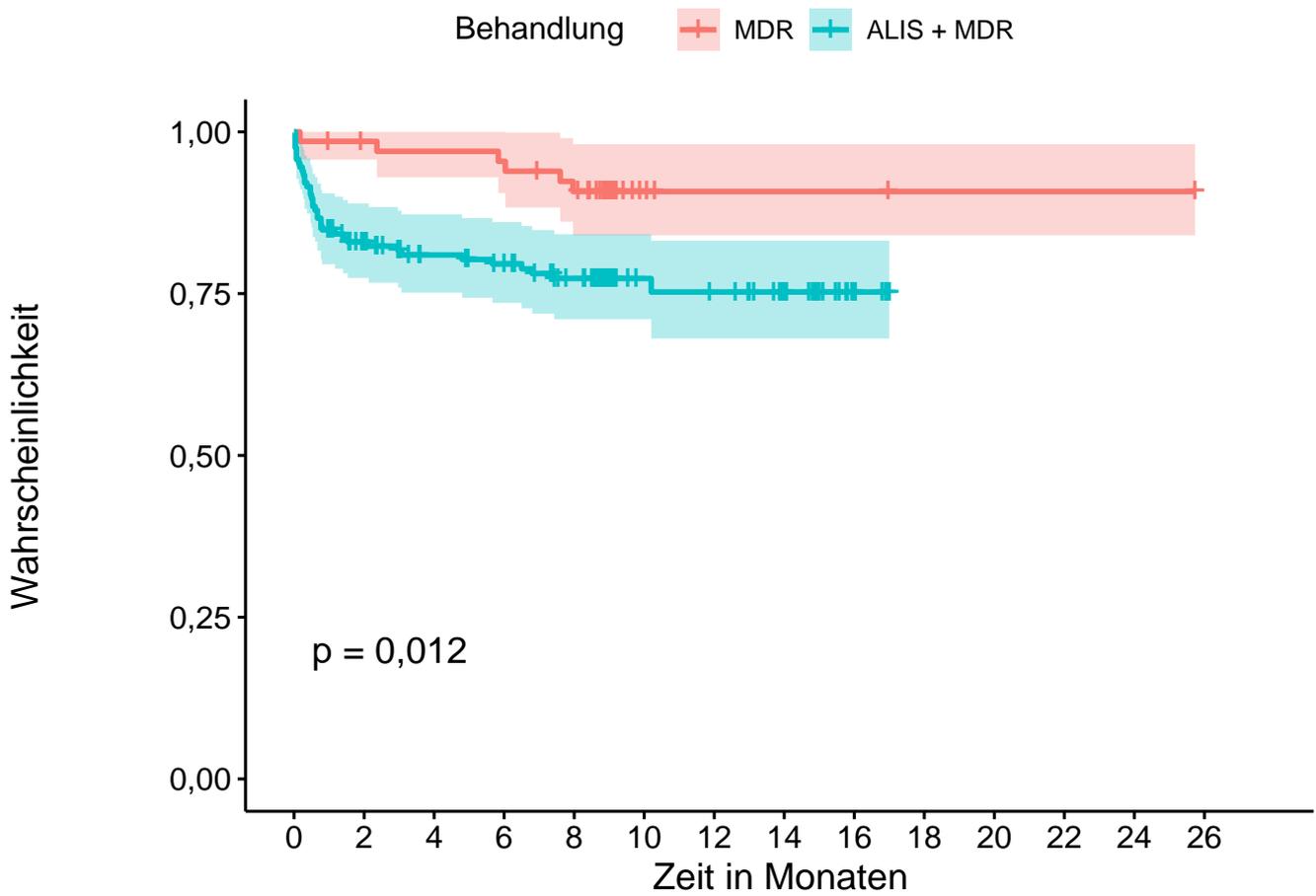
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	49	48	46	44	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	89	84	81	73	24	24	15	5	0

Zeit in Monaten

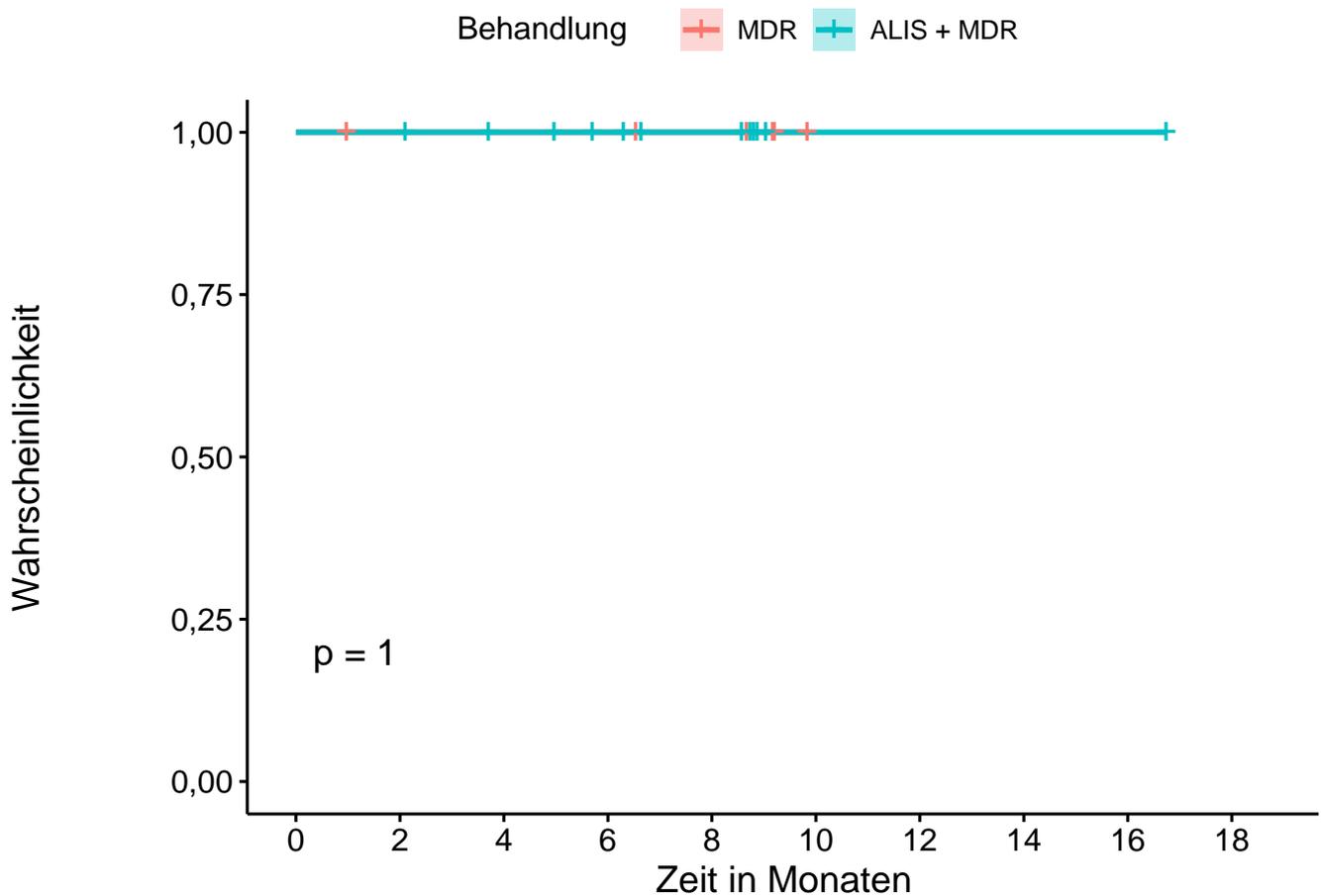
### Any AEs\_Dyspnoea\_F



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Fatigue\_Asia (excluding Japan)



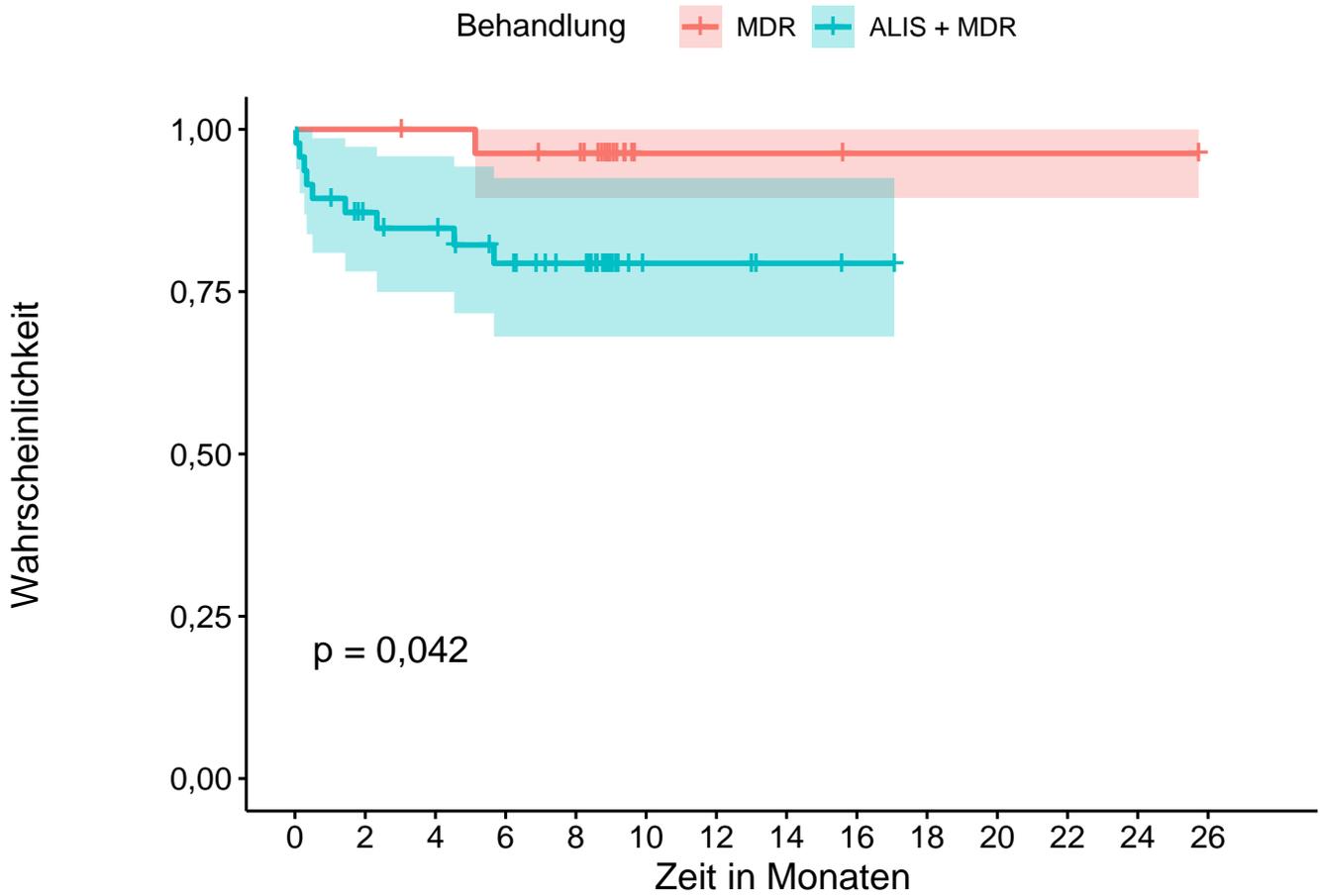
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

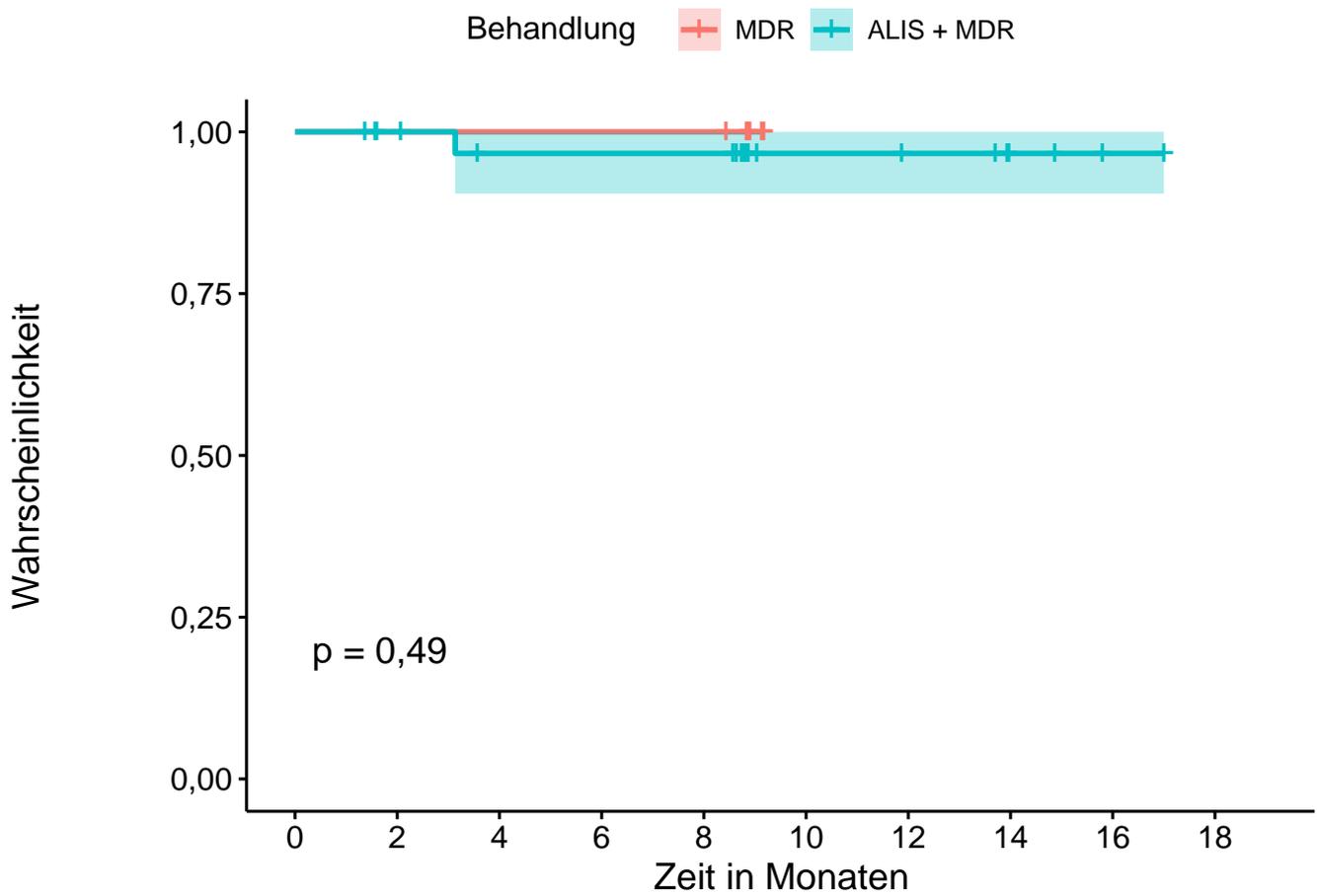
### Any AEs\_Fatigue\_Europe



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Fatigue\_Japan

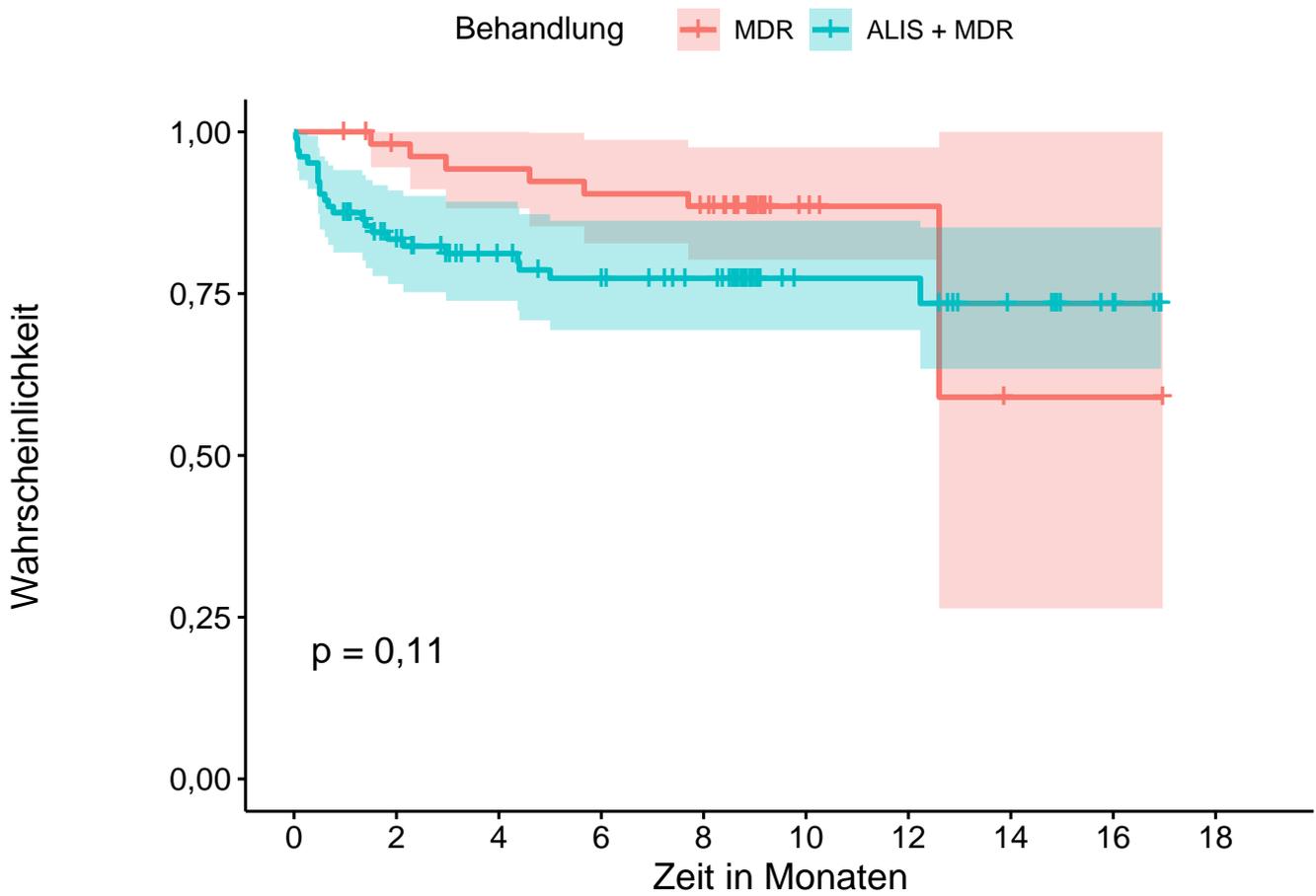


### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	28	28	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Fatigue\_North America



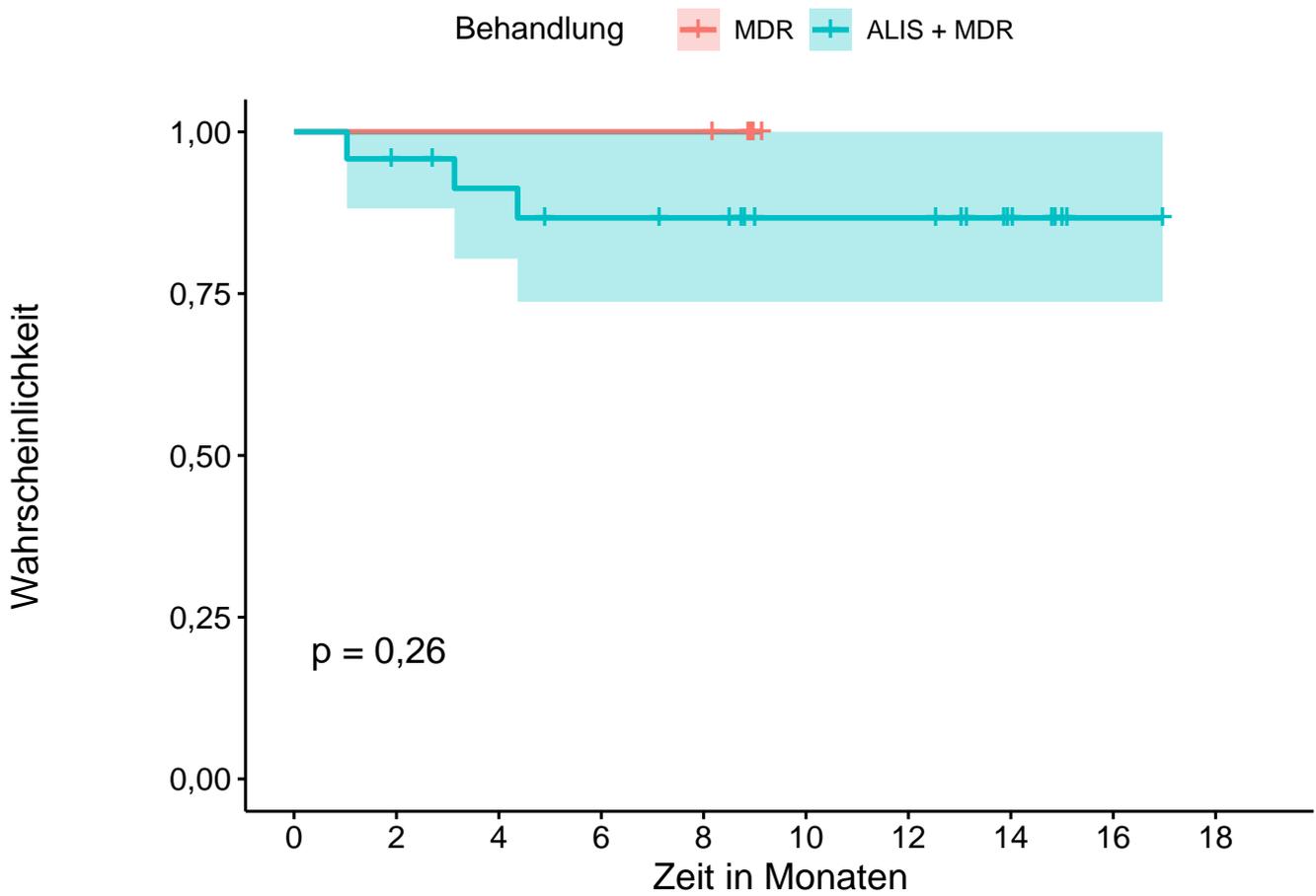
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	55	51	49	47	45	5	3	1	1	0
ALIS + MDR	104	79	65	60	54	20	20	14	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Fatigue\_Oceana



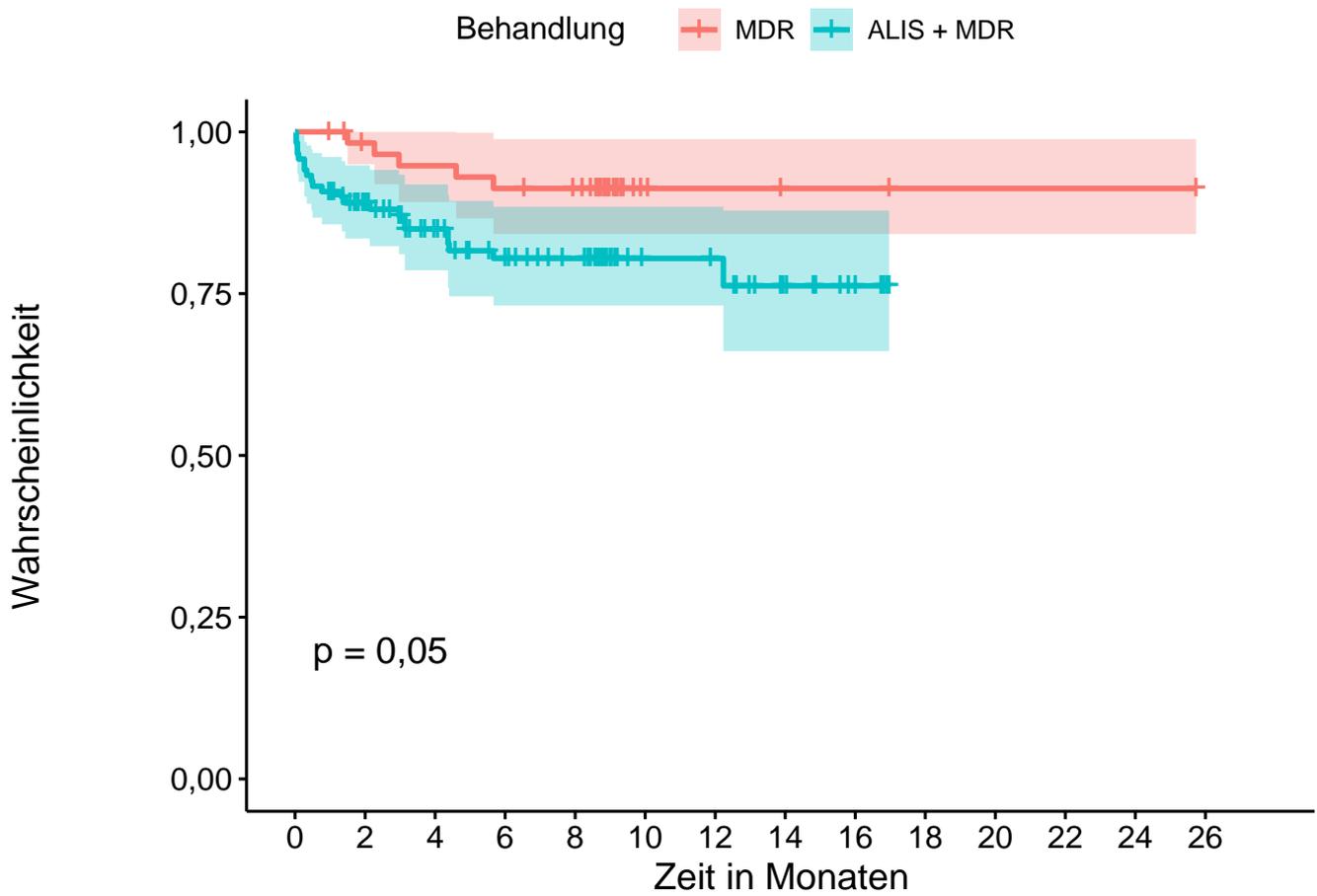
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	20	18	17	12	12	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

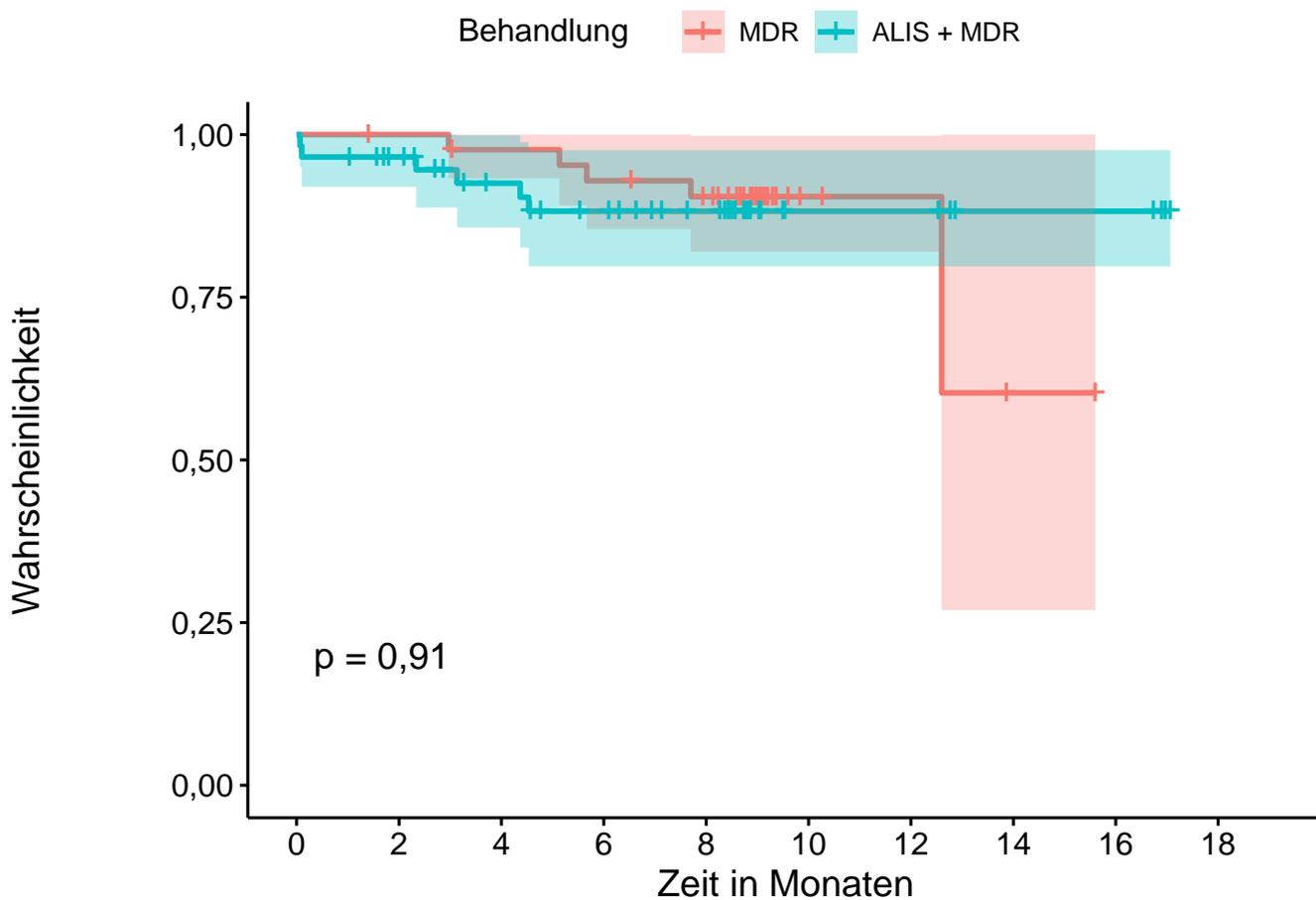
### Any AEs\_Fatigue\_ABV



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Fatigue\_M



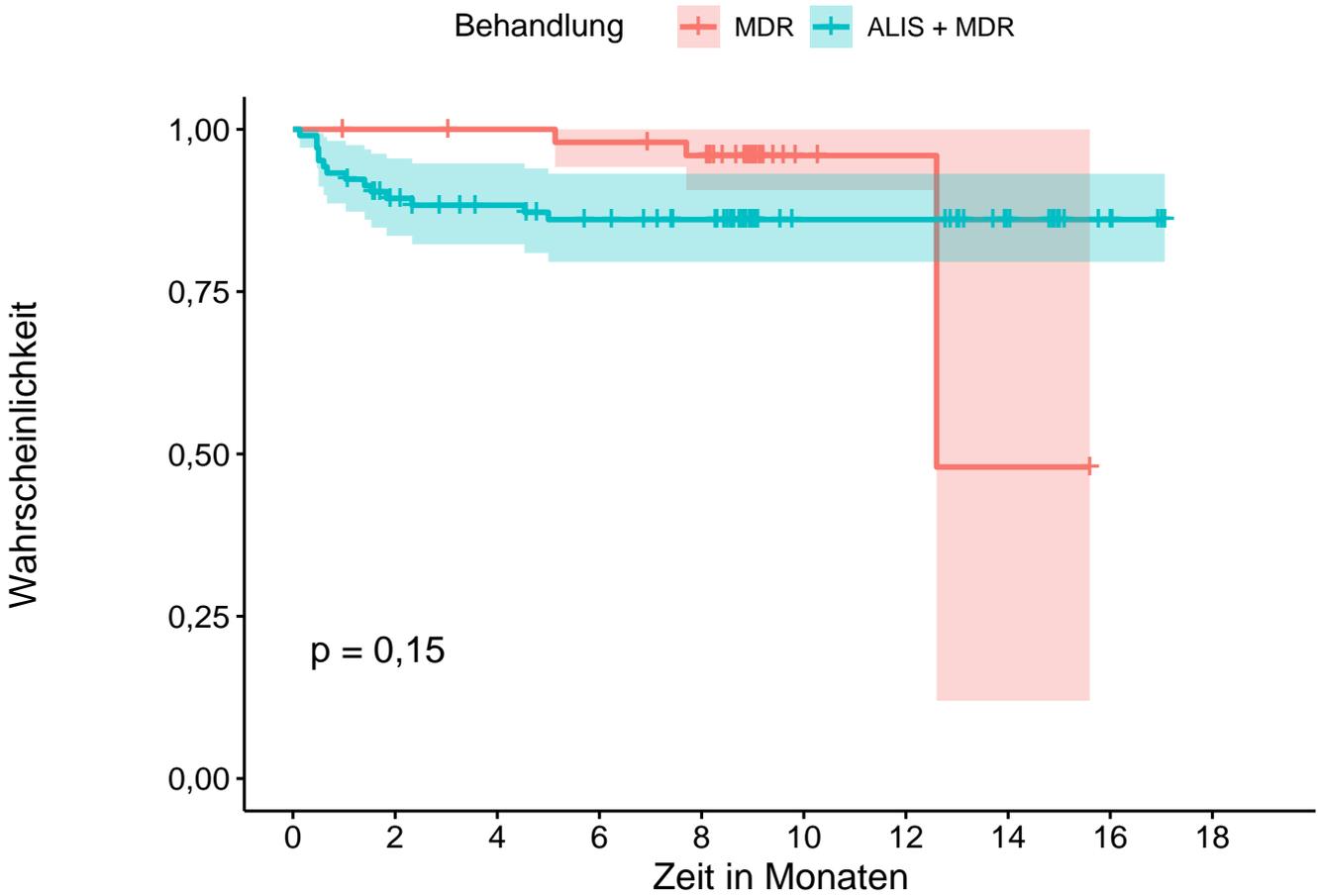
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	43	41	39	36	4	3	1	0	0
ALIS + MDR	58	51	43	38	31	7	7	4	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Fatigue\_BLW

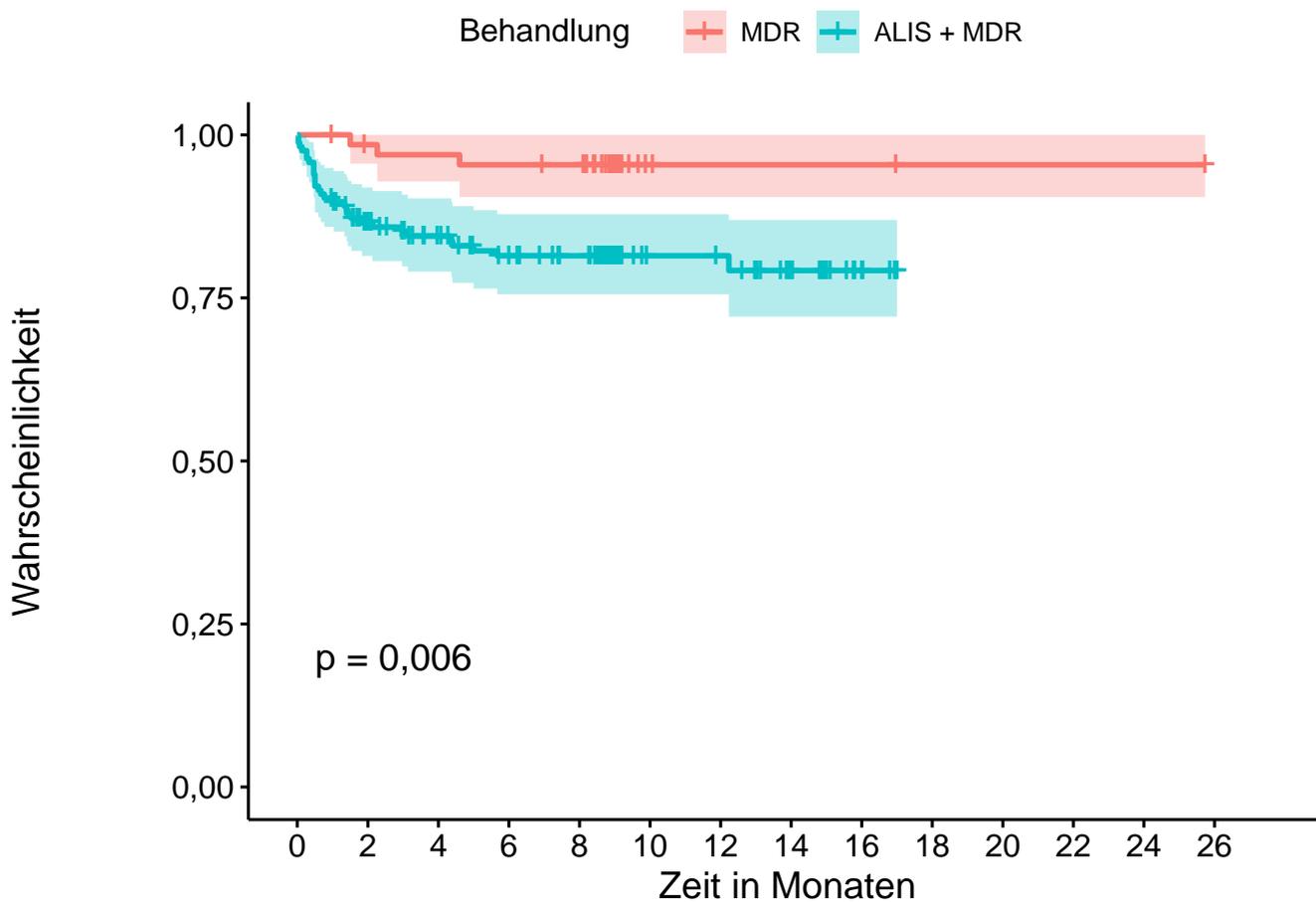


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	49	47	3	2	1	0	0
ALIS + MDR	104	87	81	76	70	24	24	15	5	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

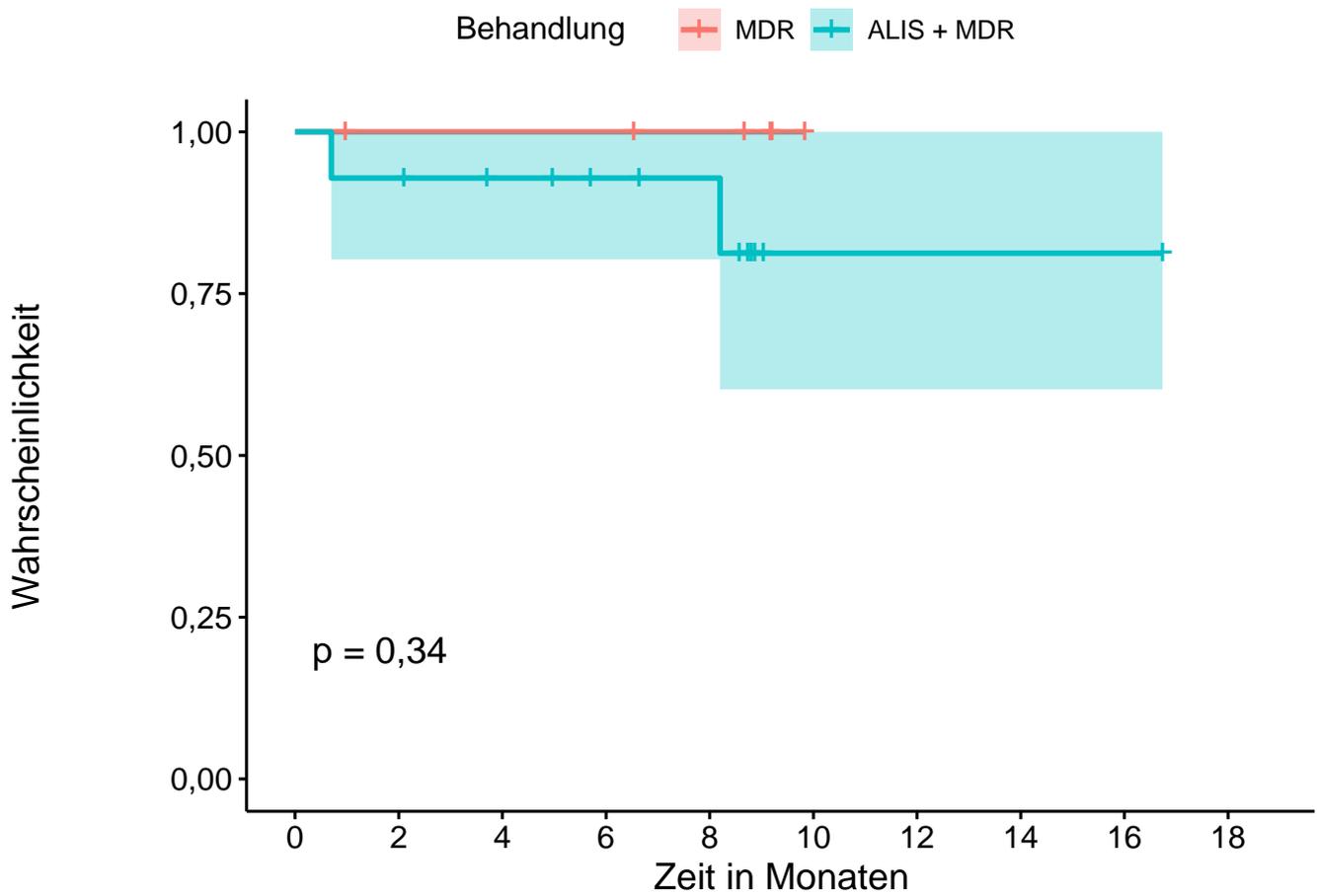
### Any AEs\_Fatigue\_F



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Weight decreased\_Asia (excluding Japan)



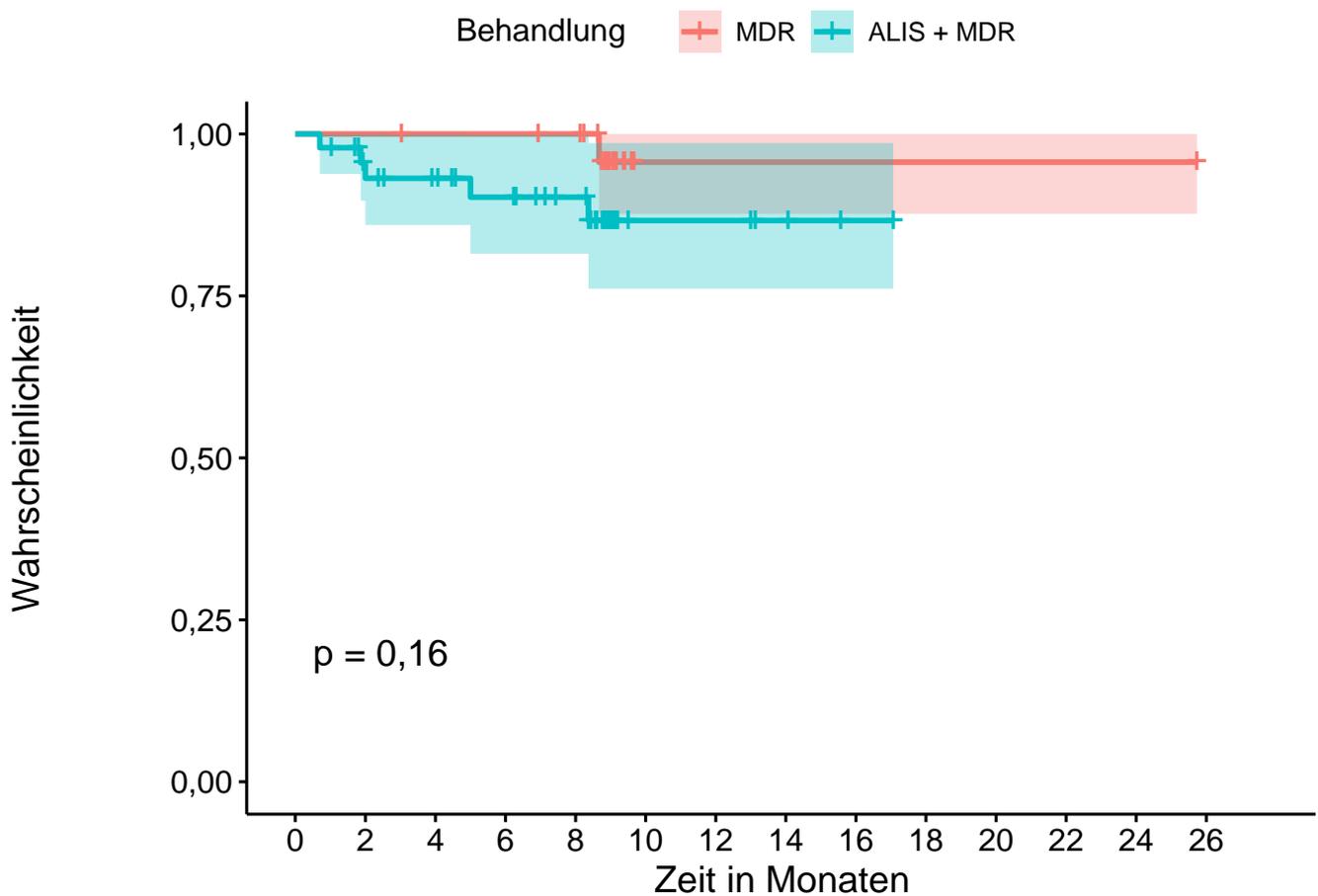
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Weight decreased\_Europe



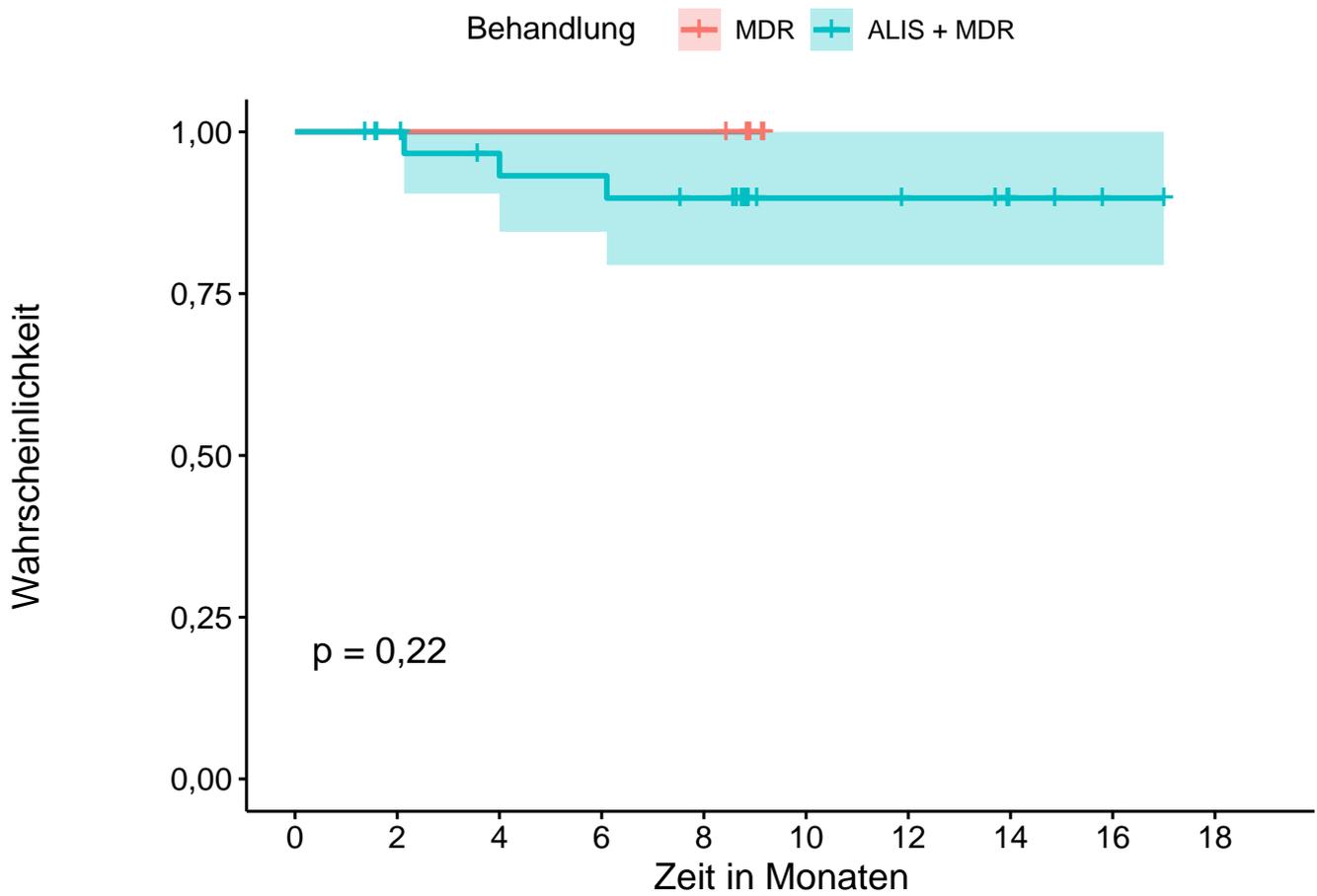
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	28	28	27	27	26	1	1	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	40	36	31	26	5	5	3	1	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Weight decreased\_Japan

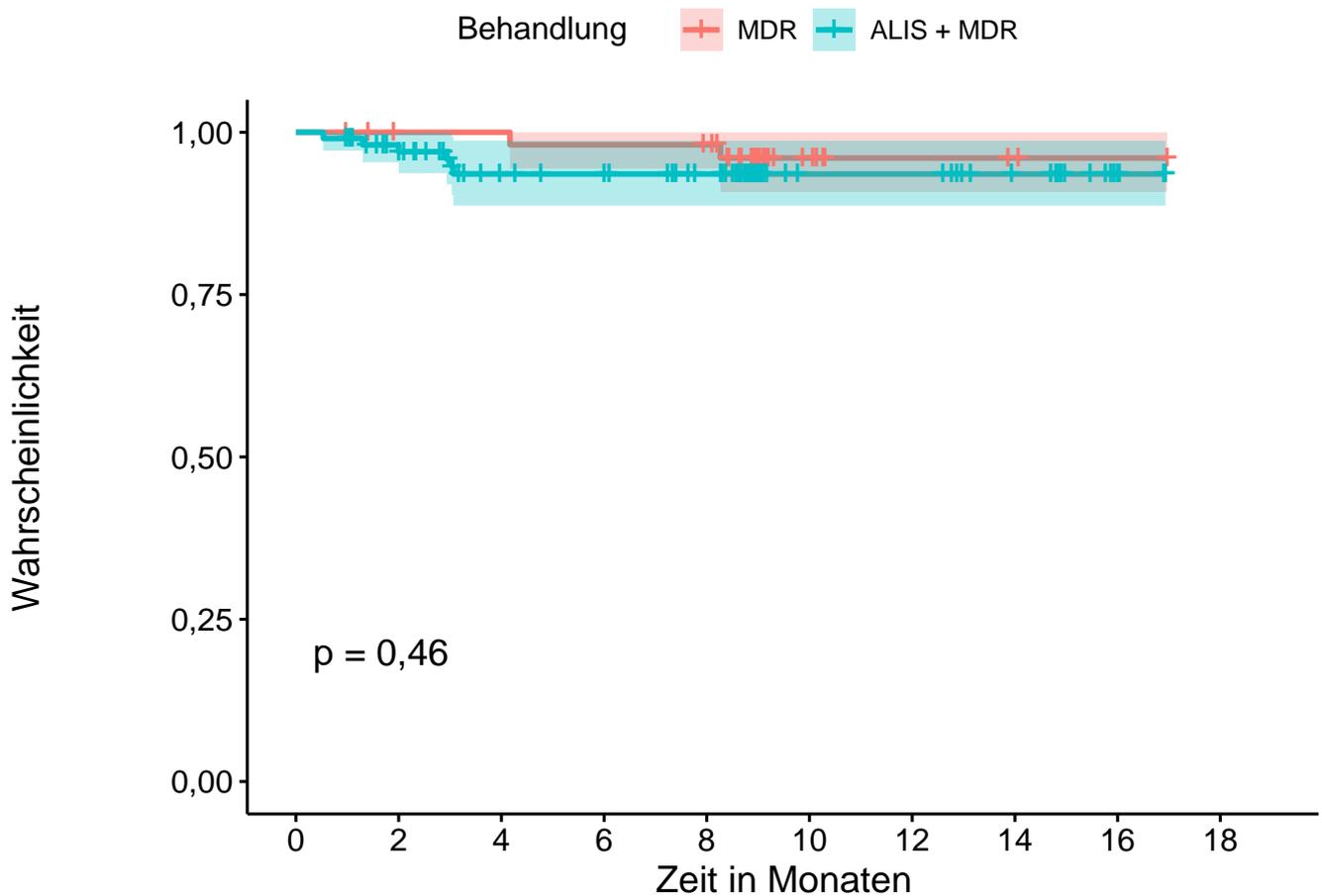


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	28	27	25	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Weight decreased\_North America



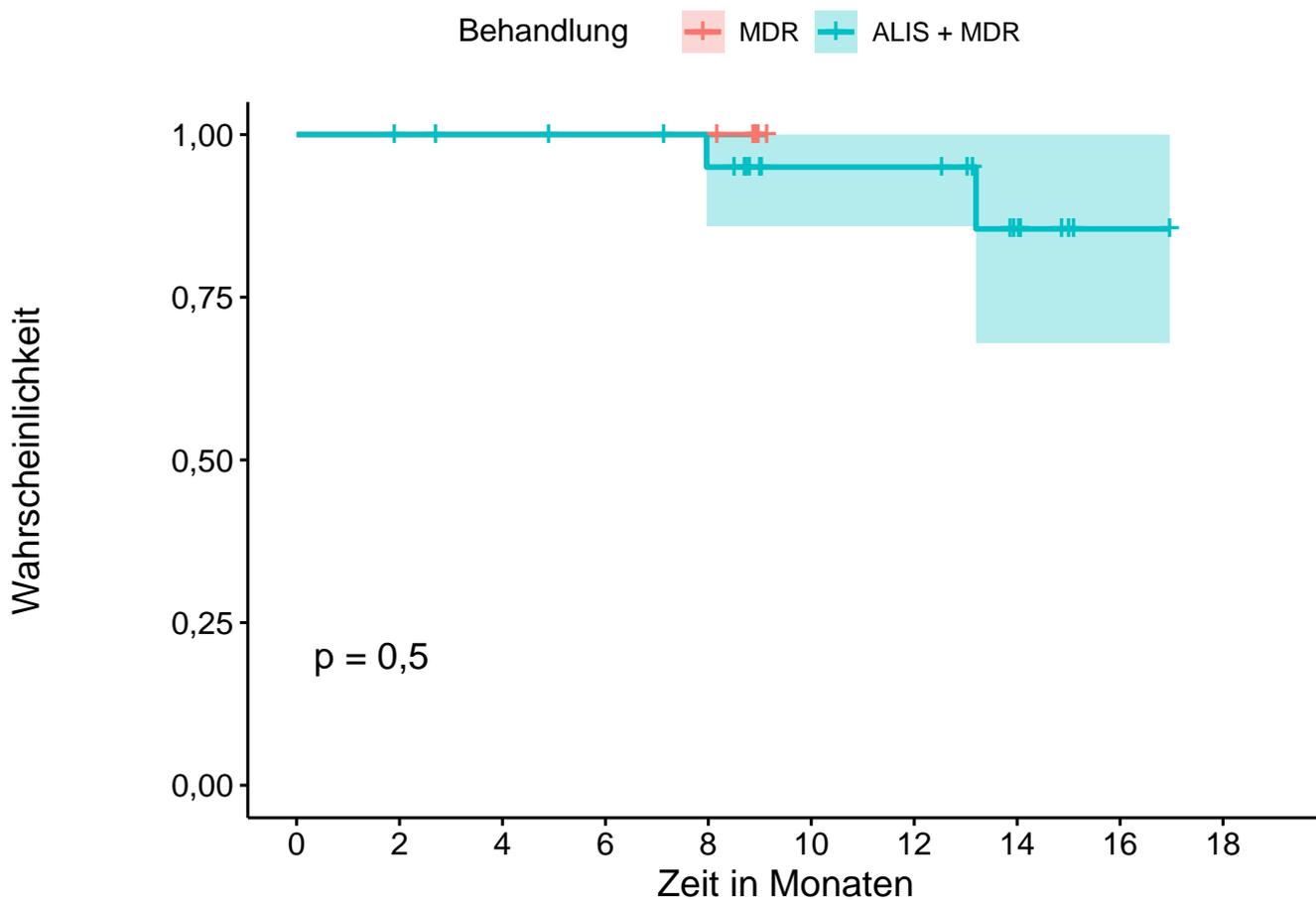
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	51	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	94	77	75	68	25	25	19	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Weight decreased\_Oceana

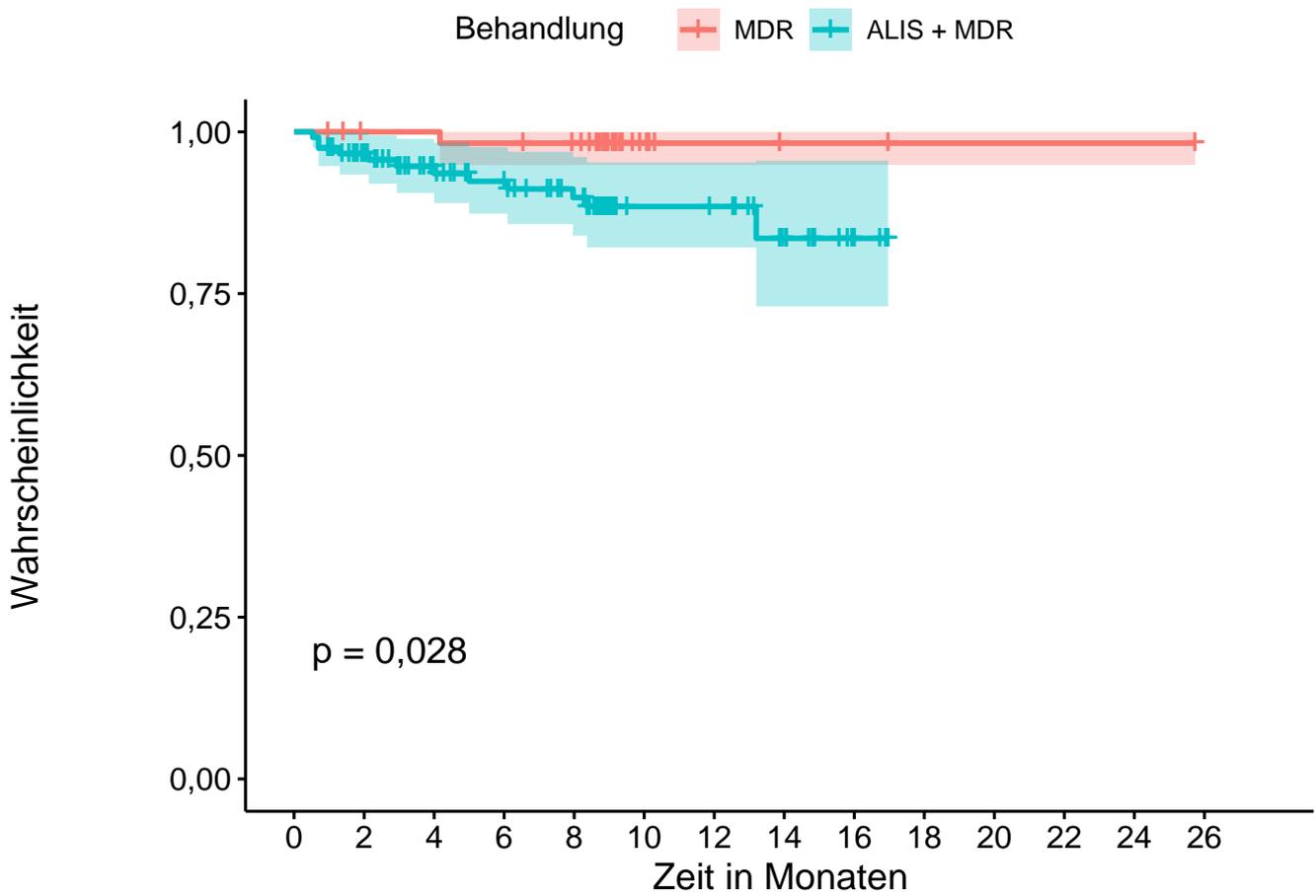


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	19	13	13	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Weight decreased\_ABV



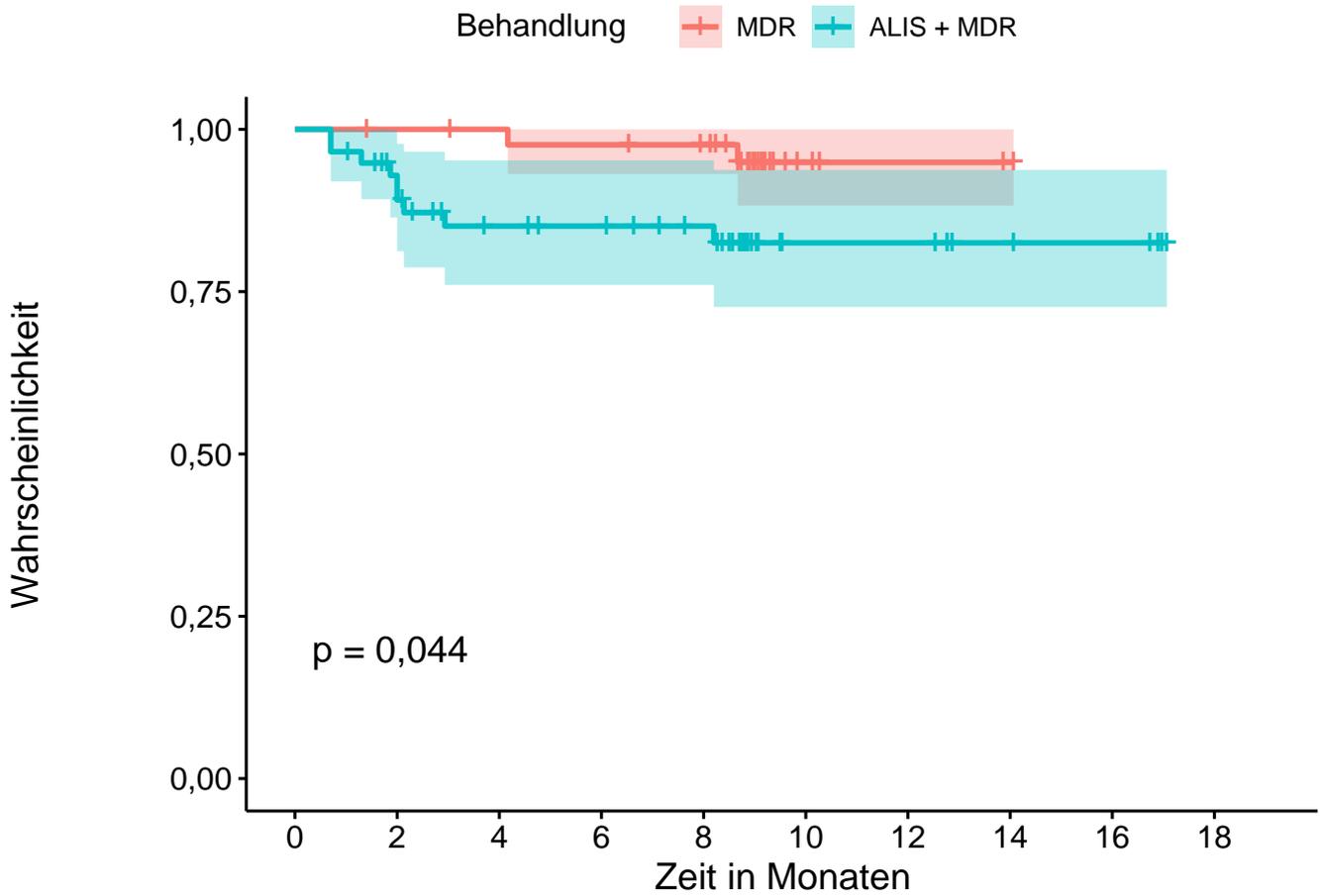
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	56	54	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	104	86	78	68	23	22	15	4	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Weight decreased\_M



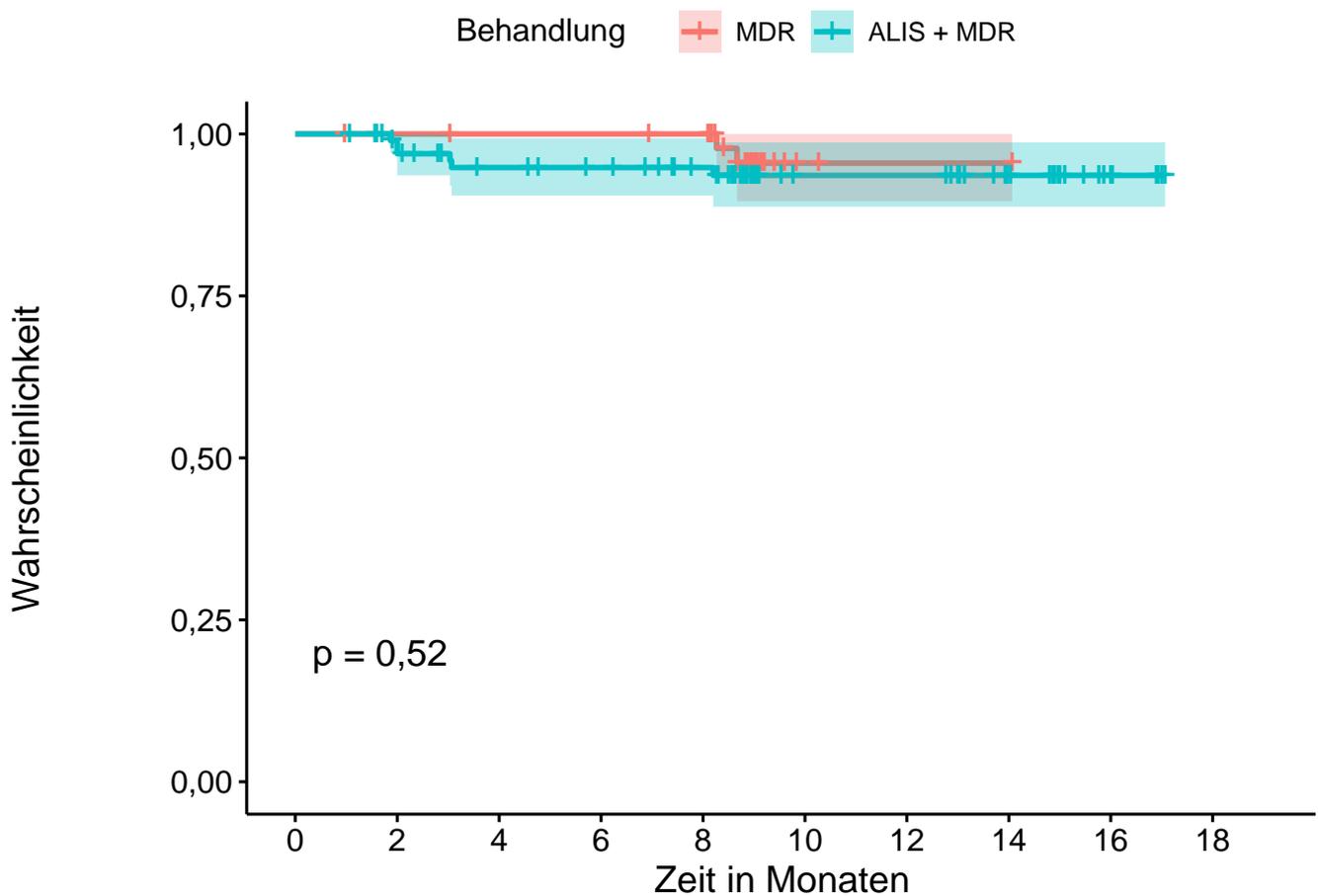
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	43	42	41	39	4	2	1	0	0
ALIS + MDR	58	49	40	38	33	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Weight decreased\_BLW



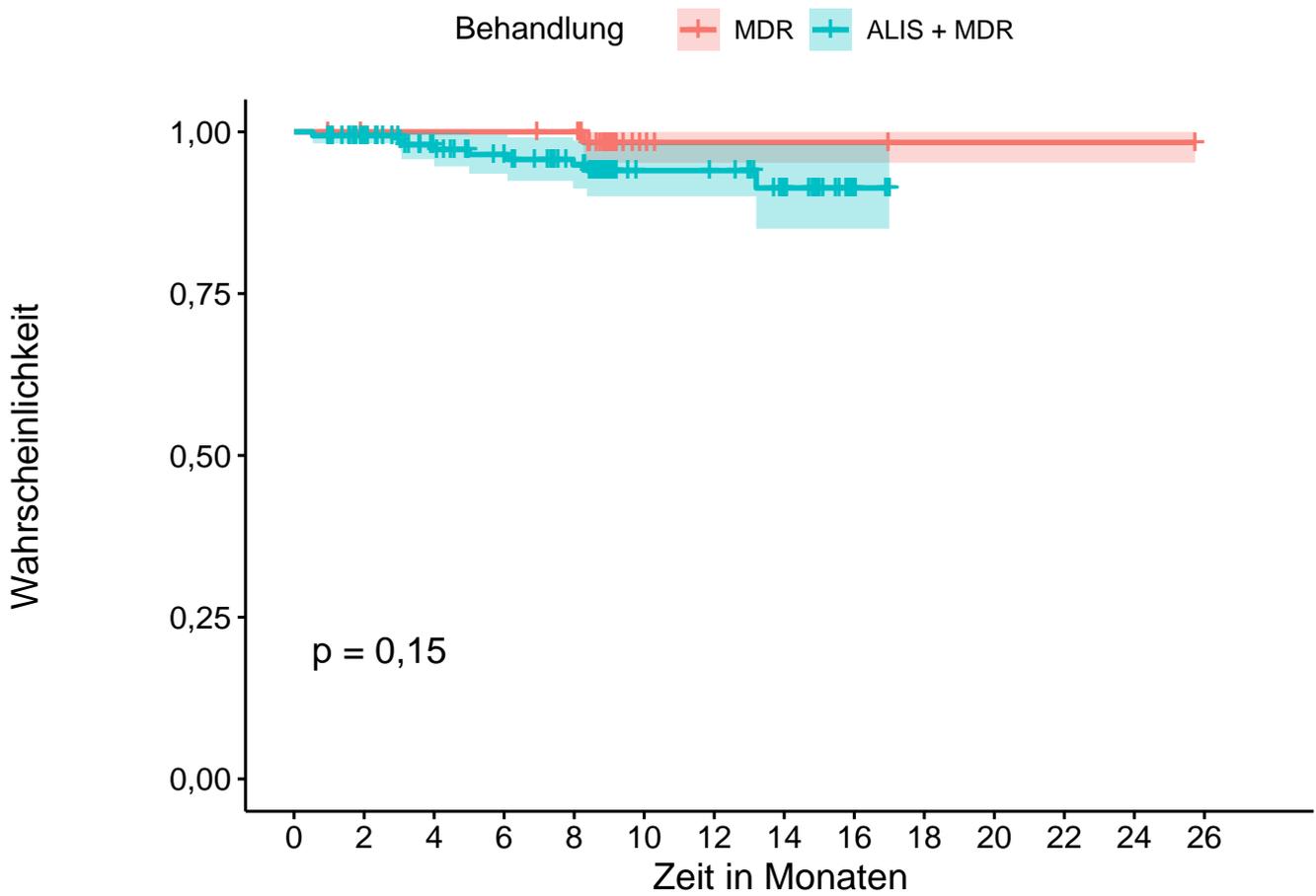
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	51	50	50	49	2	1	1	0	0
ALIS + MDR	104	97	88	85	78	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Weight decreased\_F



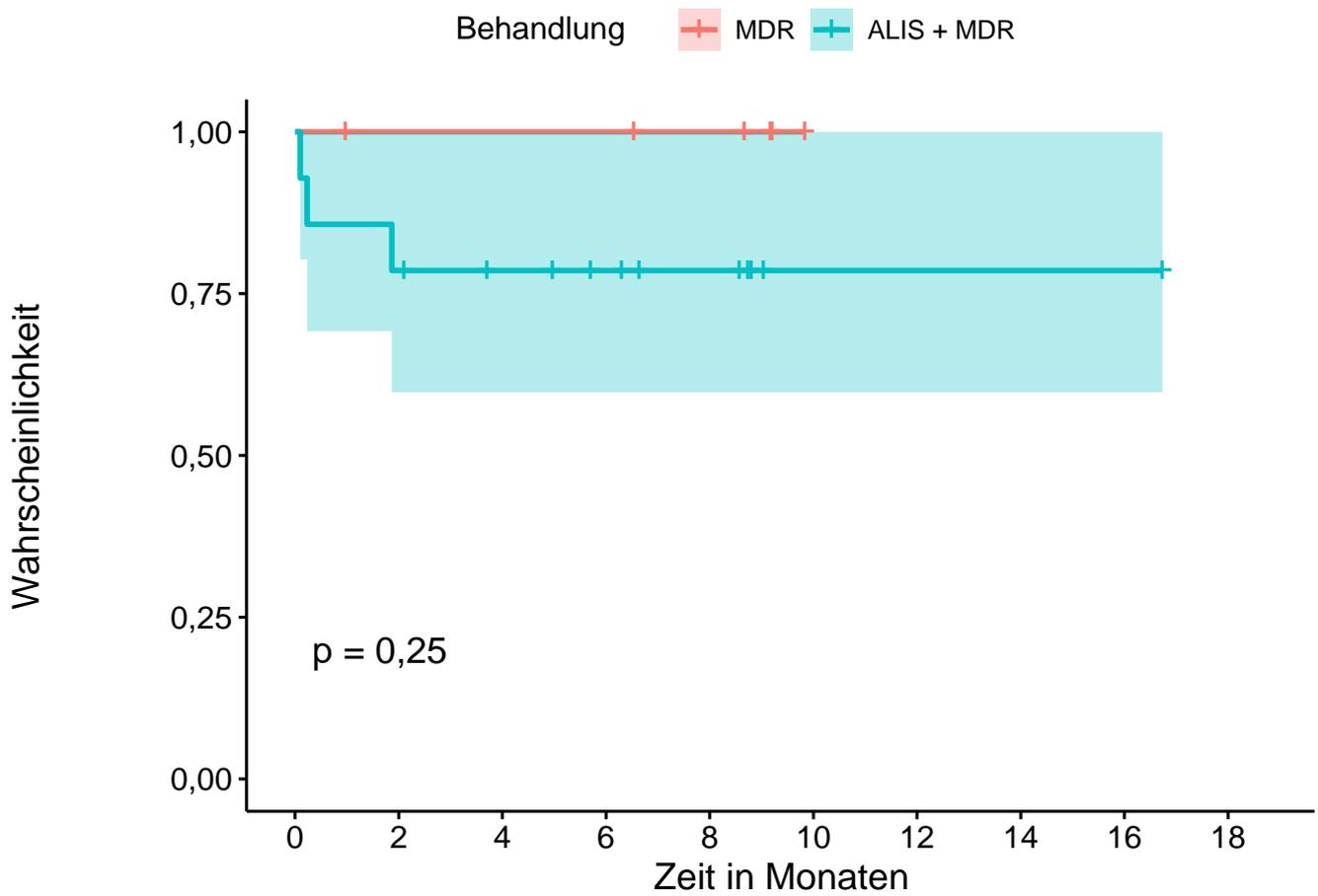
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	134	125	113	43	42	28	6	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_Asia (excluding Japan)



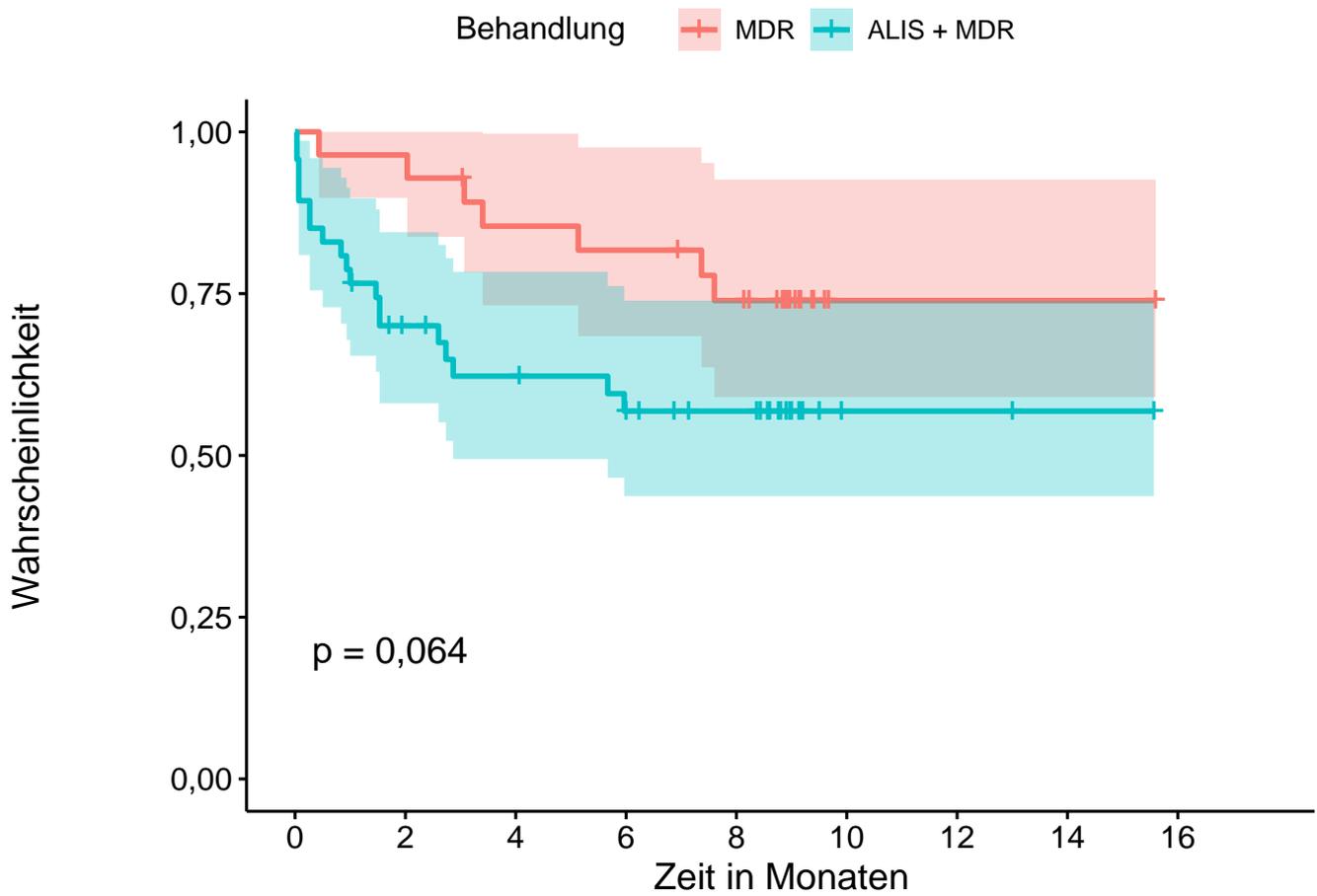
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	11	9	7	5	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_Europe



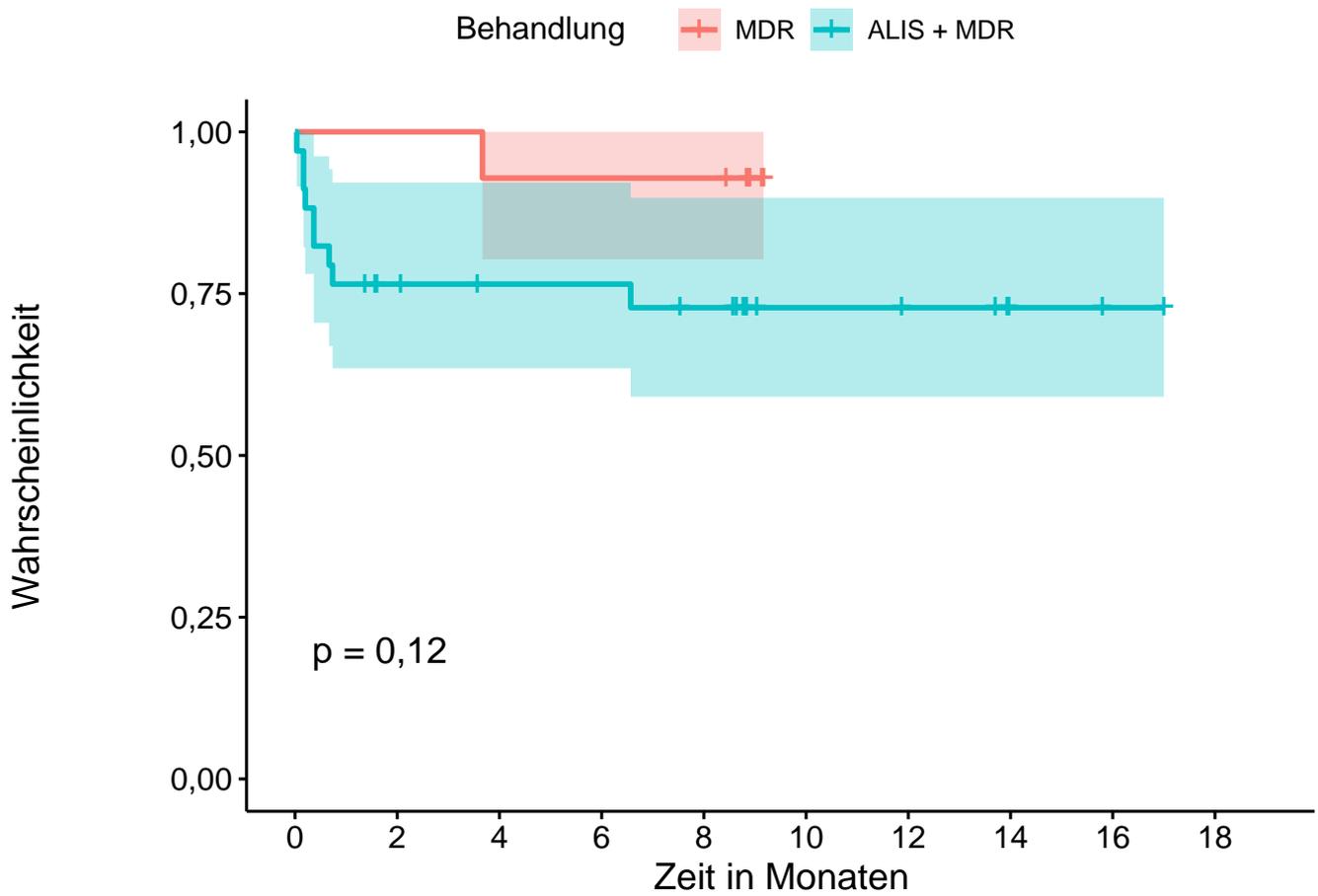
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	28	27	23	22	19	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	29	24	21	17	2	2	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_Japan



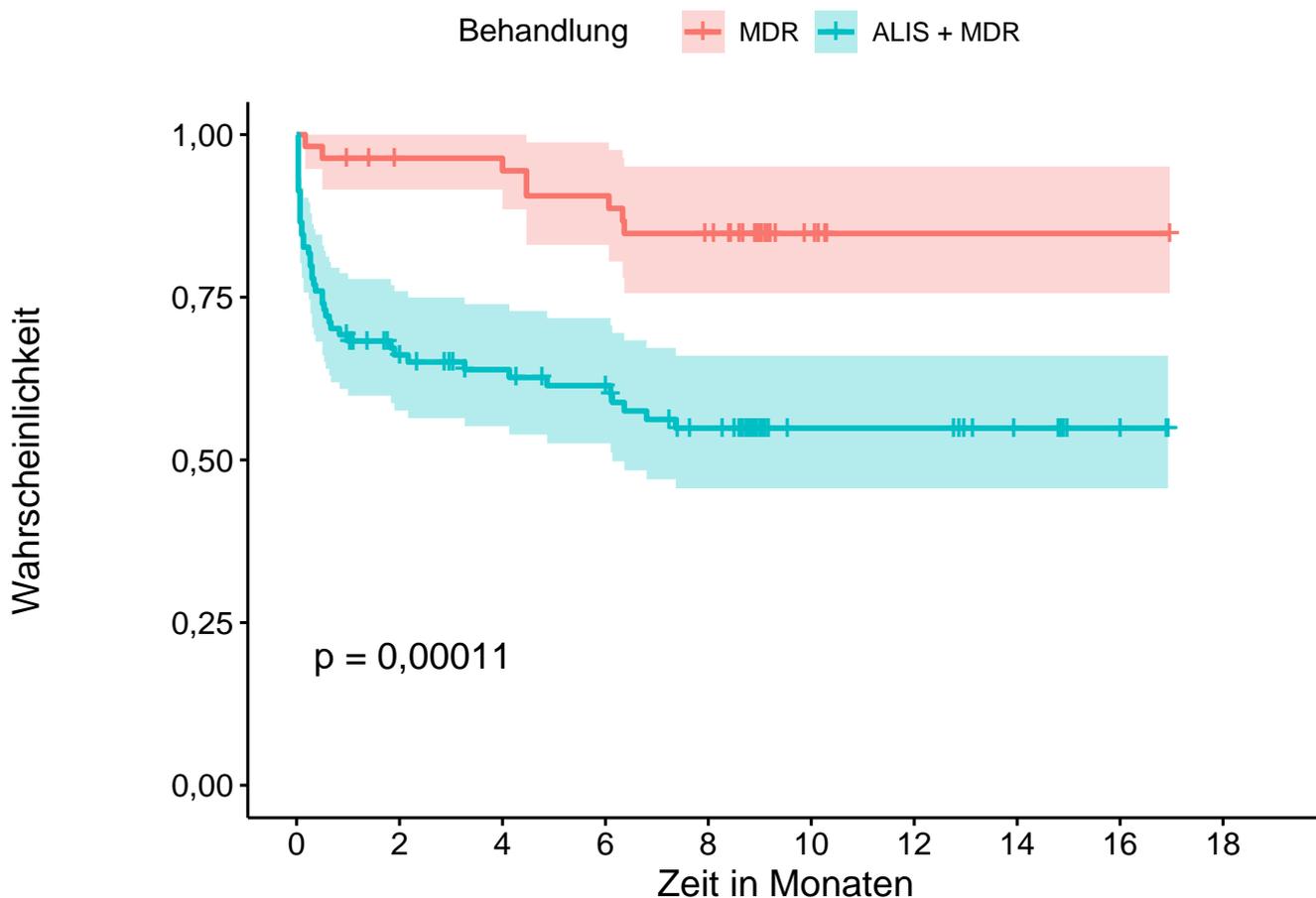
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	14	14	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	23	21	21	19	6	5	2	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_North America



### Patienten unter Risiko

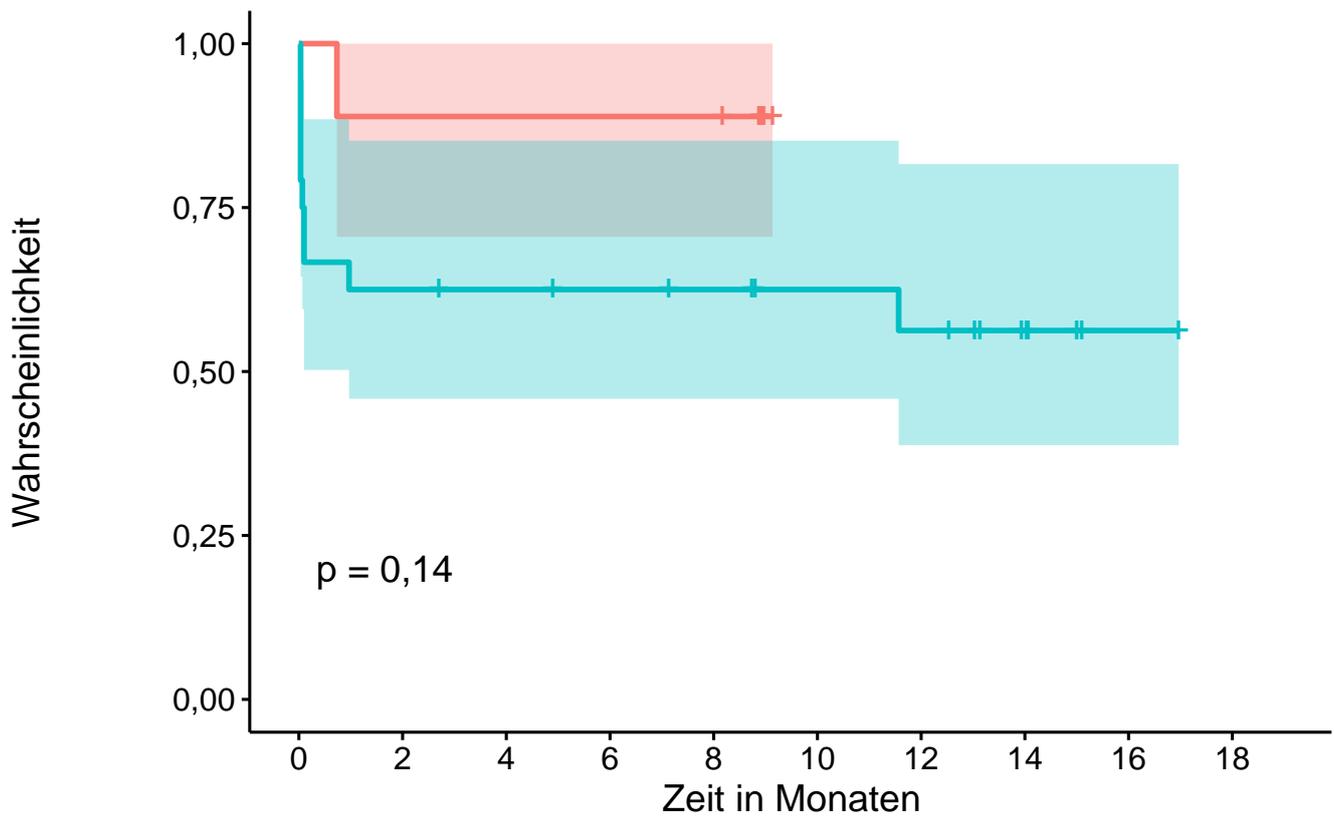
Behandlung

MDR	55	50	50	47	43	5	1	1	1	0
ALIS + MDR	104	62	53	49	39	14	14	9	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_Oceana

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

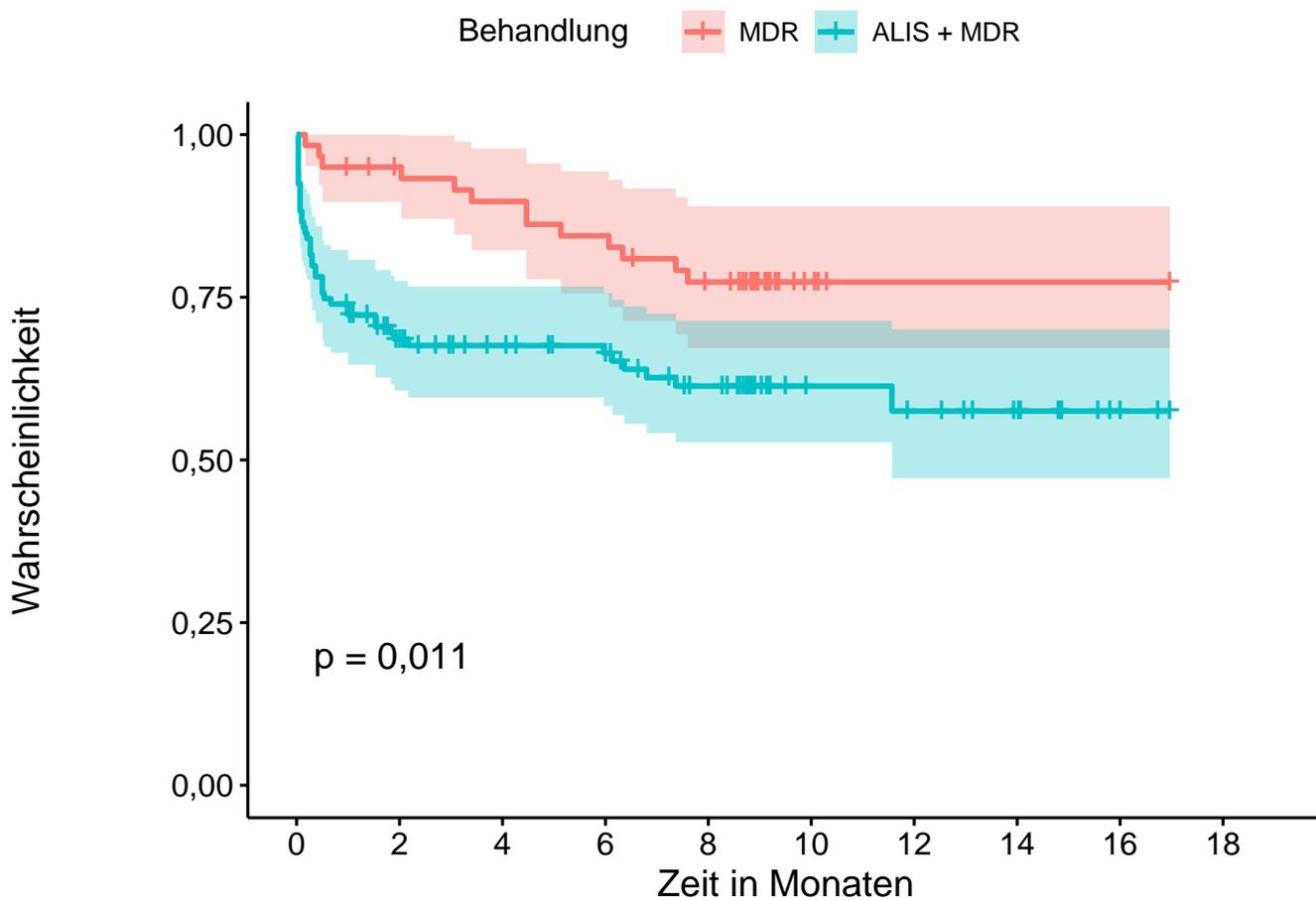


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	15	14	13	12	10	9	5	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_ABV



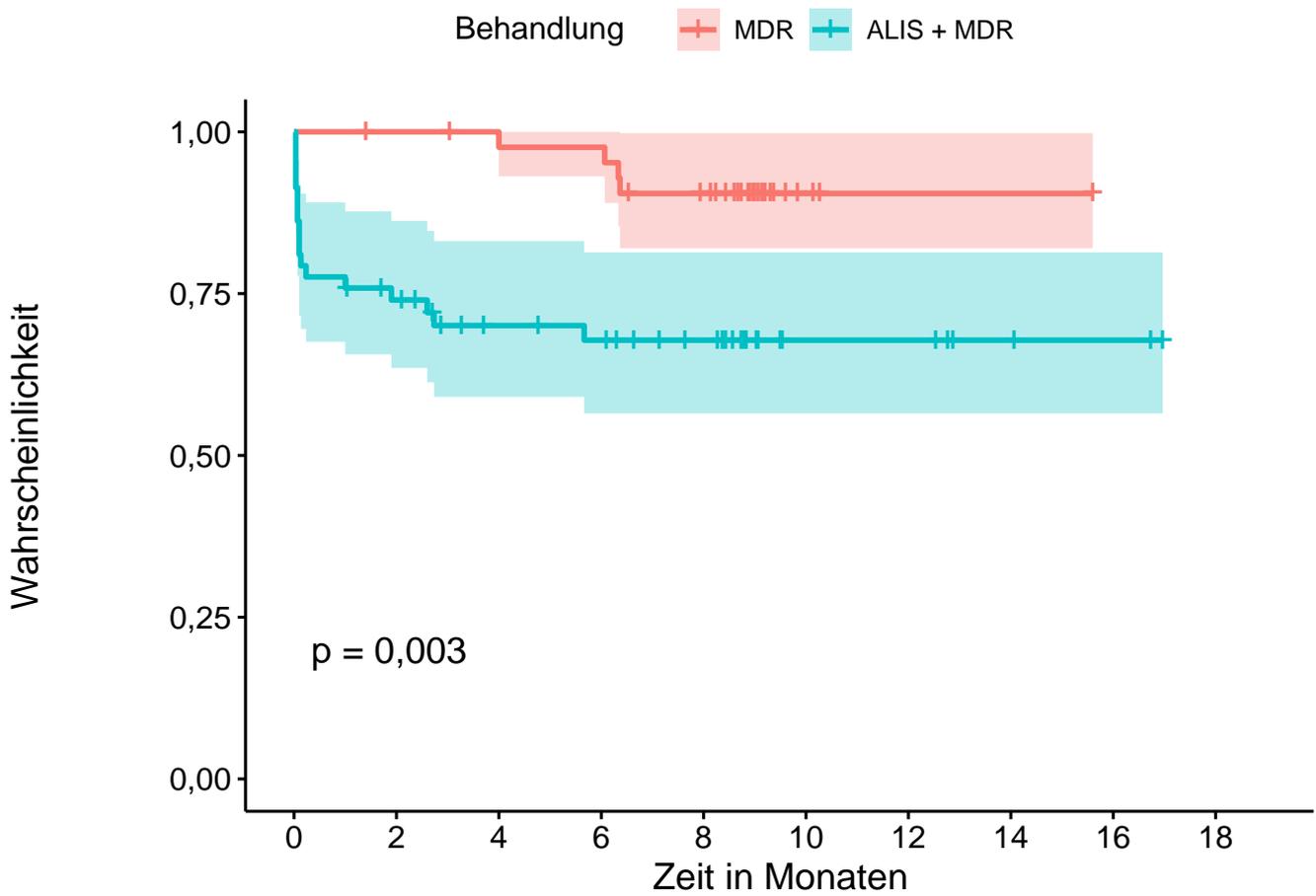
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	60	54	51	48	42	4	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	72	62	57	45	16	14	10	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_M



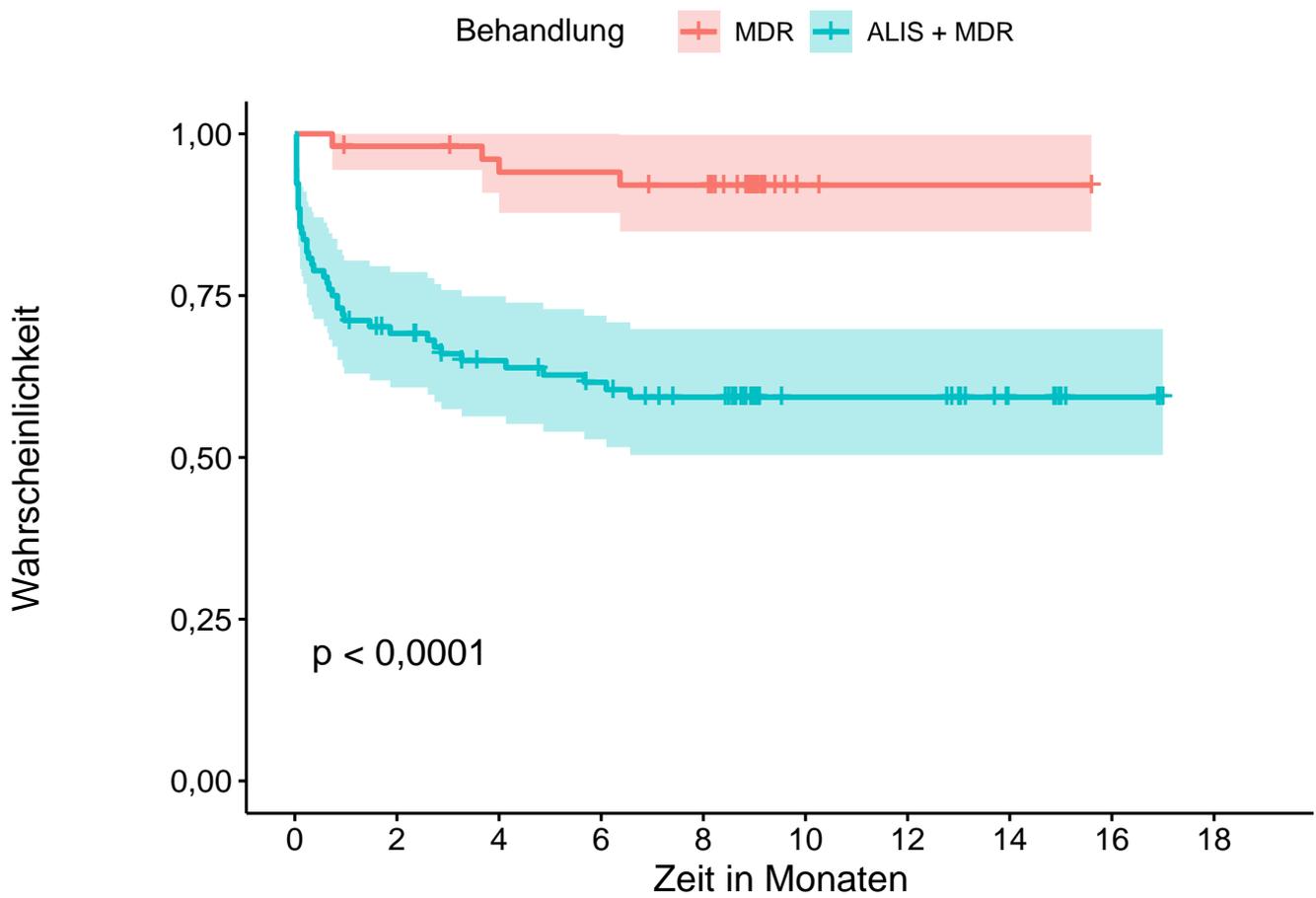
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	43	42	41	36	3	1	1	0	0
ALIS + MDR	58	40	32	30	24	6	6	3	2	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Cough\_BLW

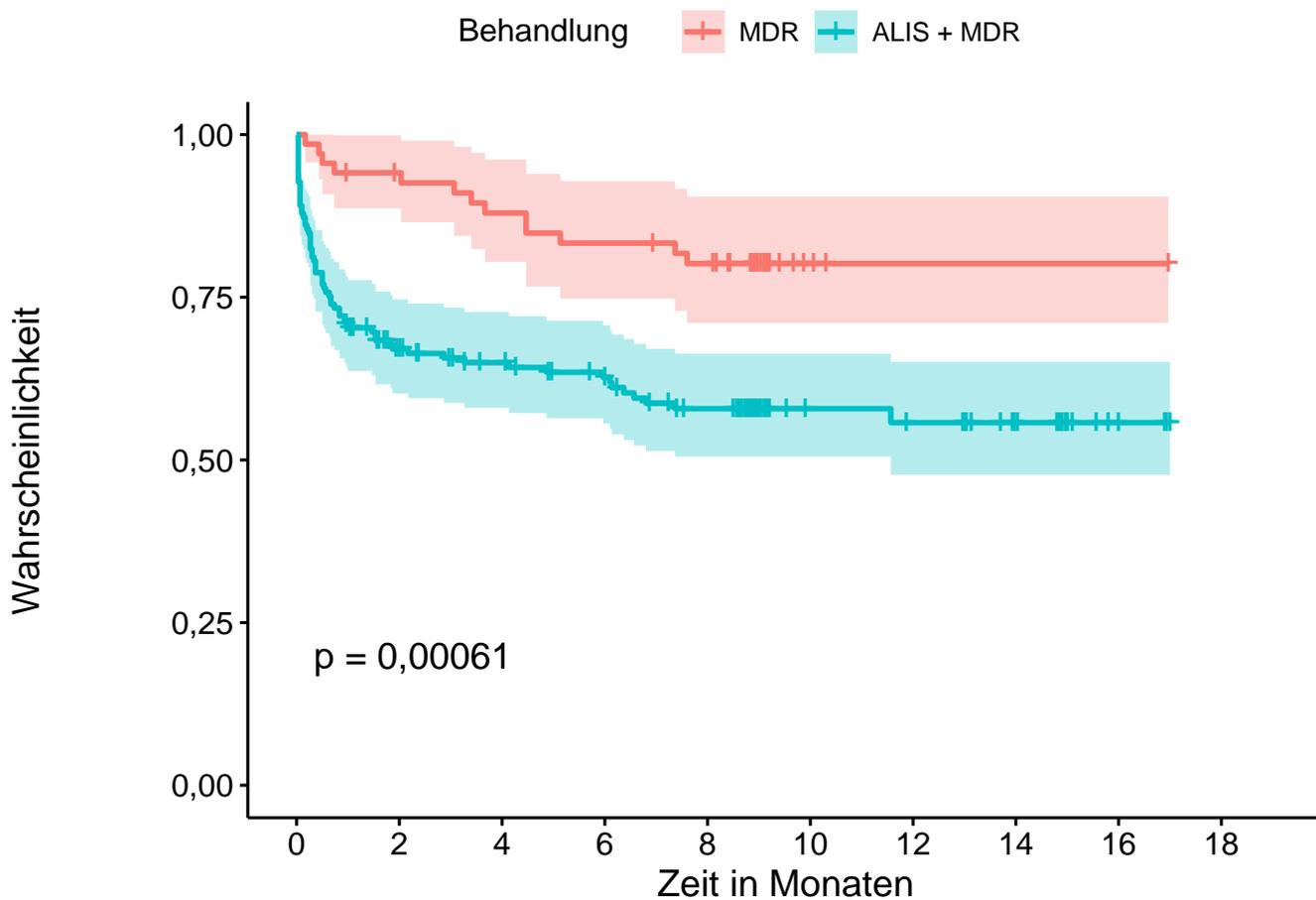


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	50	48	47	45	2	1	1	0	0
ALIS + MDR	104	68	59	54	47	17	17	8	3	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Cough\_F



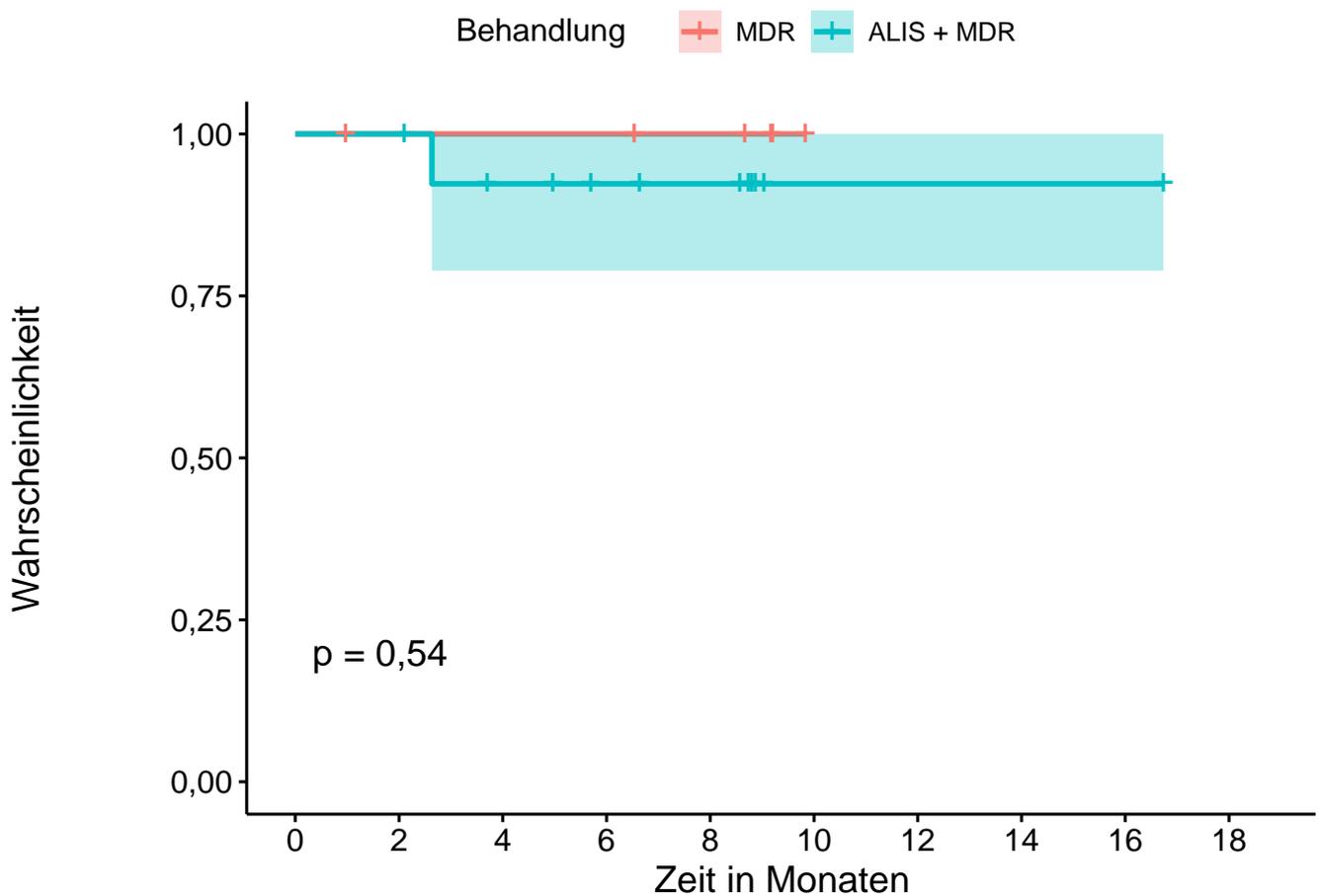
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	61	57	54	51	3	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	100	89	81	68	27	25	15	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_Asia (excluding Japan)



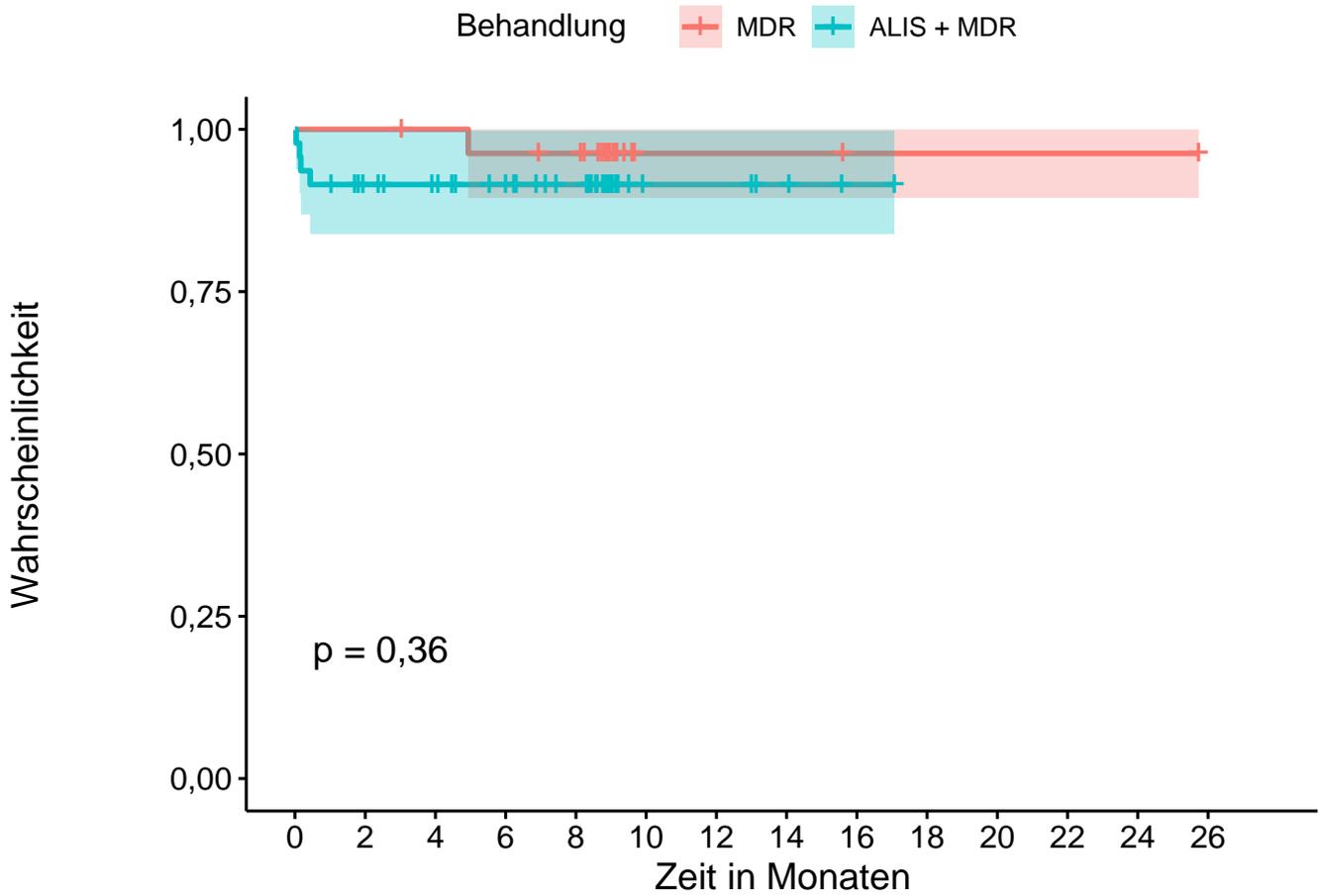
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	11	9	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_Europe

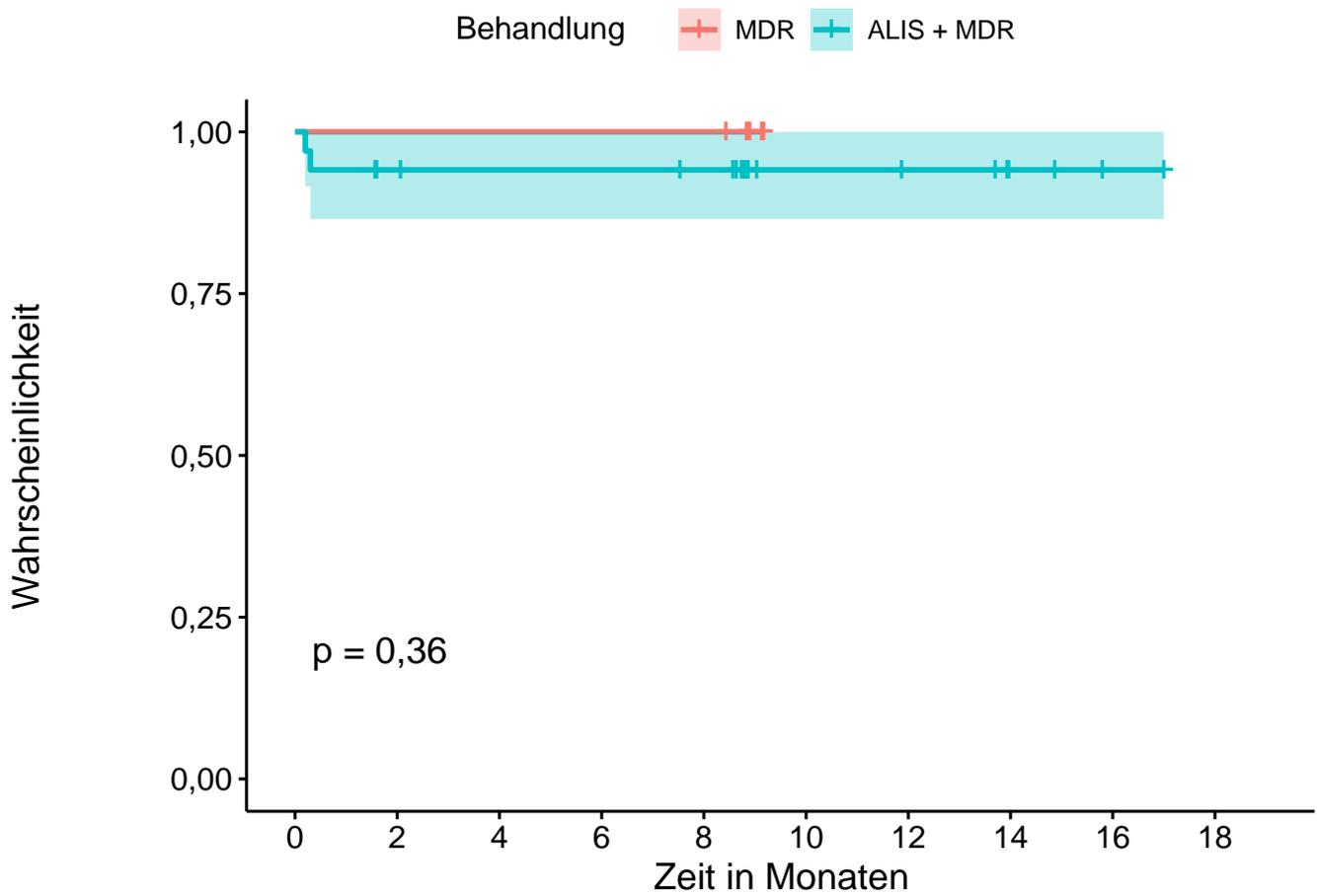


### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	28	28	27	26	25	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	38	34	30	24	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_Japan



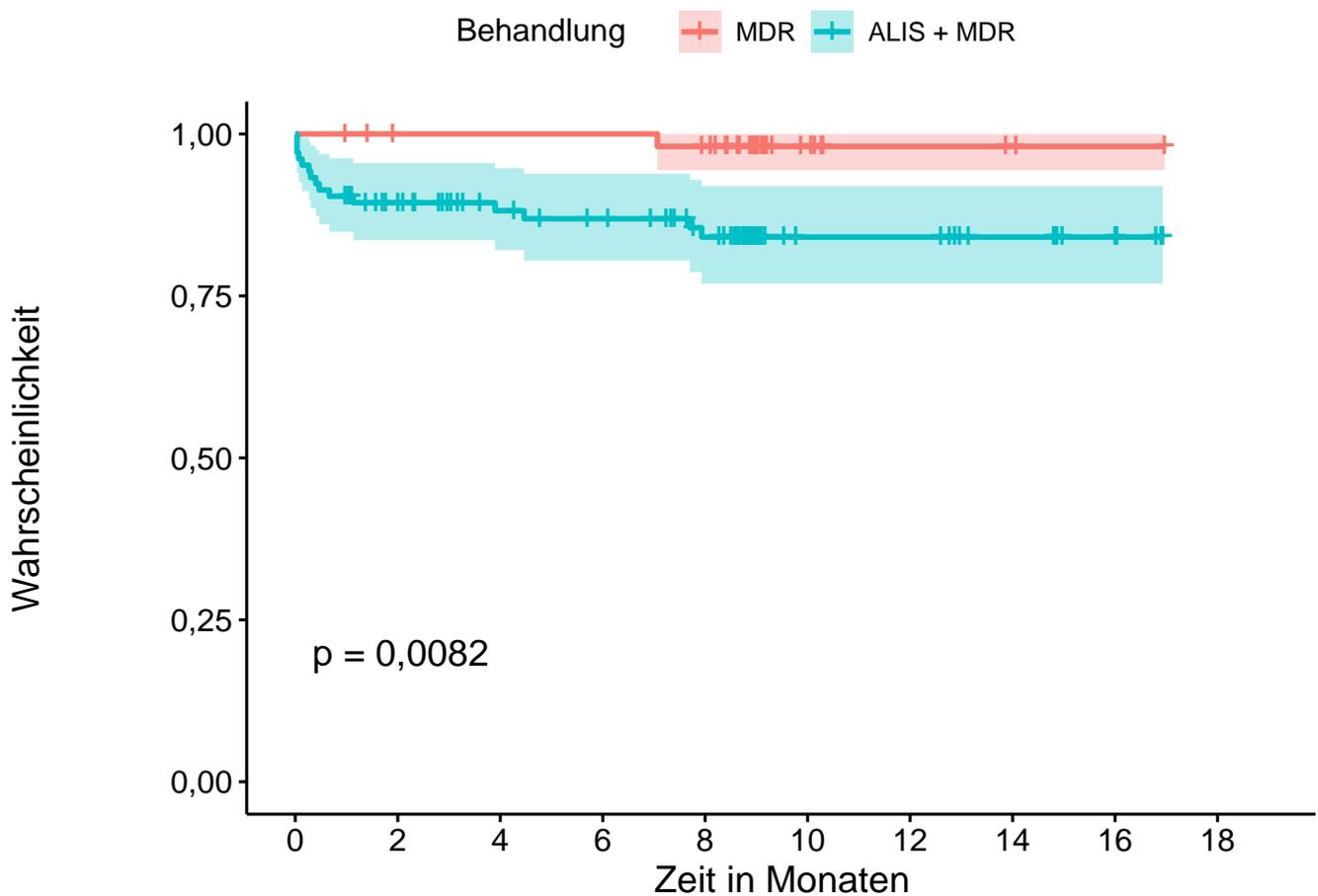
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	29	29	28	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_North America



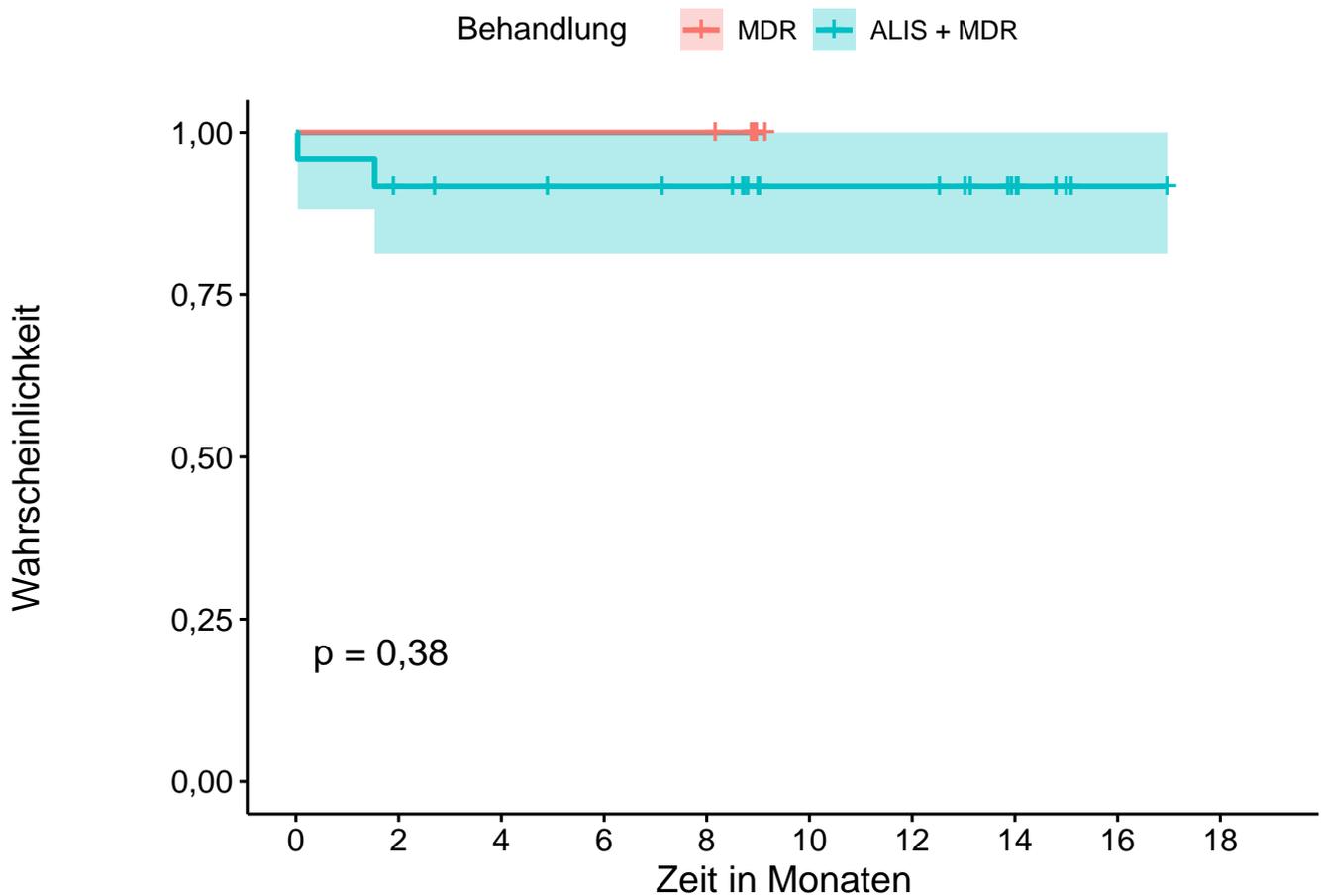
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	85	72	68	59	18	18	13	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_Oceana

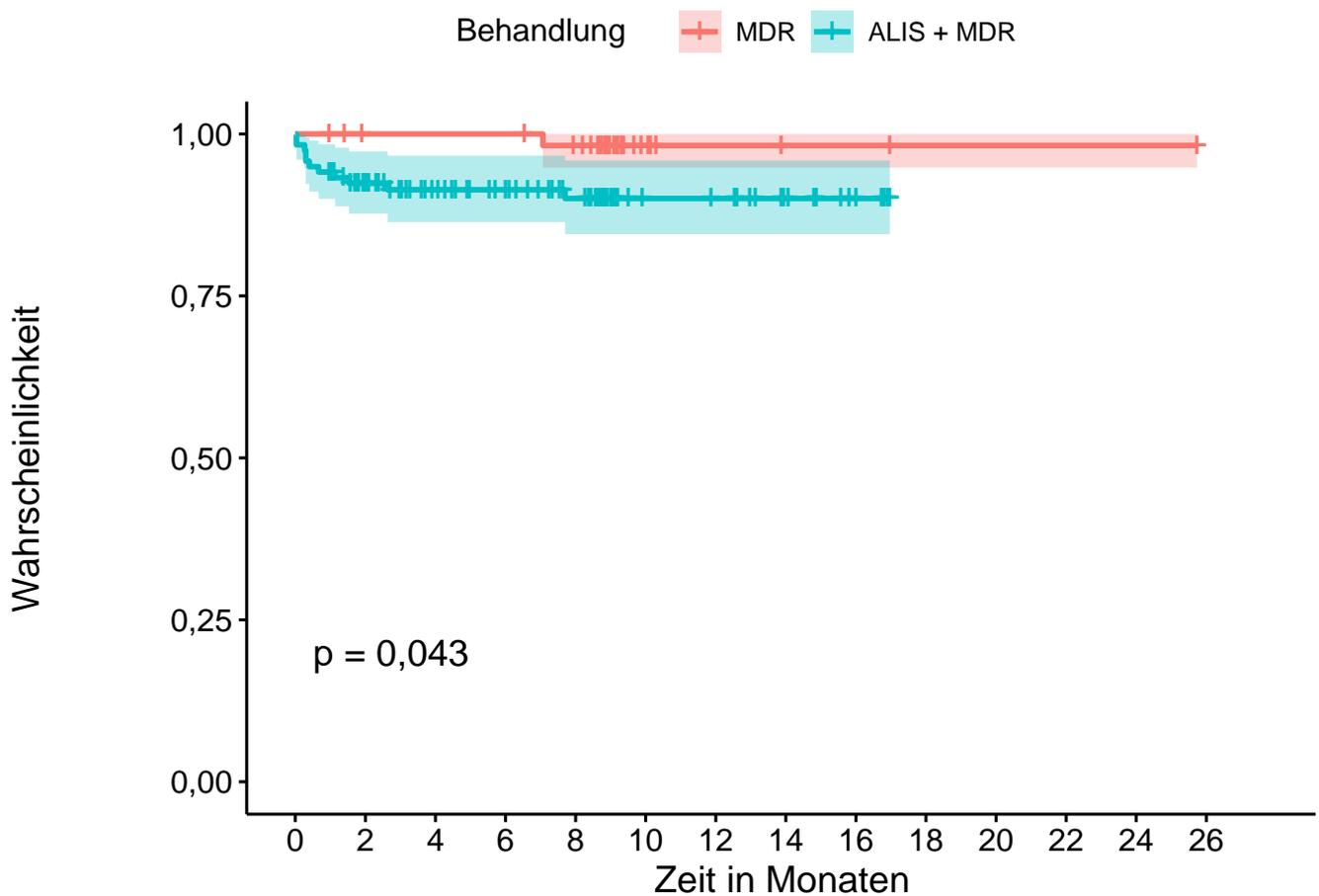


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	21	20	19	18	11	11	6	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

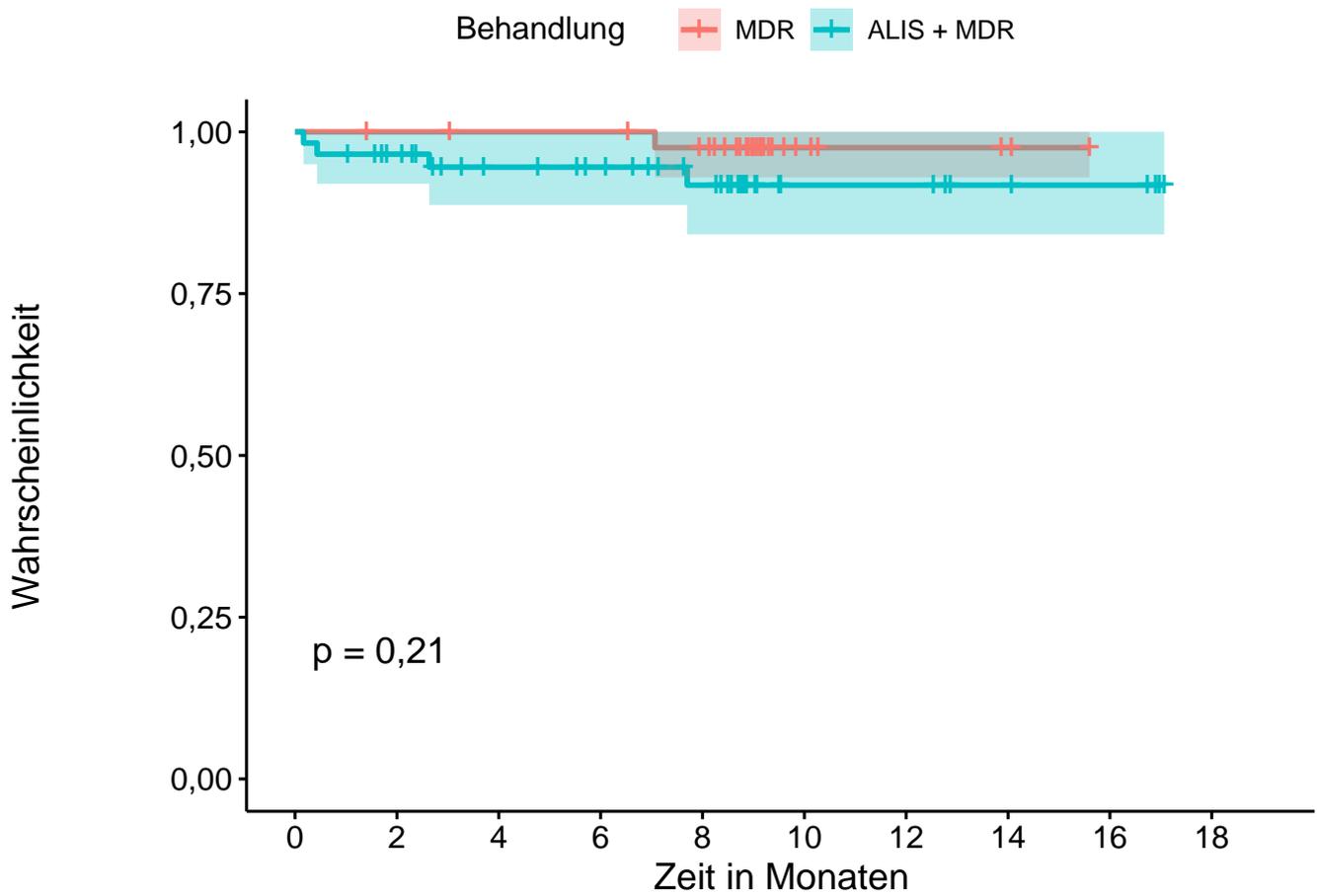
### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_ABV



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_M



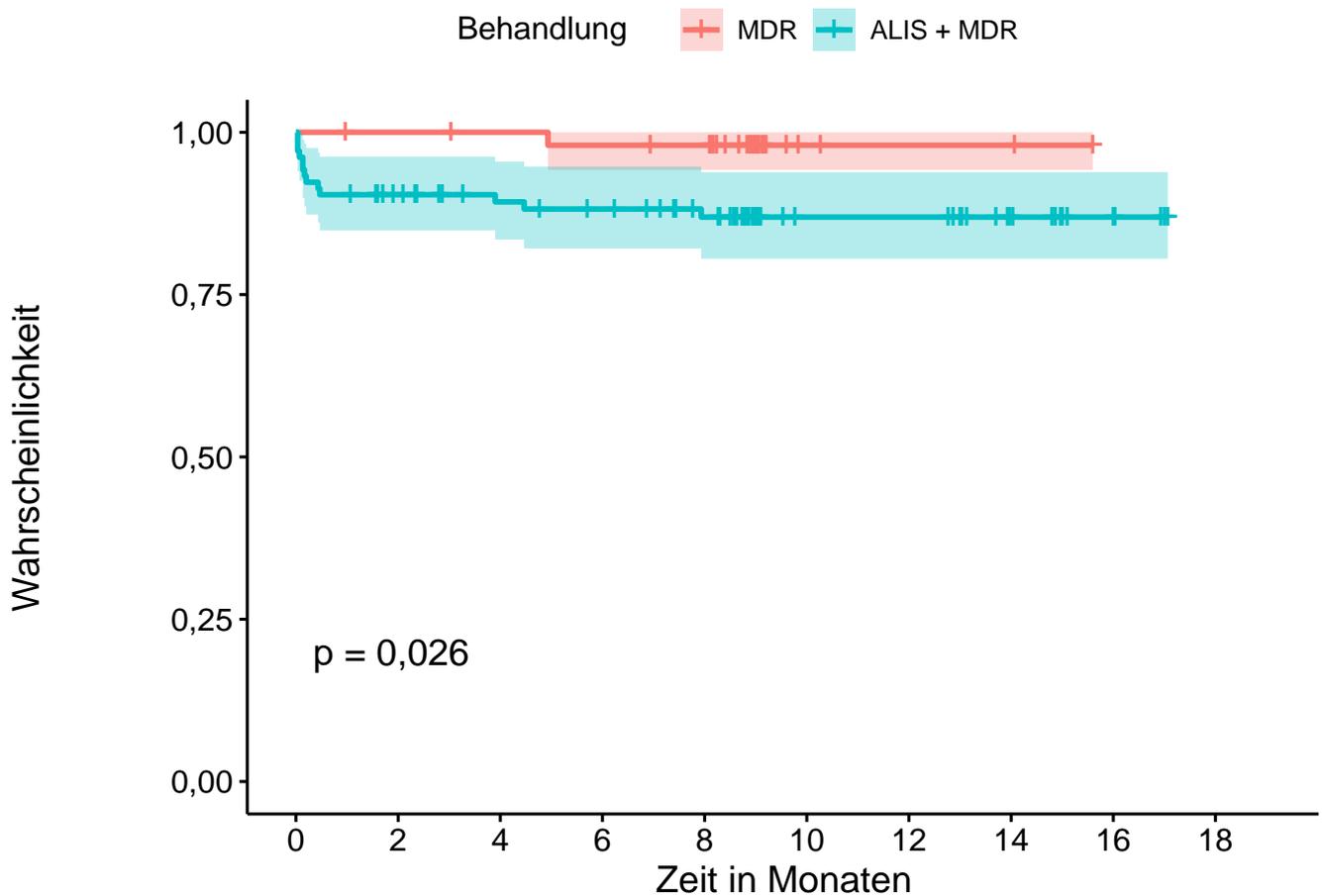
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	43	42	42	39	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	51	43	40	33	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_BLW



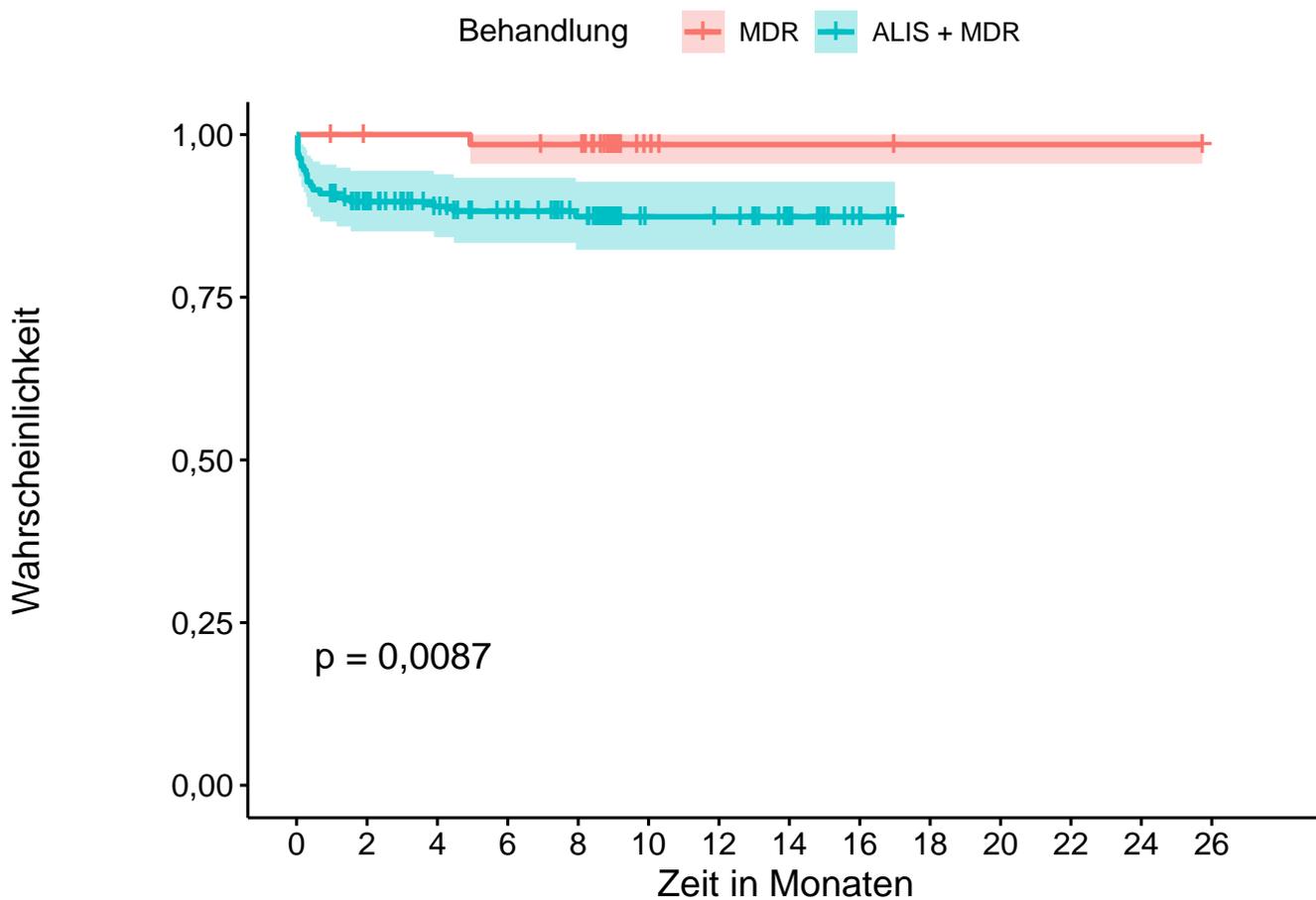
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	51	50	49	48	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	88	81	78	70	21	21	12	5	0

Zeit in Monaten

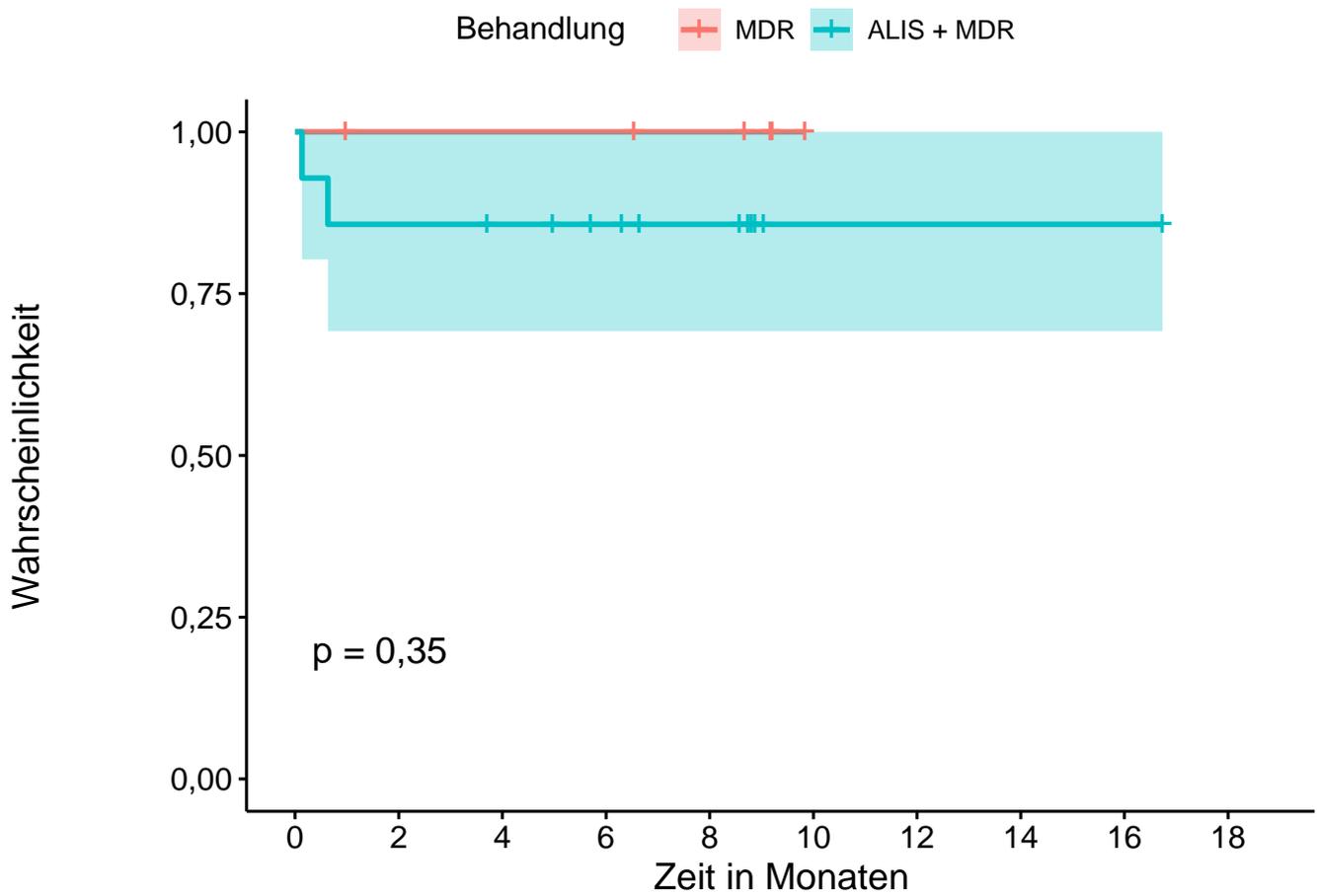
### Any AEs\_Oropharyngeal pain\_F



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Tinnitus\_Asia (excluding Japan)

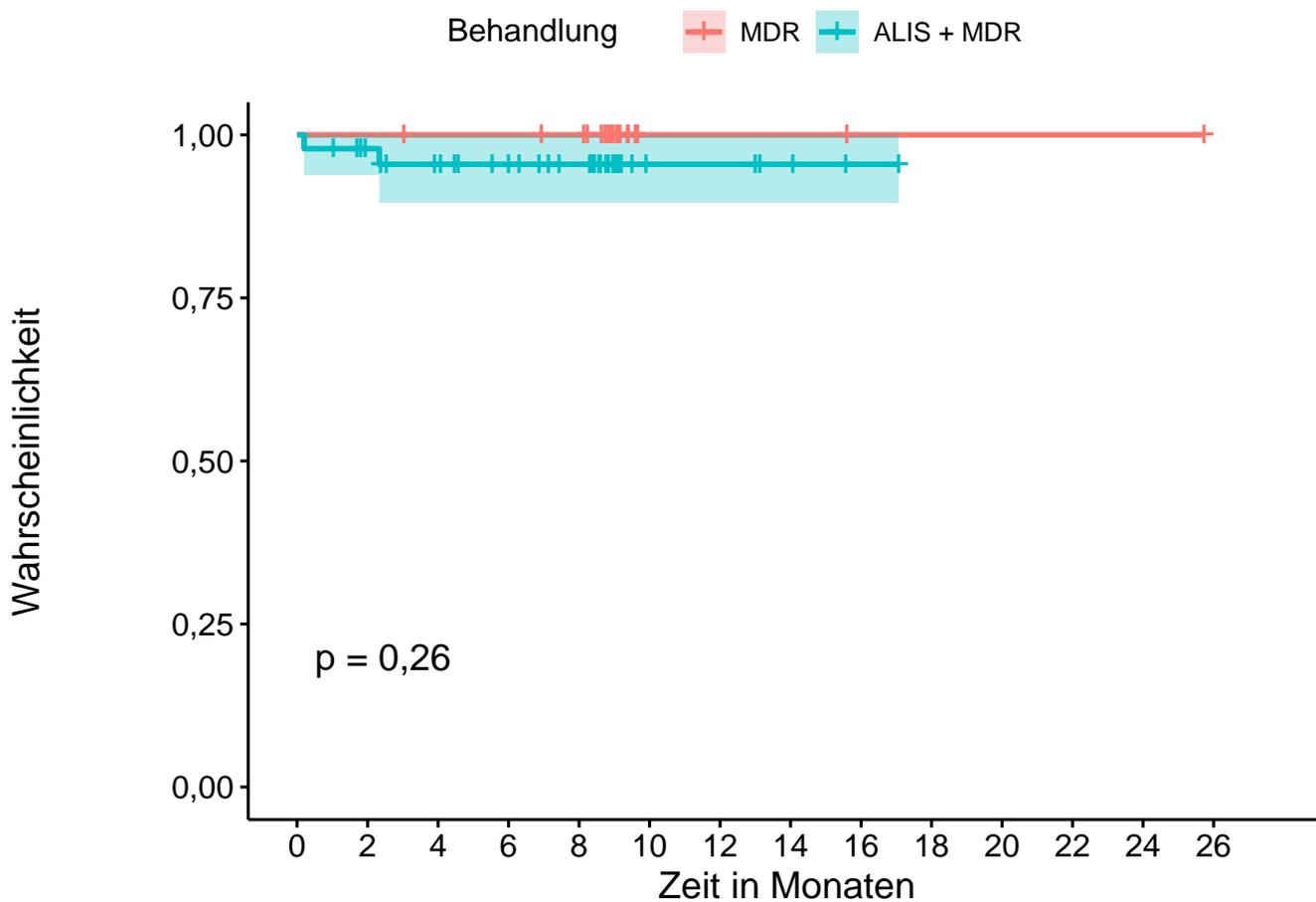


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	12	11	9	7	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Tinnitus\_Europe

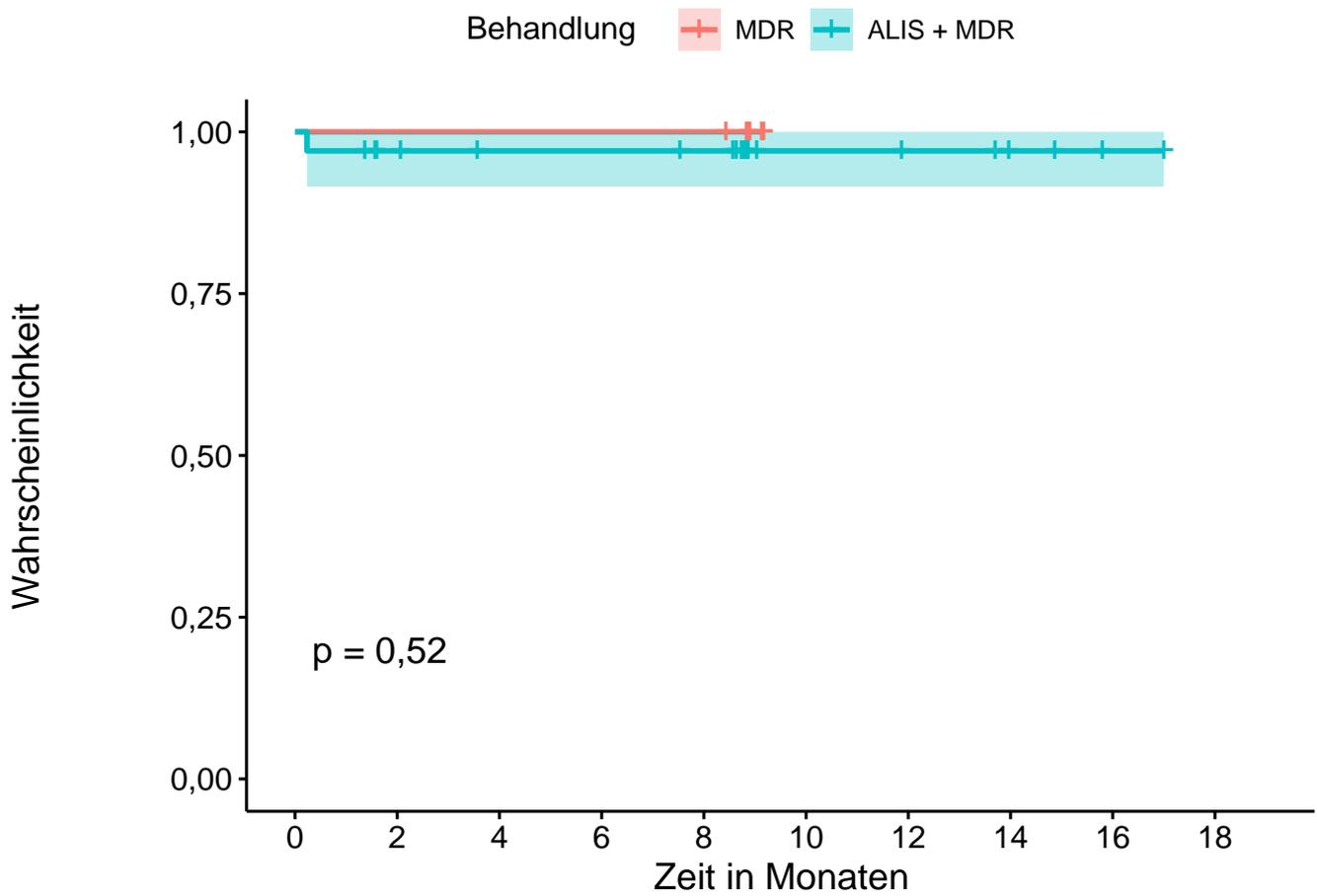


### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	41	36	31	26	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_Tinnitus\_Japan



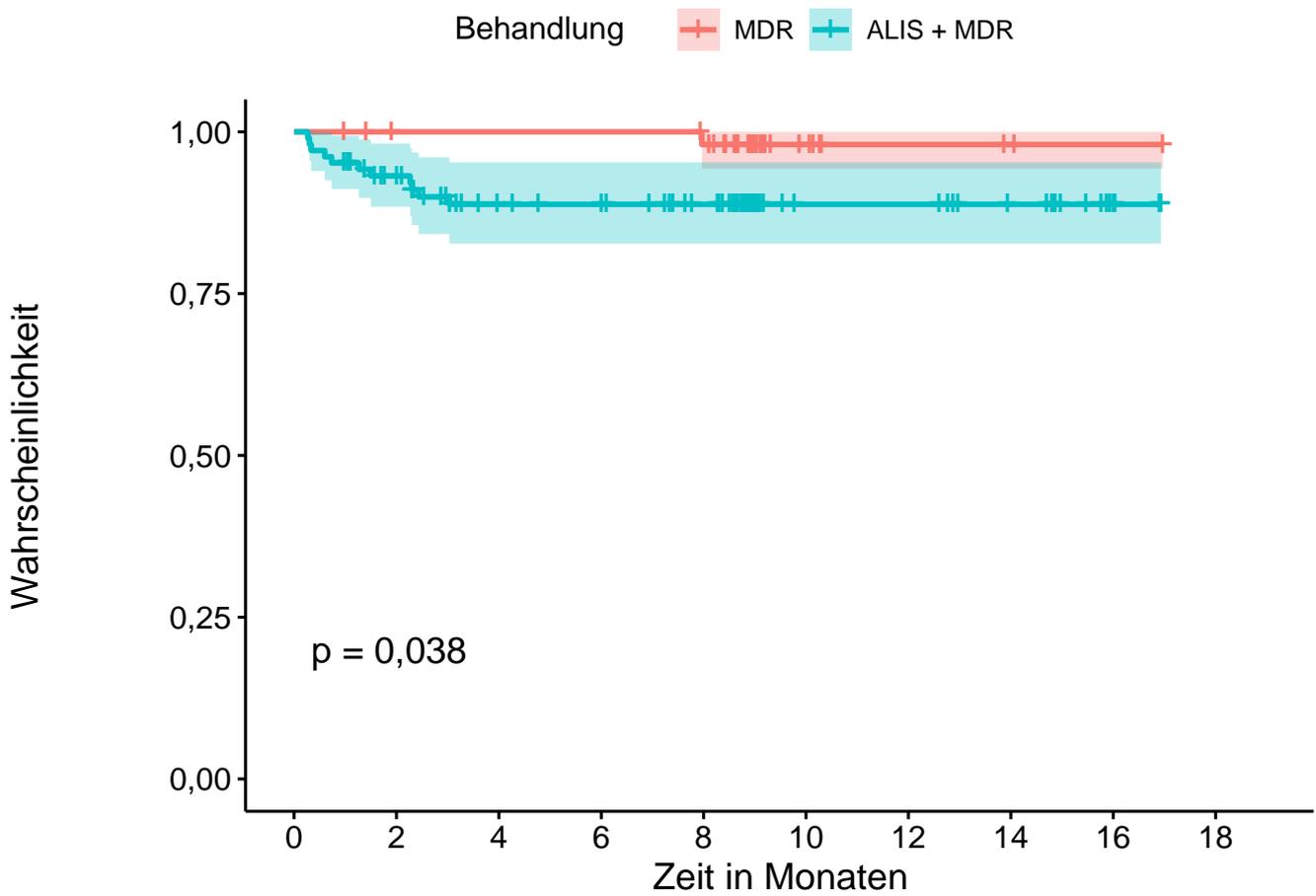
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	28	28	27	6	5	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Tinnitus\_North America



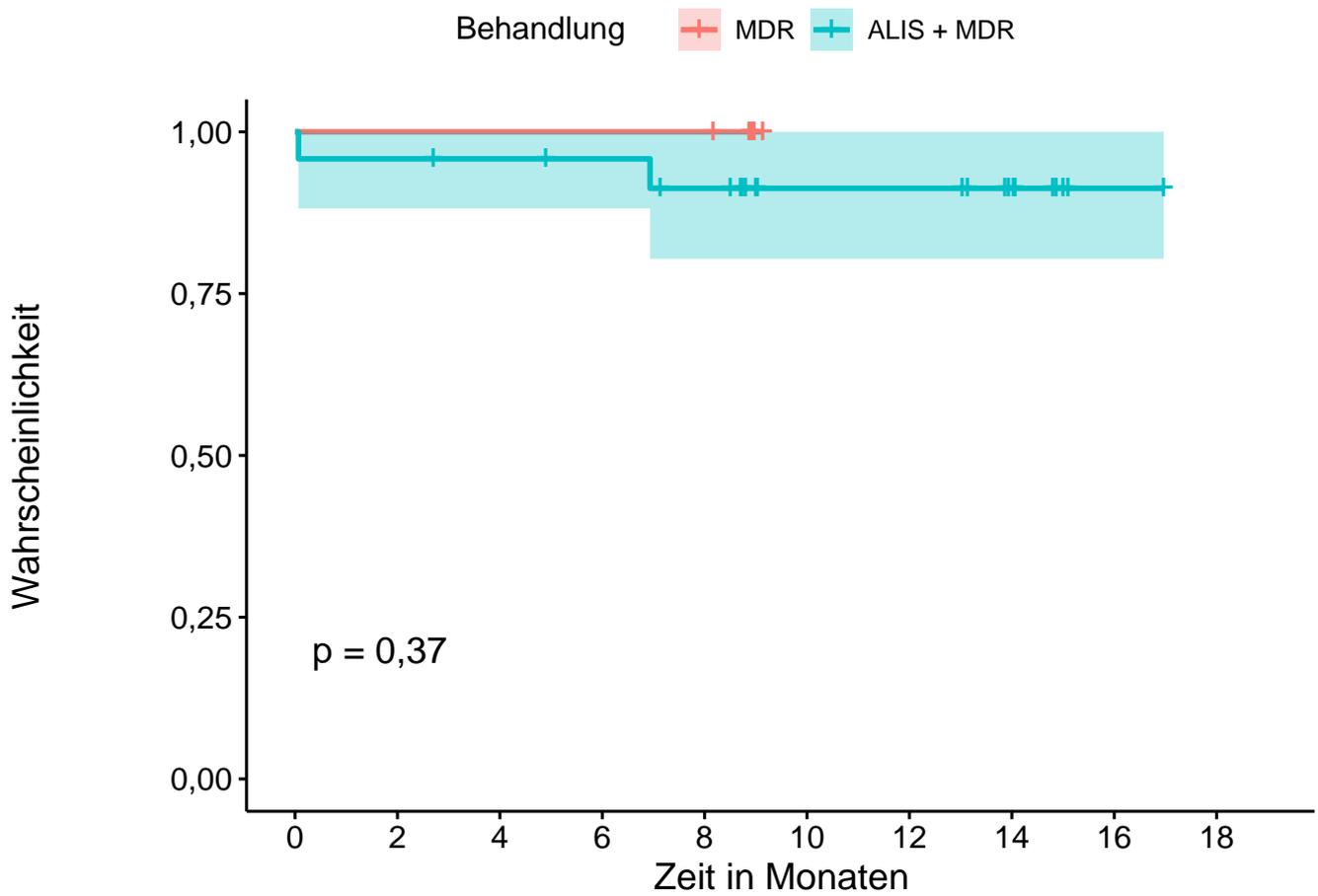
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	89	72	70	62	22	22	17	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Tinnitus\_Oceana

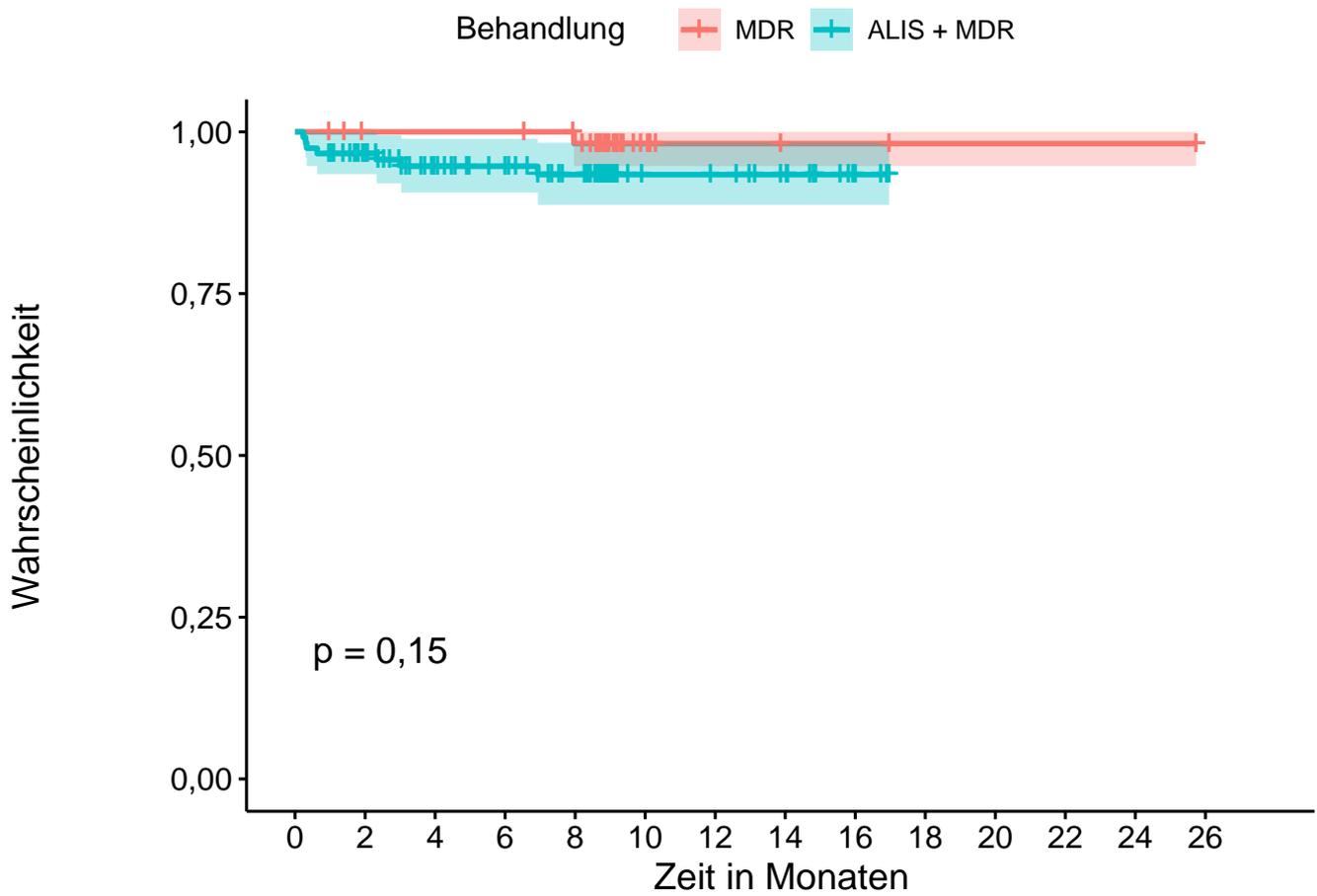


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	19	12	12	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_Tinnitus\_ABV



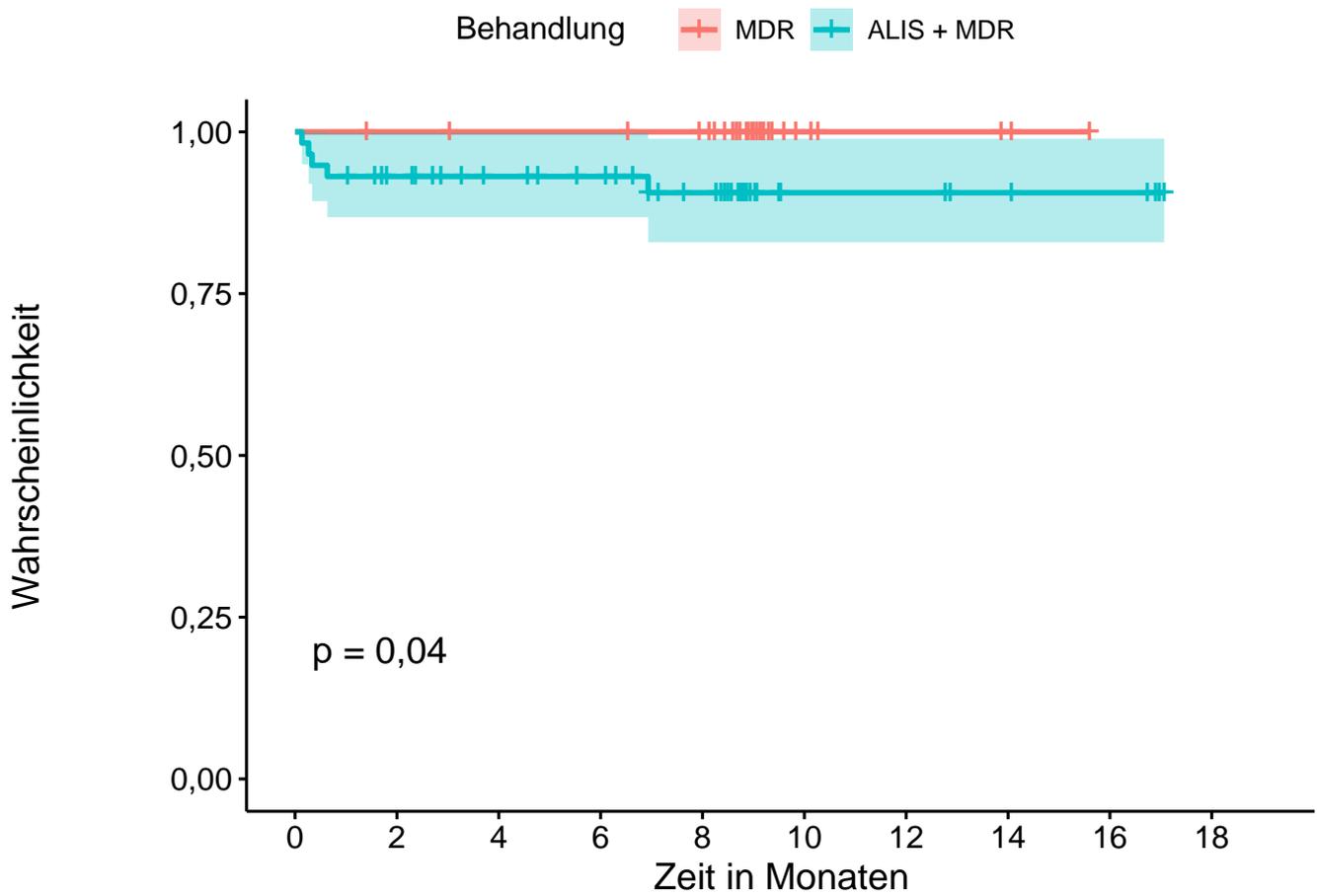
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	60	57	57	57	54	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	104	87	80	68	21	20	16	4	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Tinnitus\_M



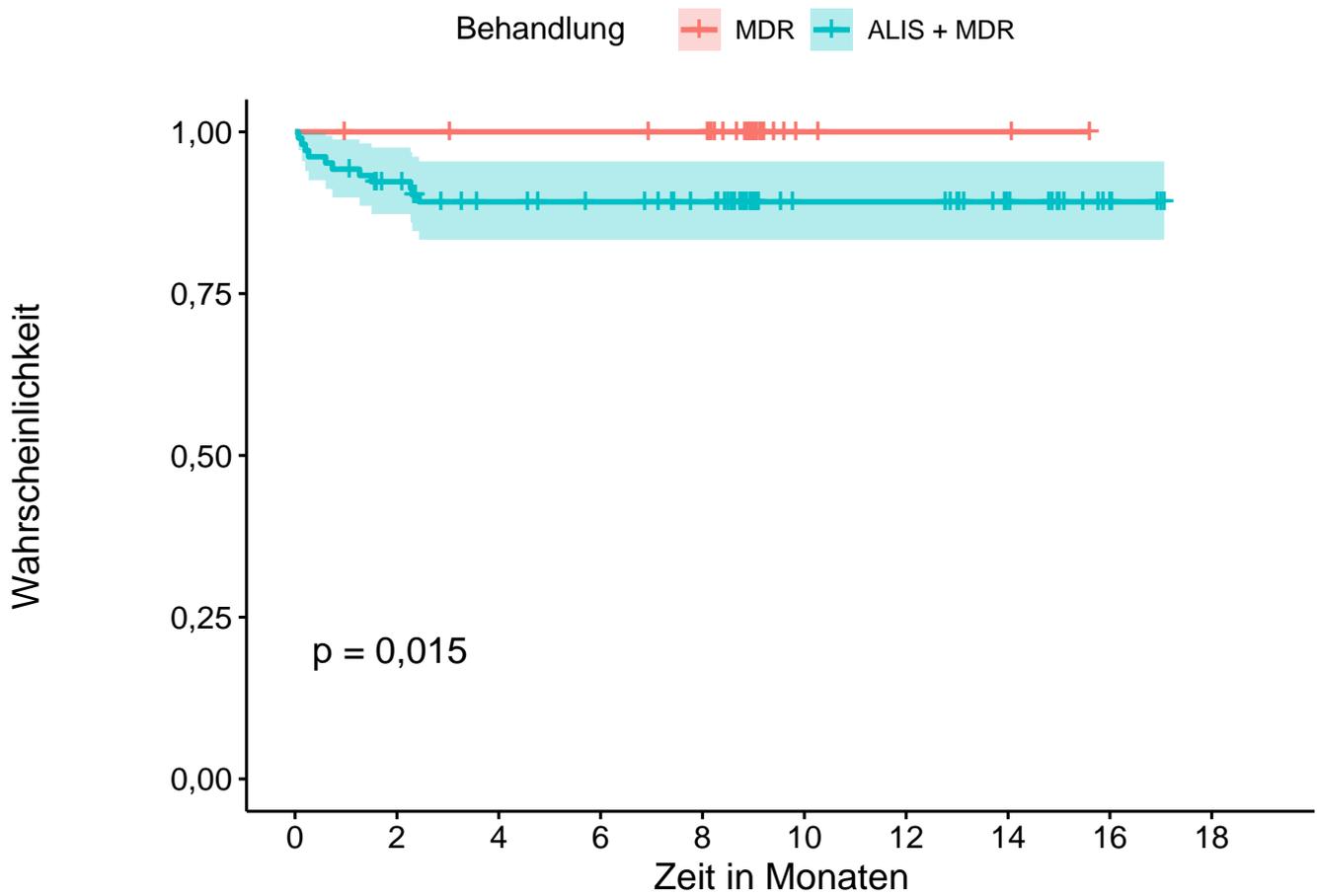
### Patienten unter Risiko

Behandlung

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	49	43	40	32	7	7	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Tinnitus\_BLW



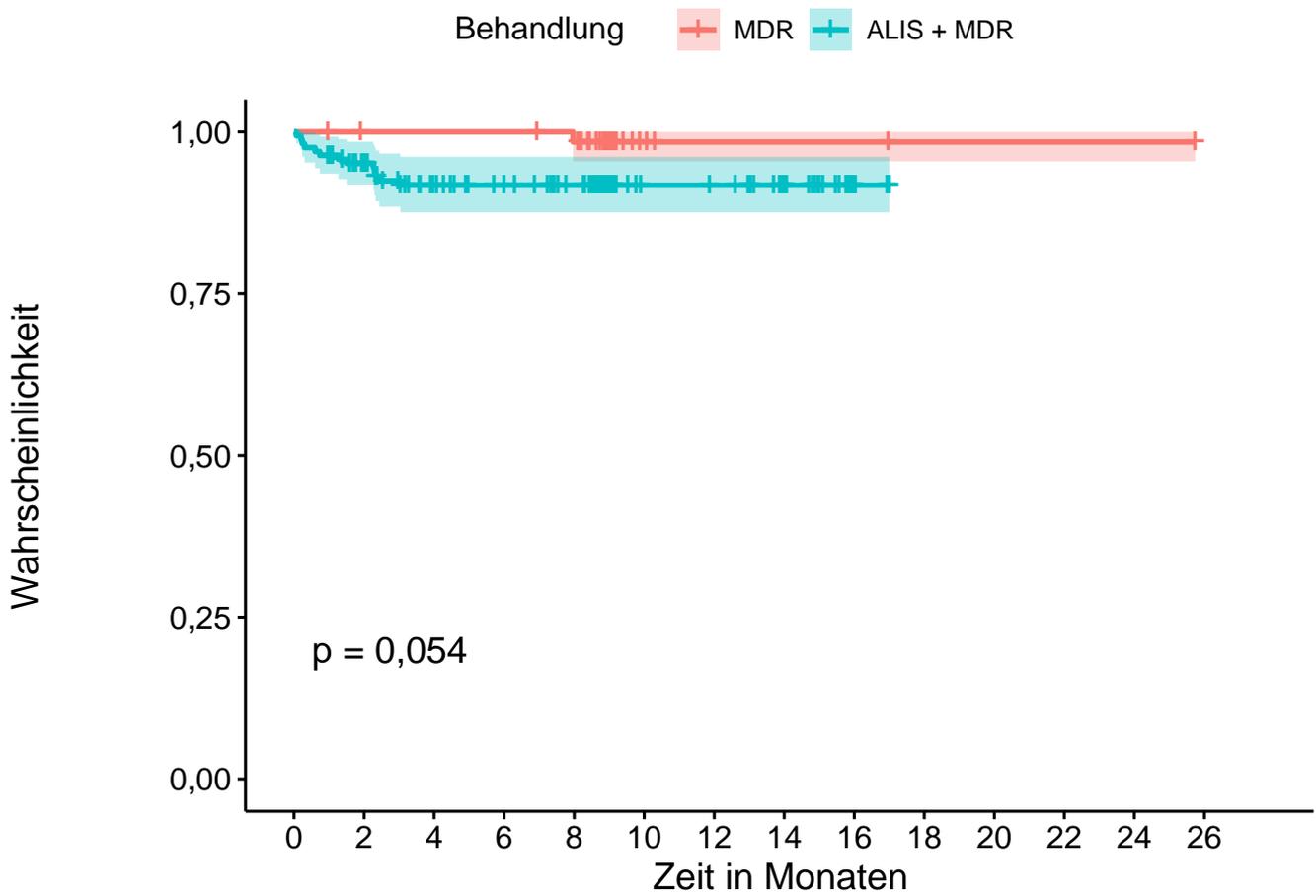
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	91	82	79	73	25	25	16	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Tinnitus\_F



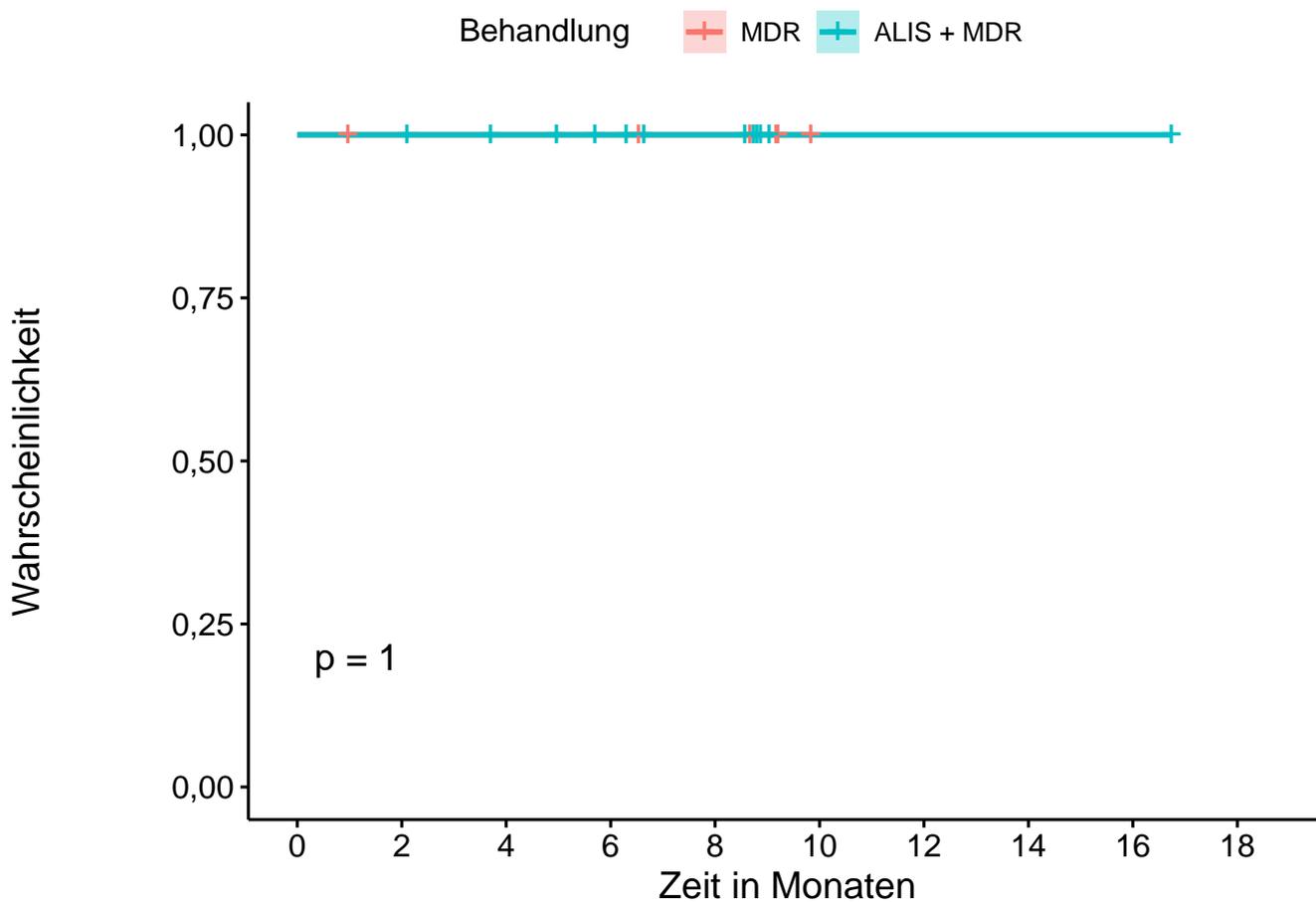
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	65	65	65	63	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	146	126	119	109	39	38	27	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nausea\_Asia (excluding Japan)



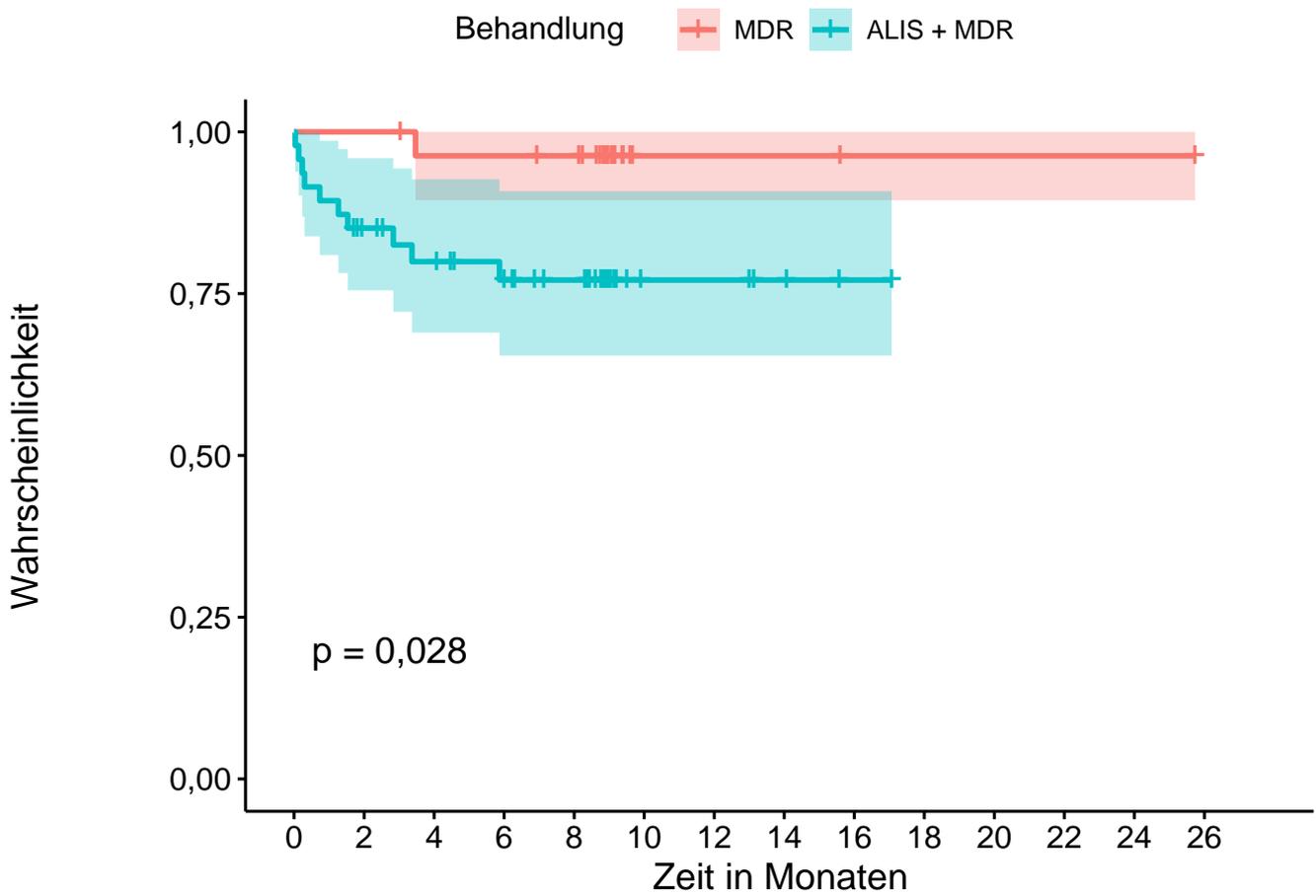
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

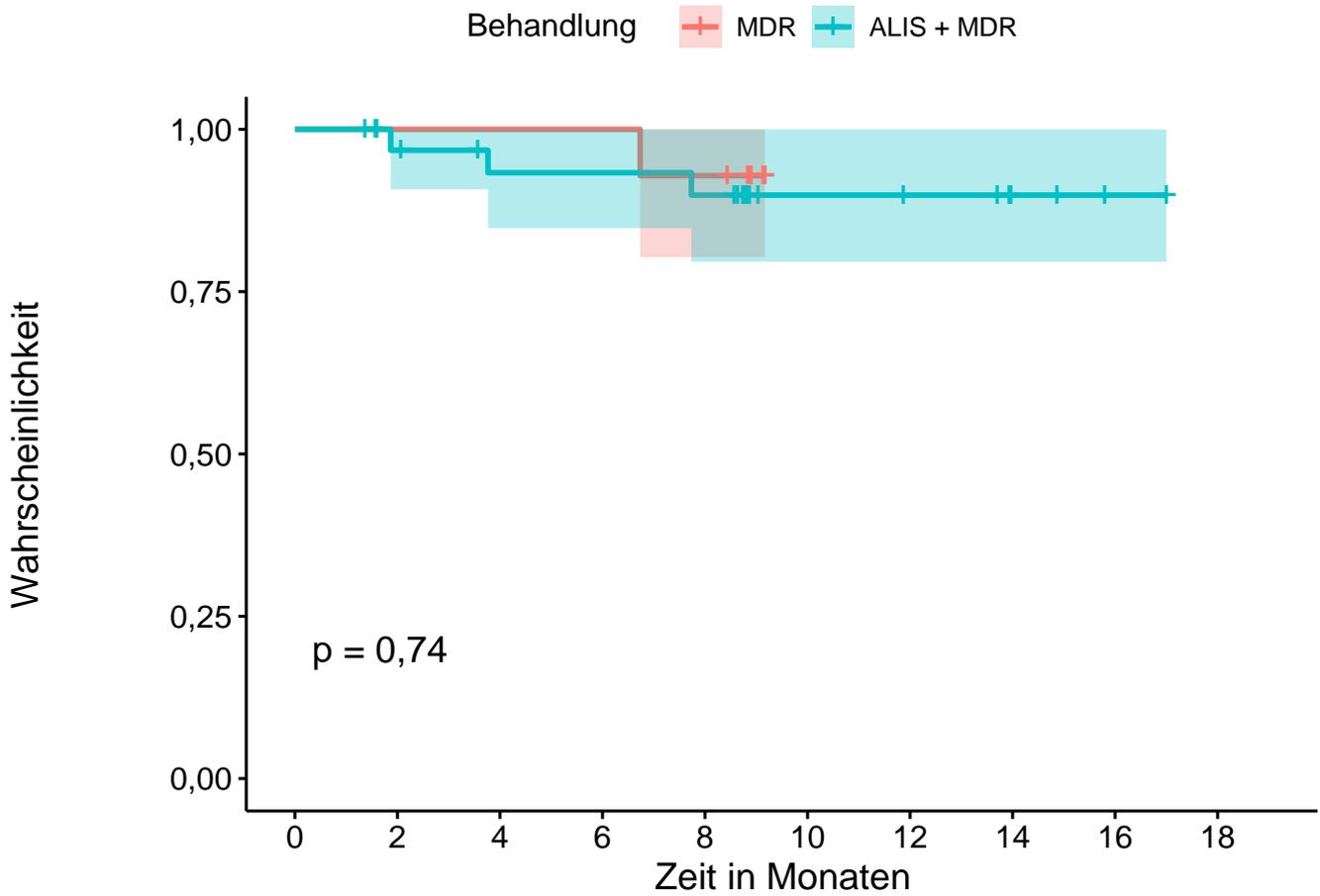
### Any AEs\_Nausea\_Europe



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Nausea\_Japan



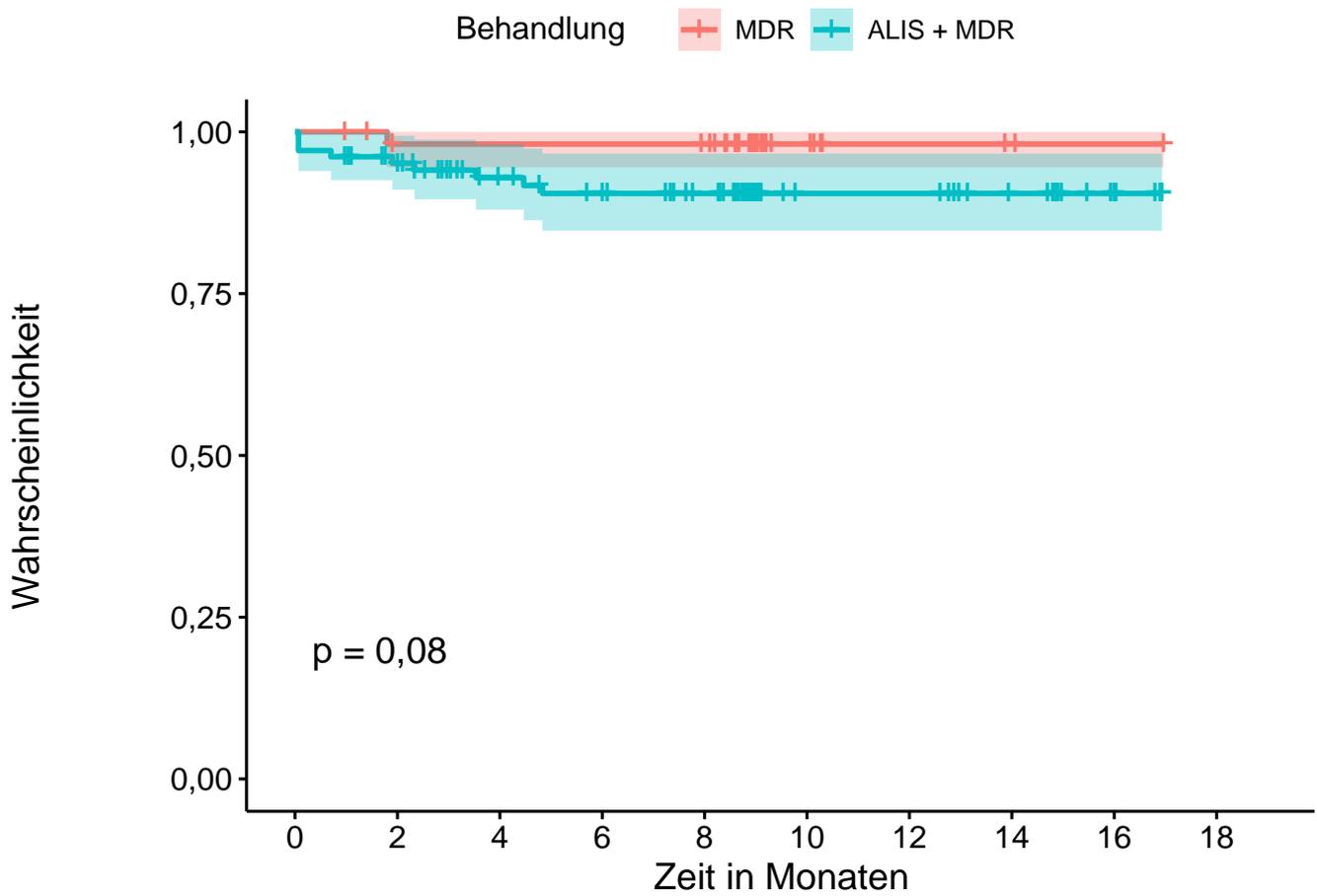
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	27	27	26	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nausea\_North America



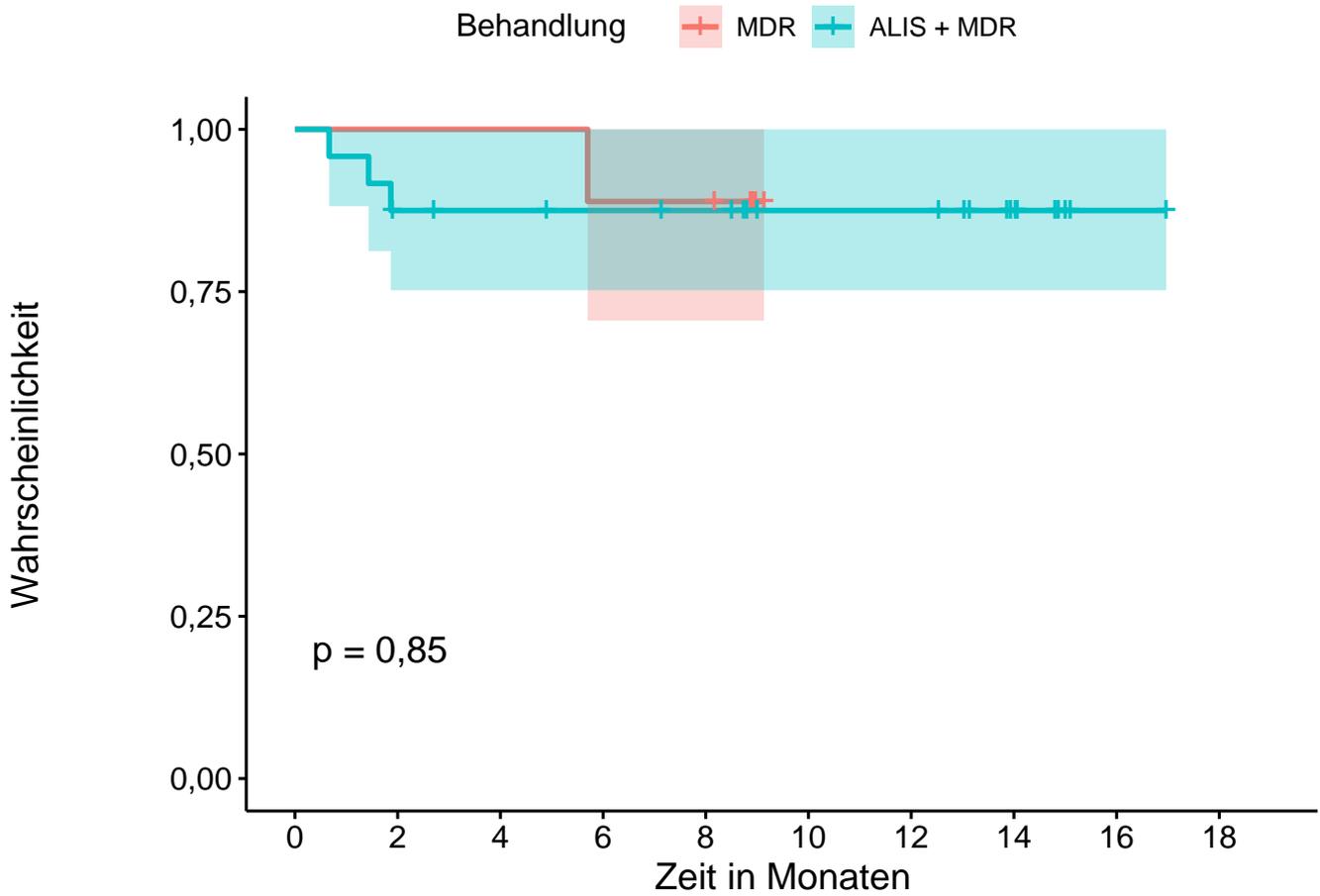
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	51	51	51	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	93	78	73	66	24	24	18	7	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nausea\_Oceana

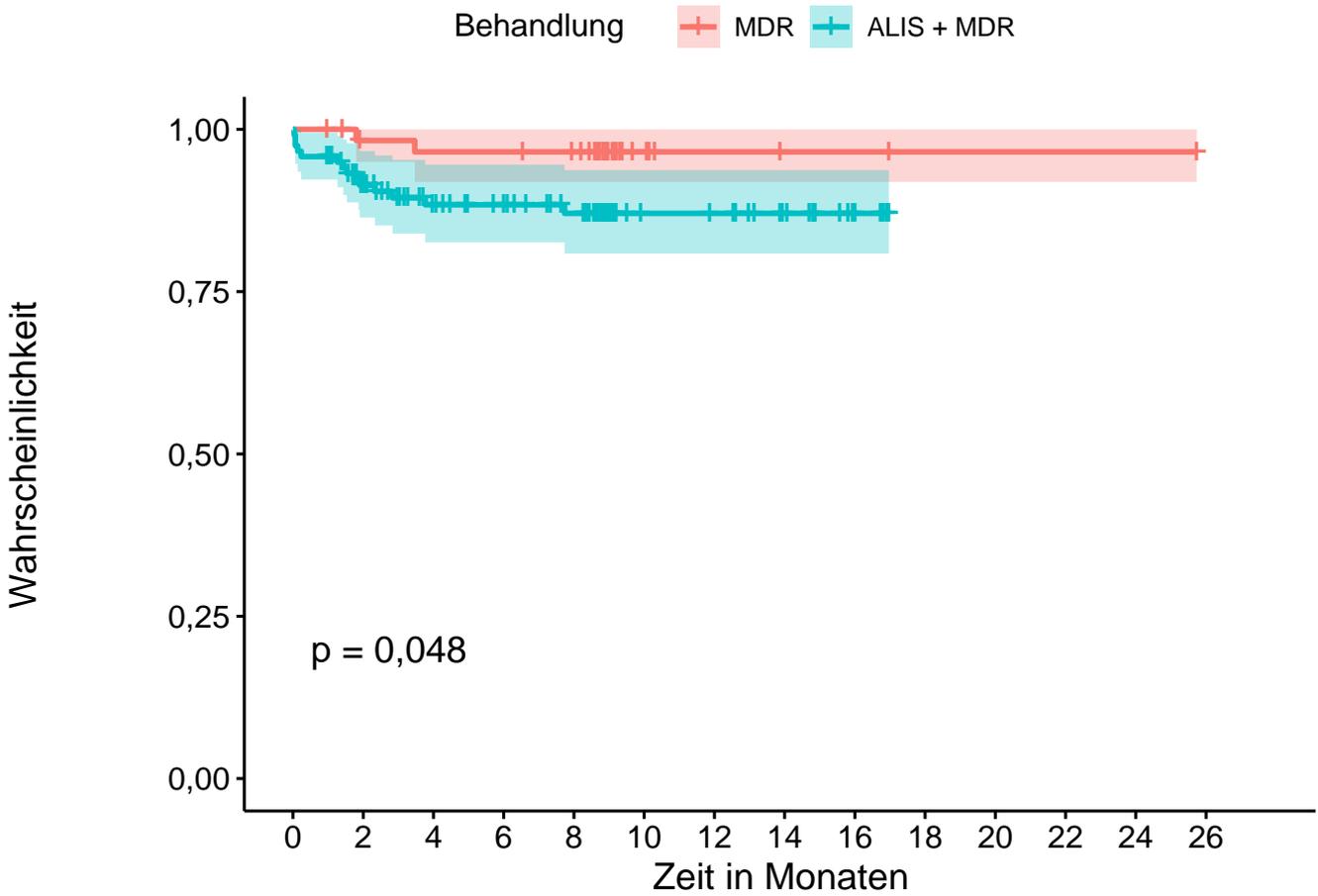


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	20	19	18	17	12	12	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

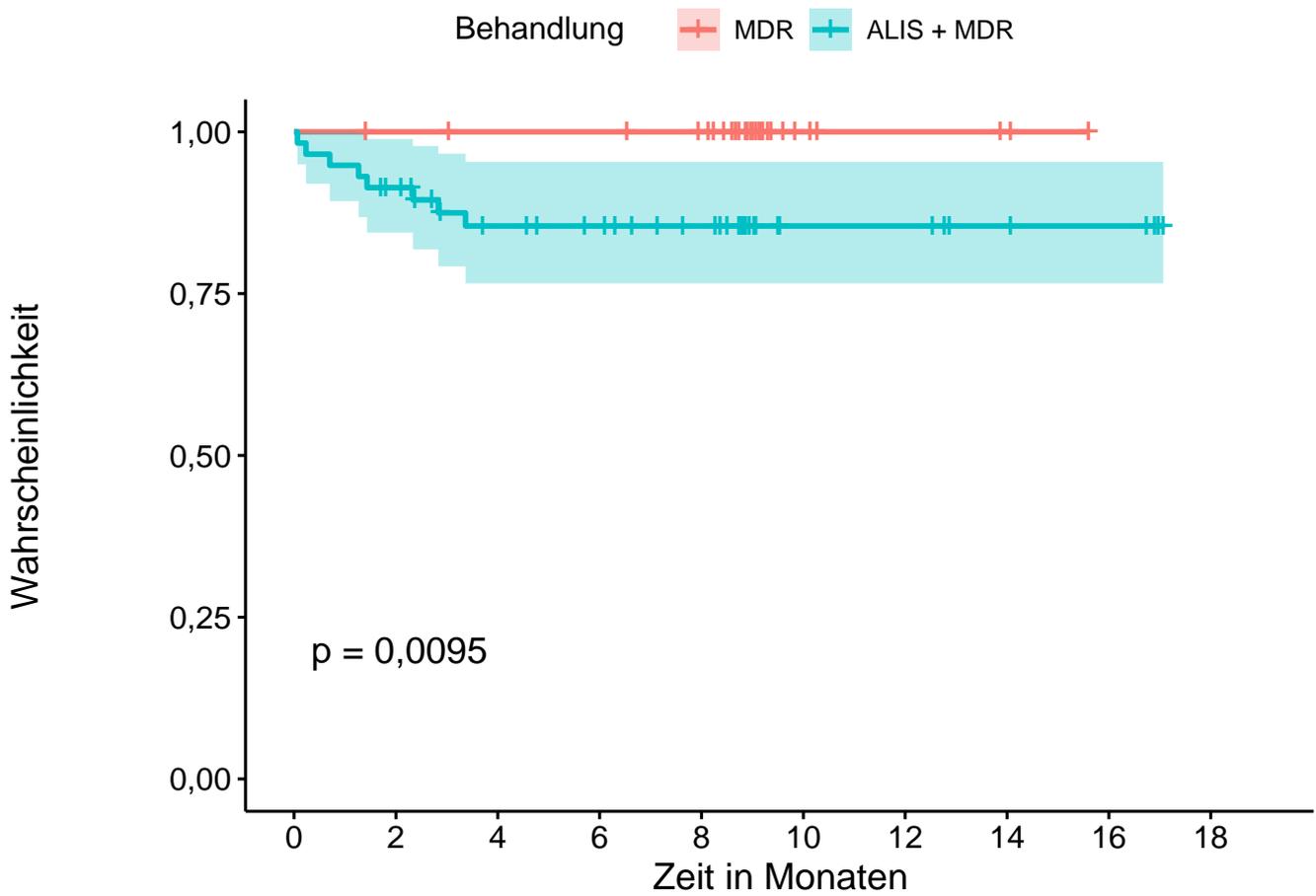
### Any AEs\_Nausea\_ABV



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_Nausea\_M



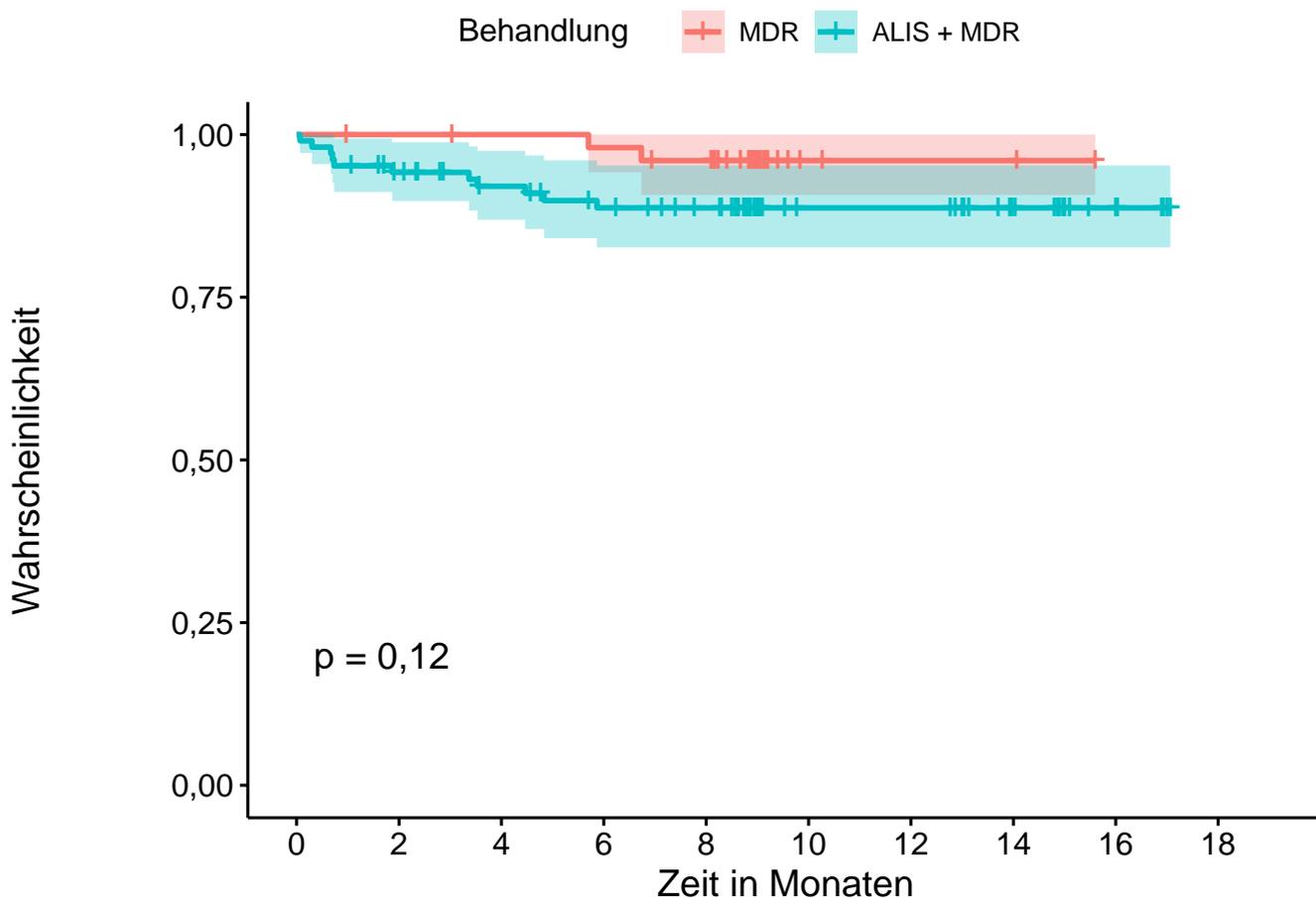
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	50	41	38	32	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_Nausea\_BLW



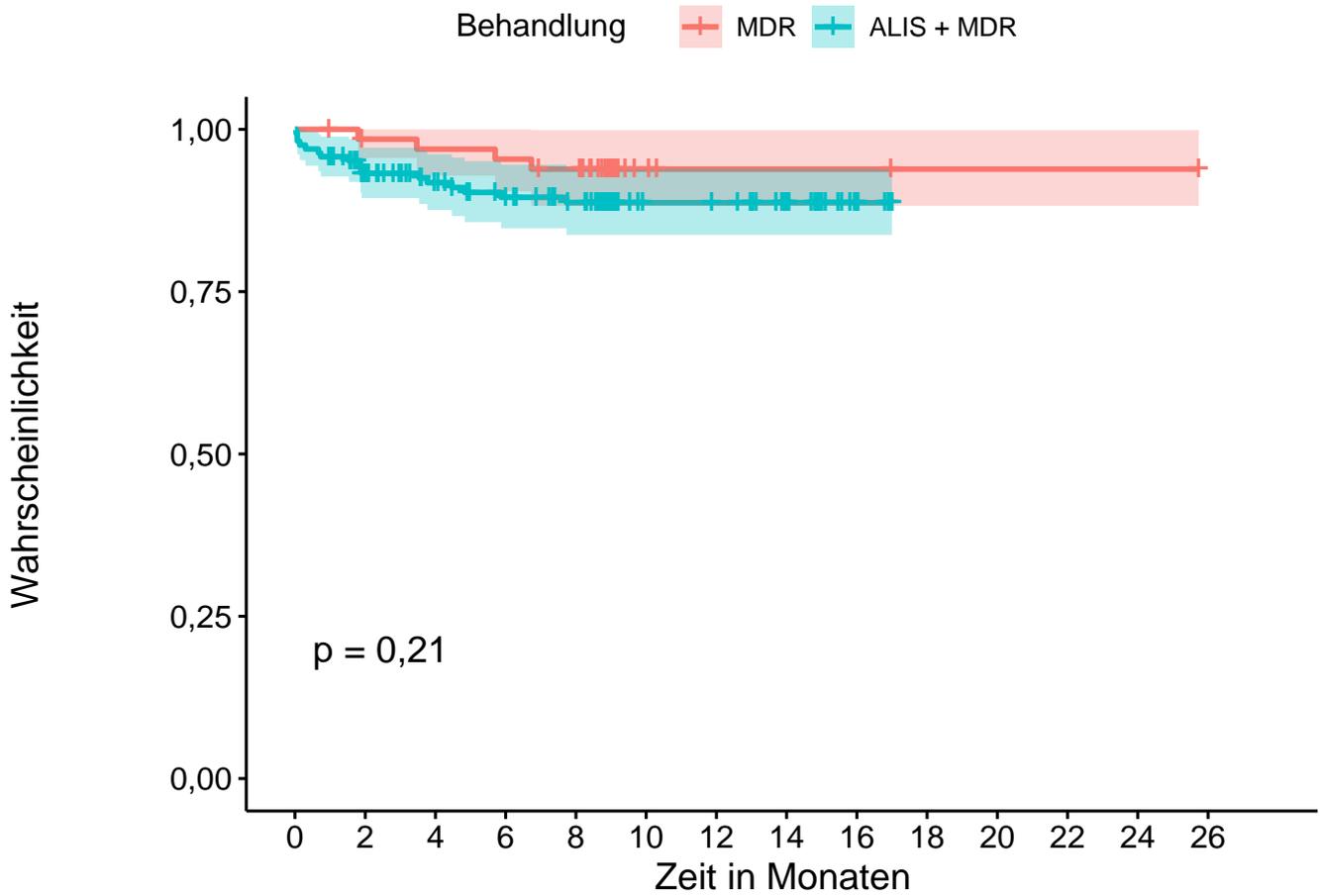
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	51	50	49	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	93	85	79	73	26	26	16	6	0

Zeit in Monaten

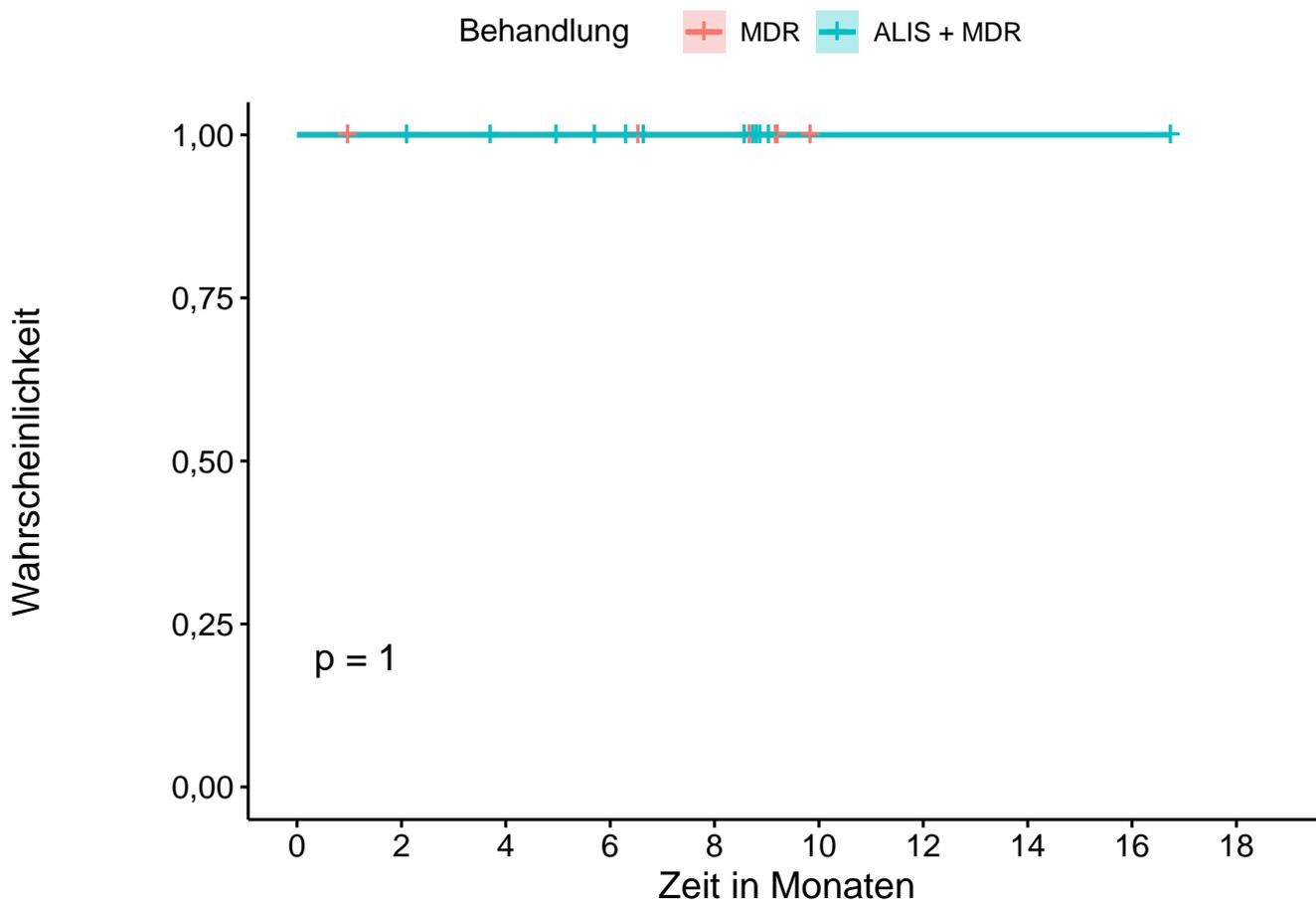
### Any AEs\_Nausea\_F



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Asia (excluding Japan)



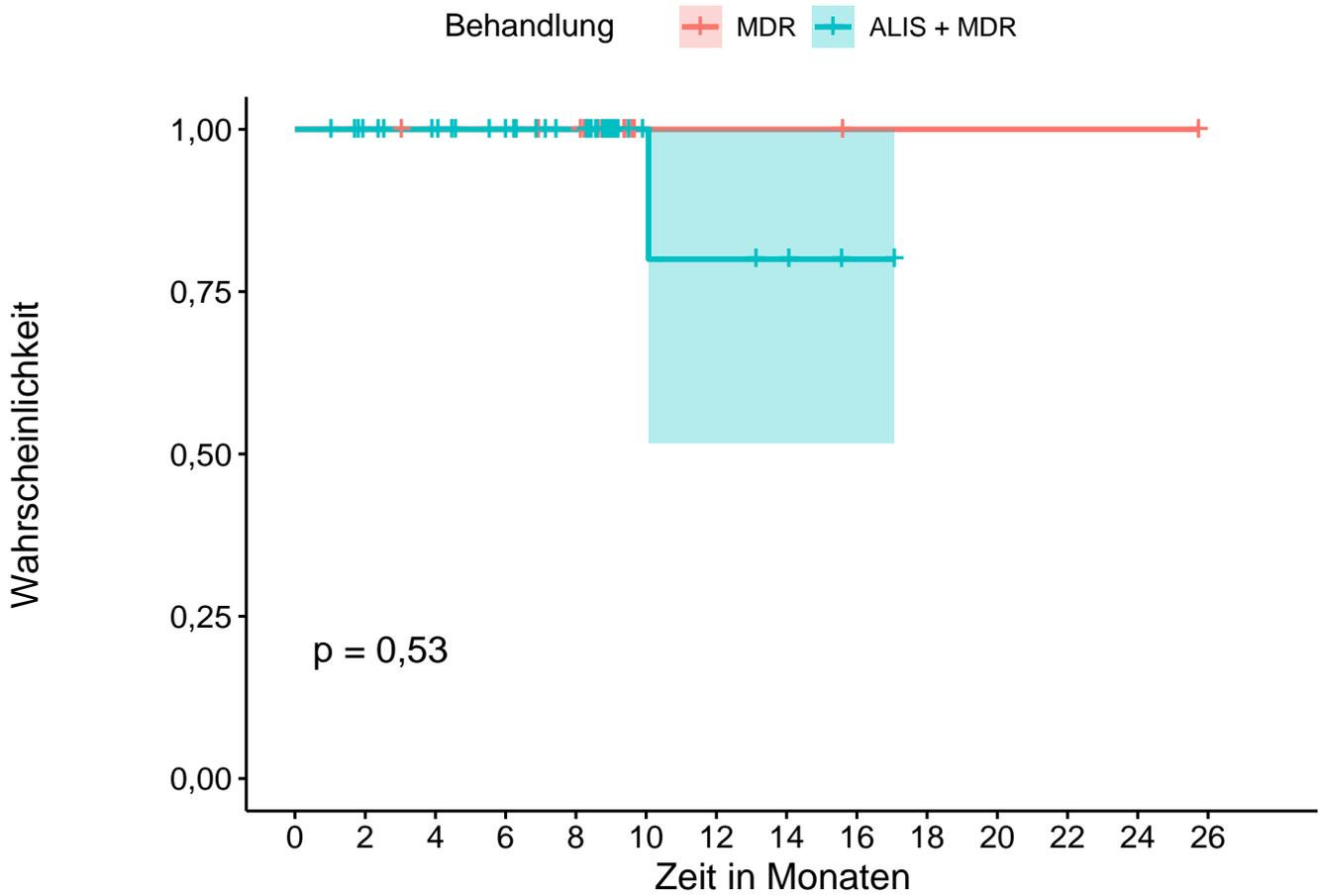
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Europe

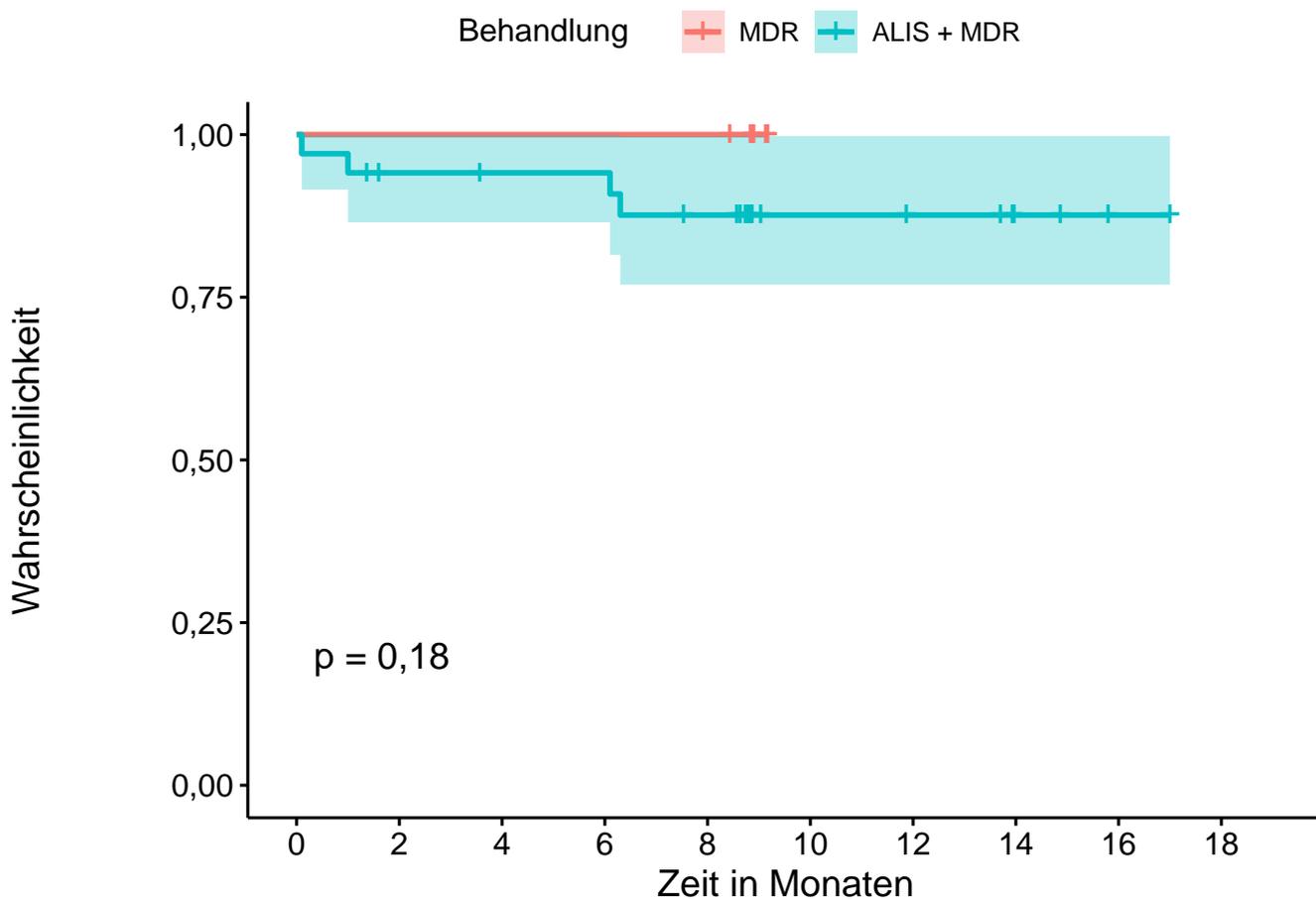


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	4	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Japan



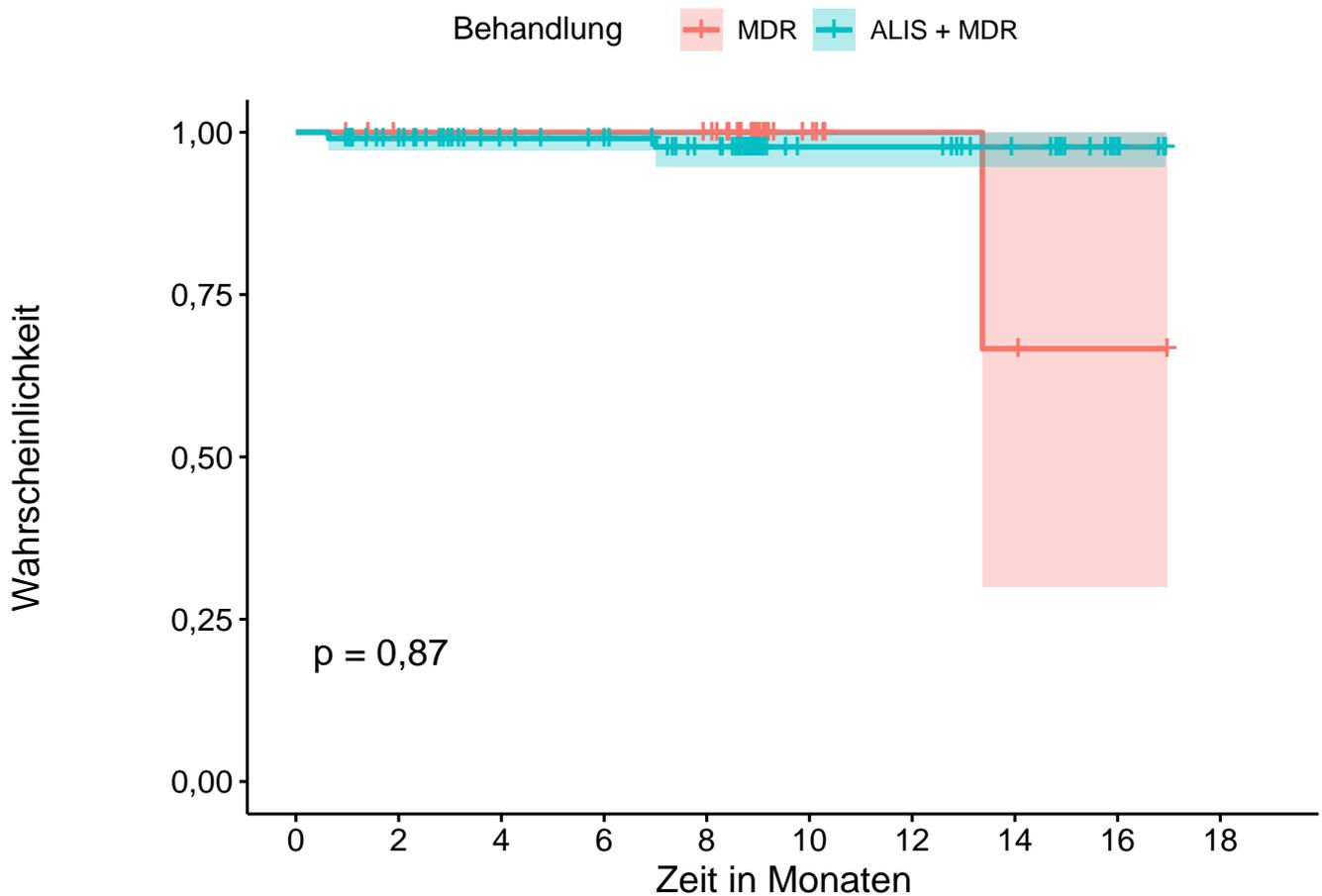
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	29	29	26	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_North America

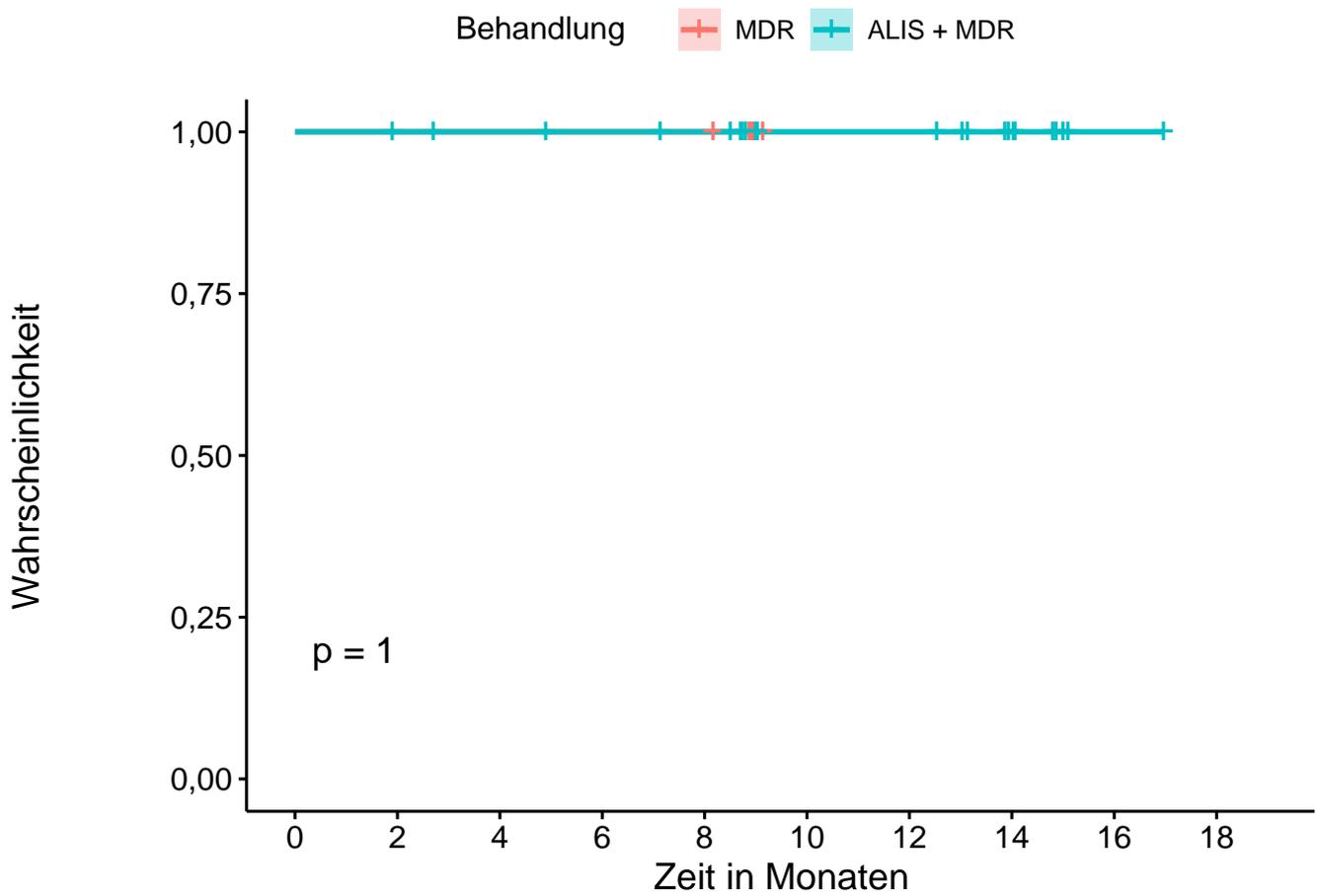


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	70	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Oceana



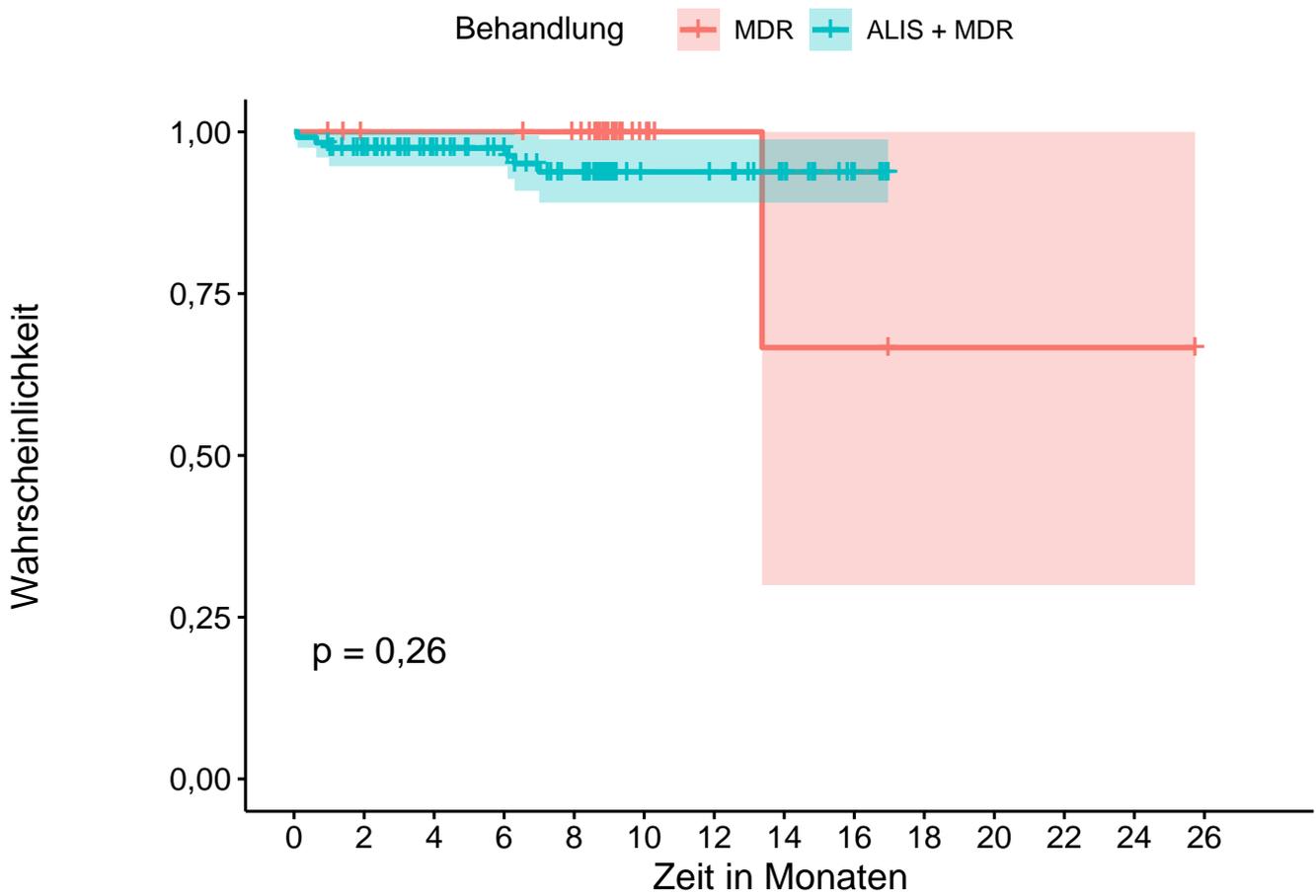
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_ABV

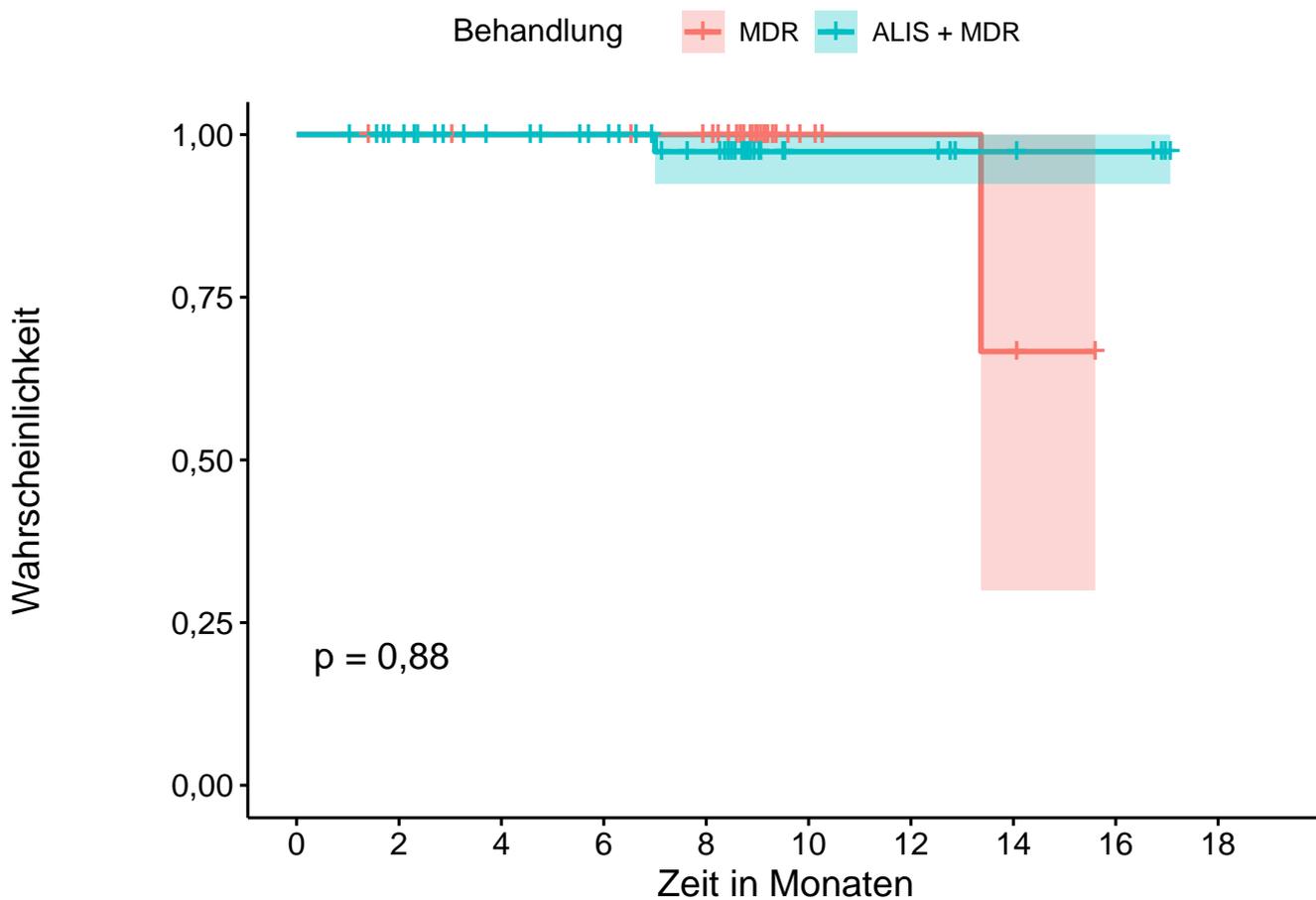


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	107	92	84	70	24	23	17	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_M



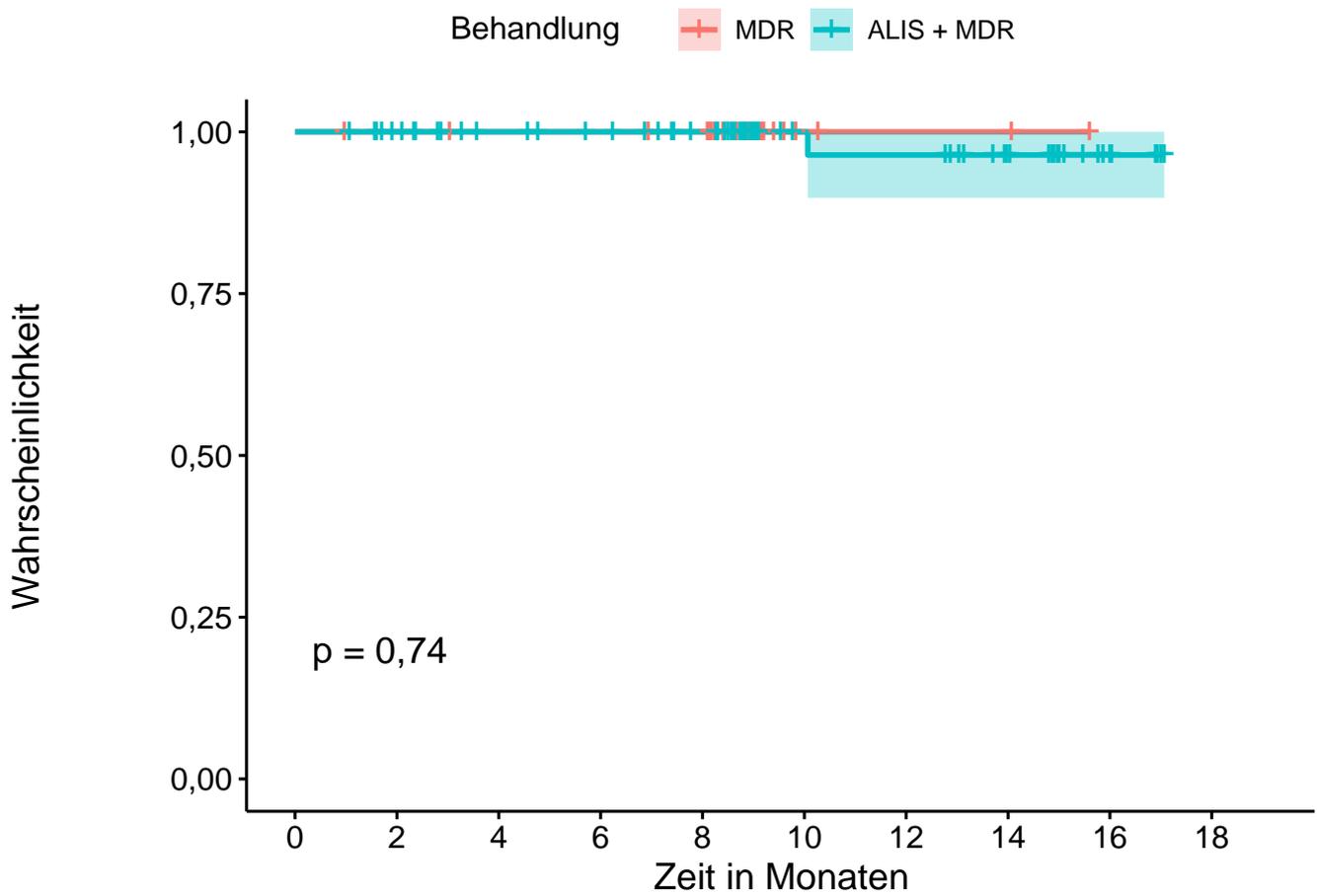
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	34	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_BLW

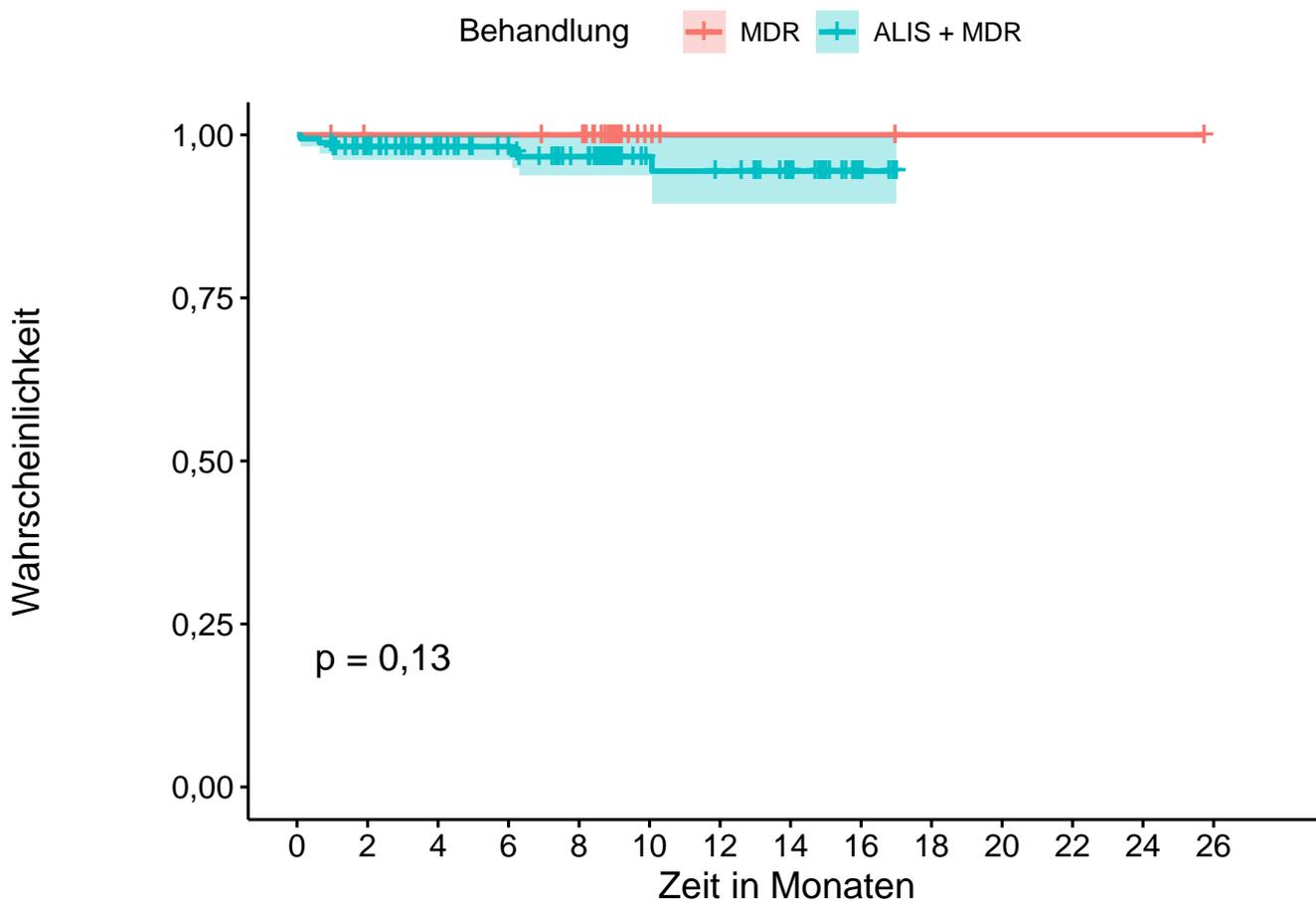


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	27	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_F



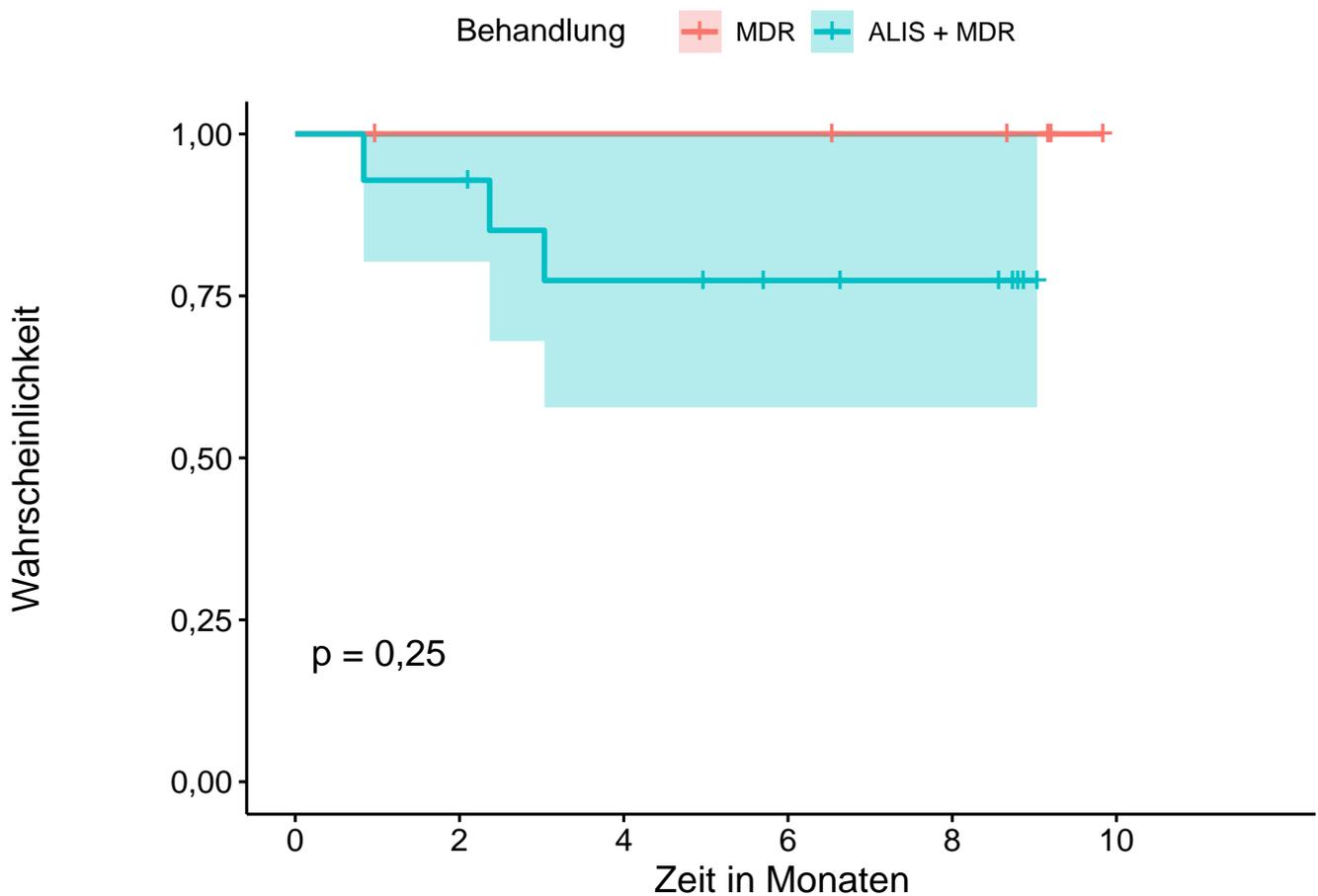
Behandlung

Patienten unter Risiko

Zeit in Monaten	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	137	130	117	44	42	30	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_Asia (excluding Japan)



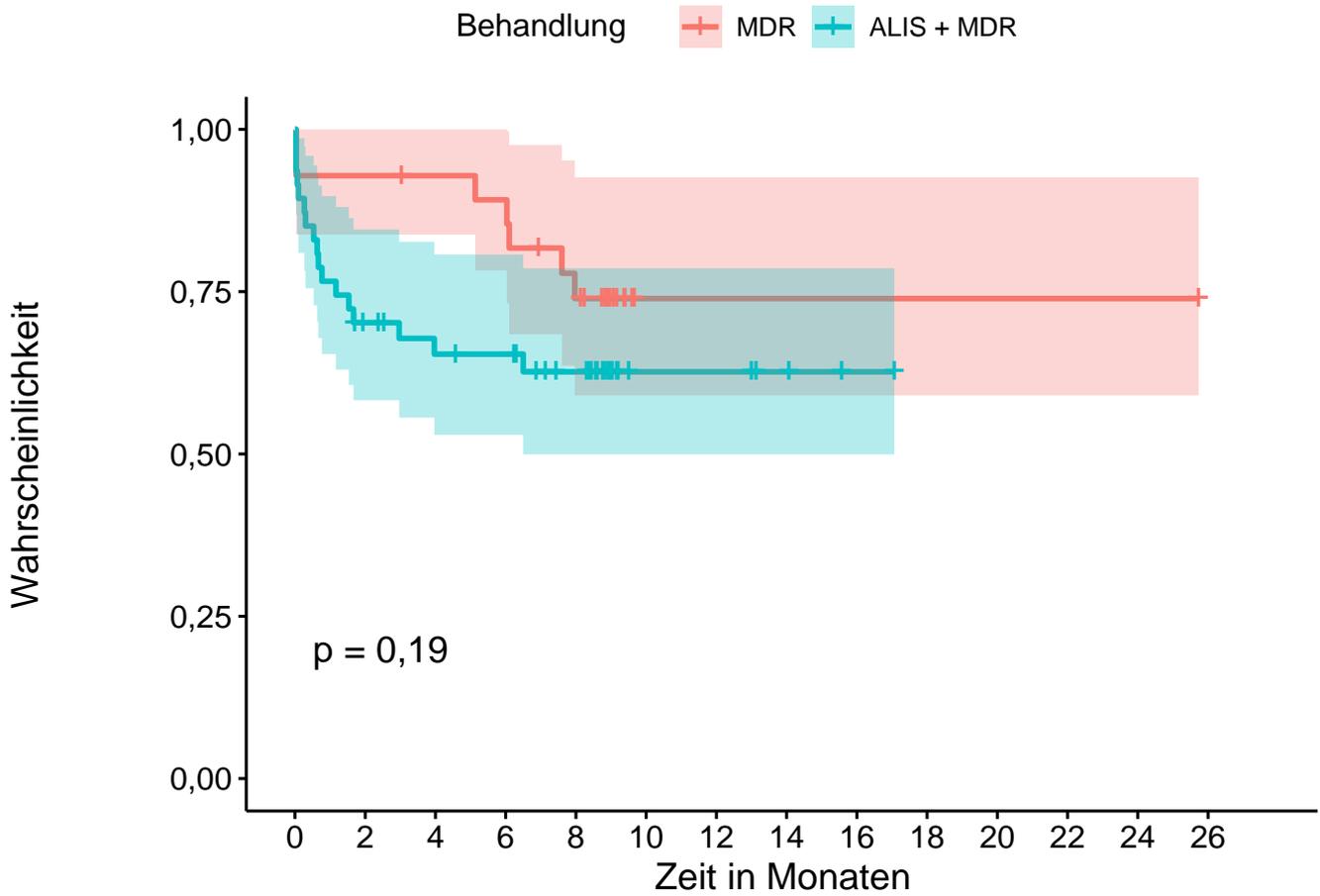
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0
ALIS + MDR	14	13	10	8	7	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_Europe



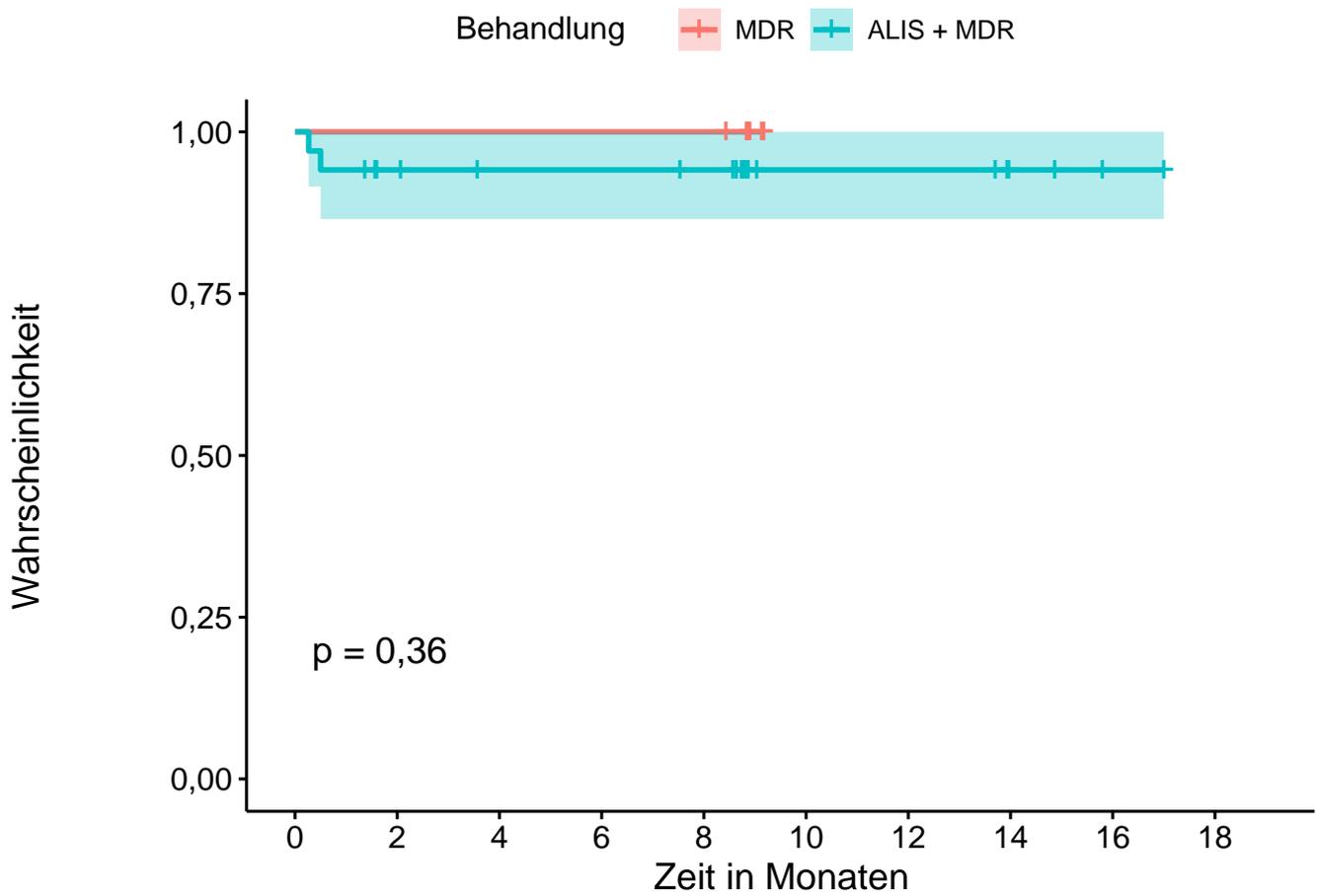
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	26	25	24	19	1	1	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	31	27	26	20	5	5	3	1	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_Japan



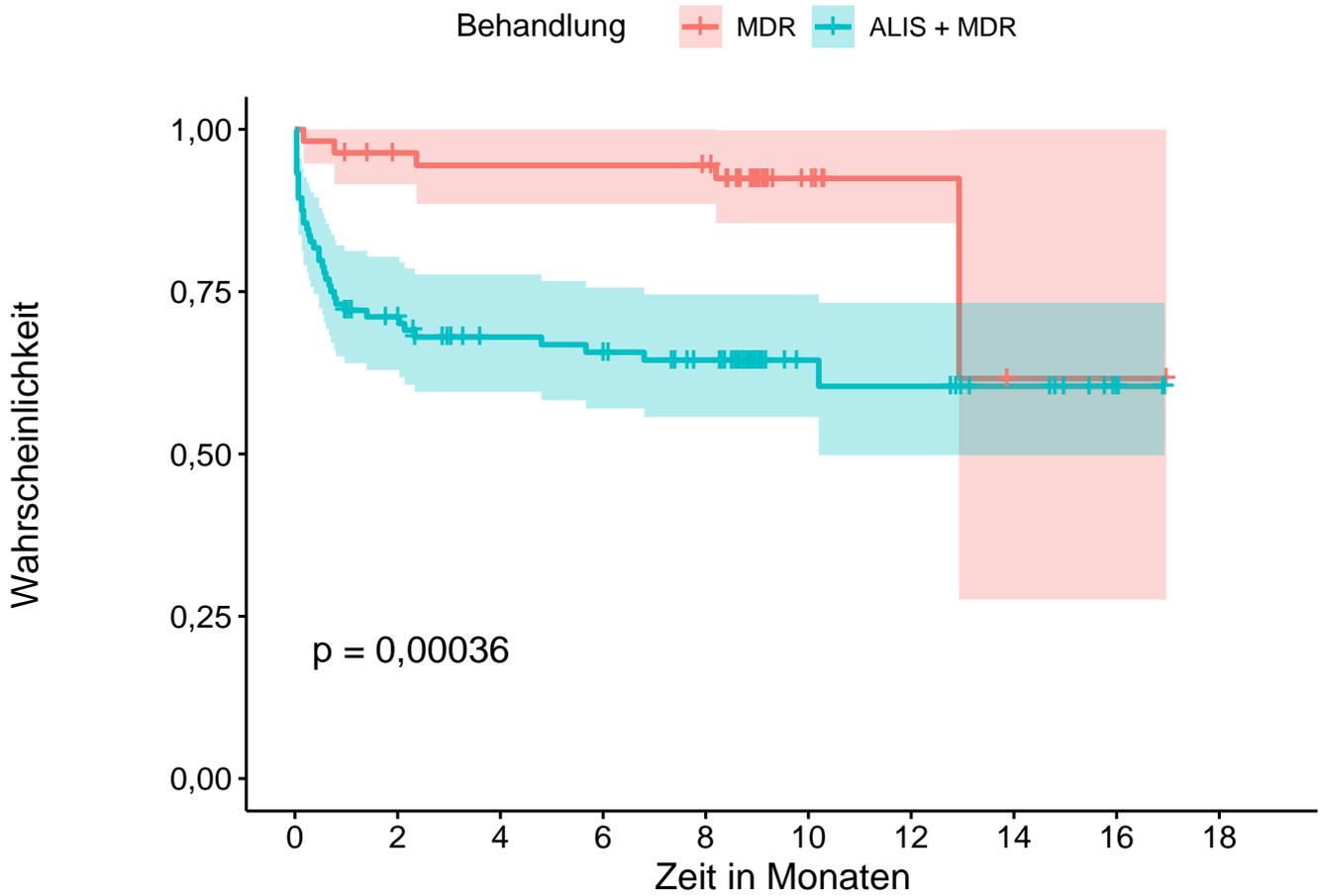
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	29	27	27	26	6	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_North America



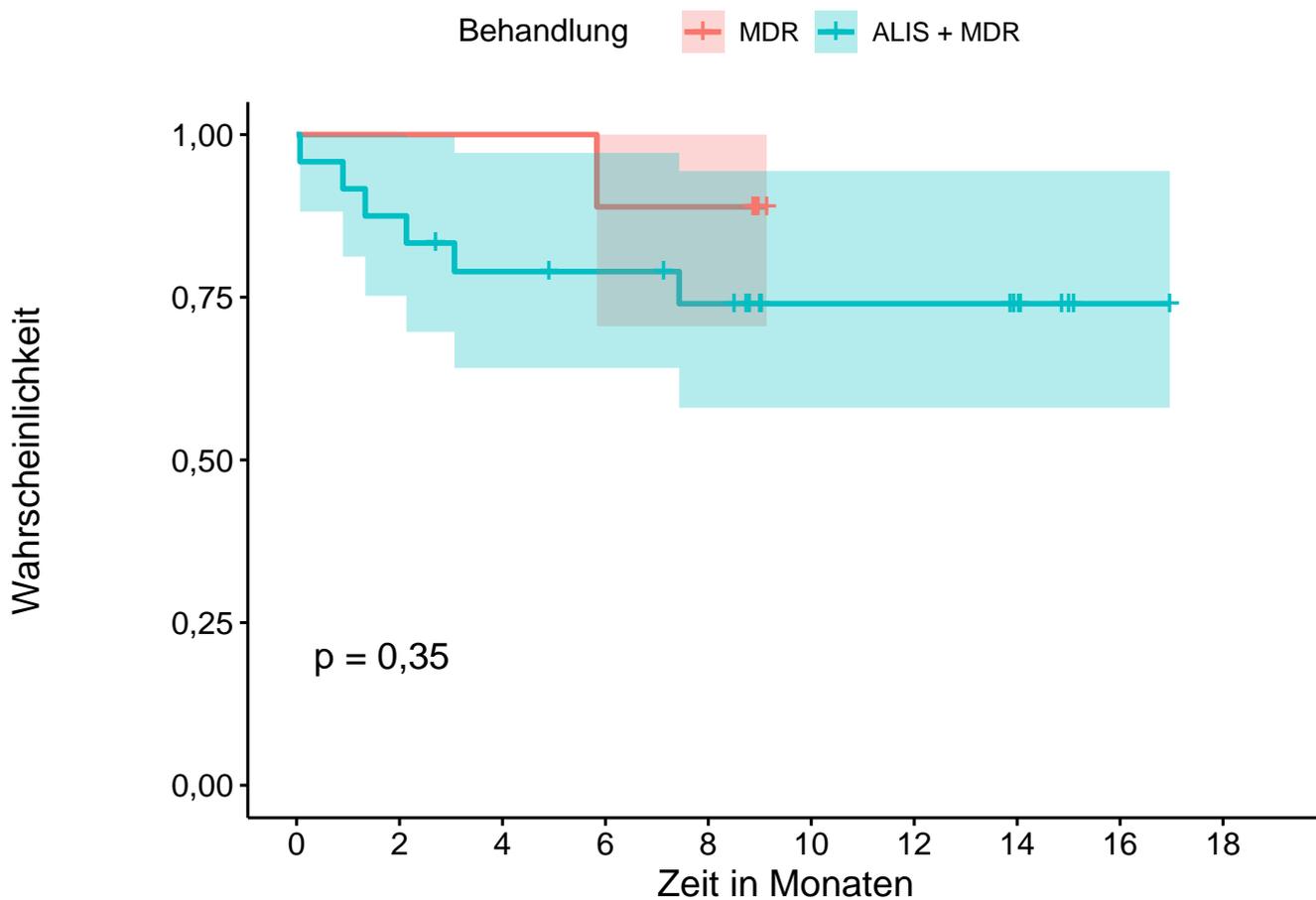
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	50	49	49	48	7	3	1	1	0
ALIS + MDR	104	70	58	56	49	16	15	11	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_Oceana

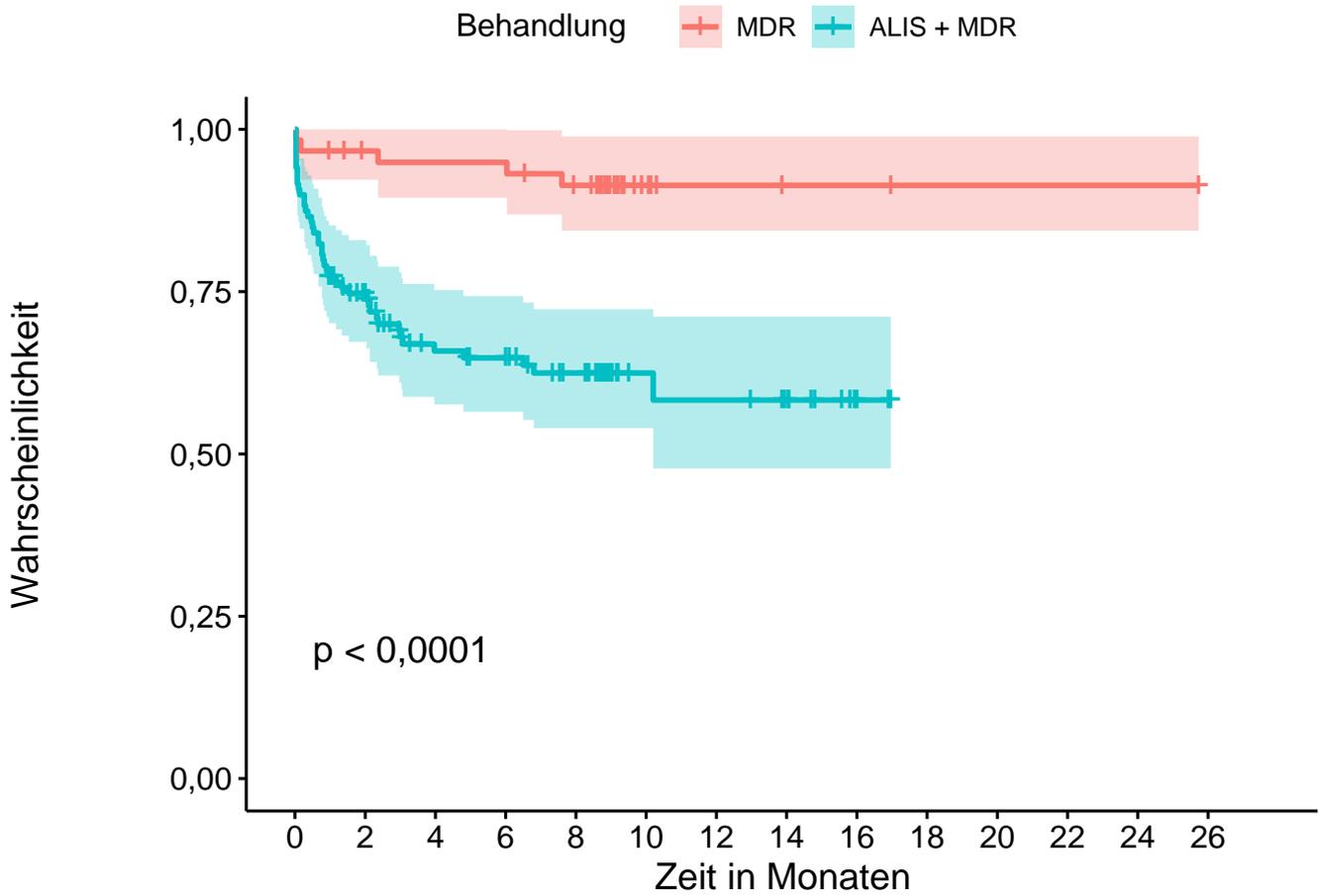


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	21	18	17	15	9	9	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_ABV



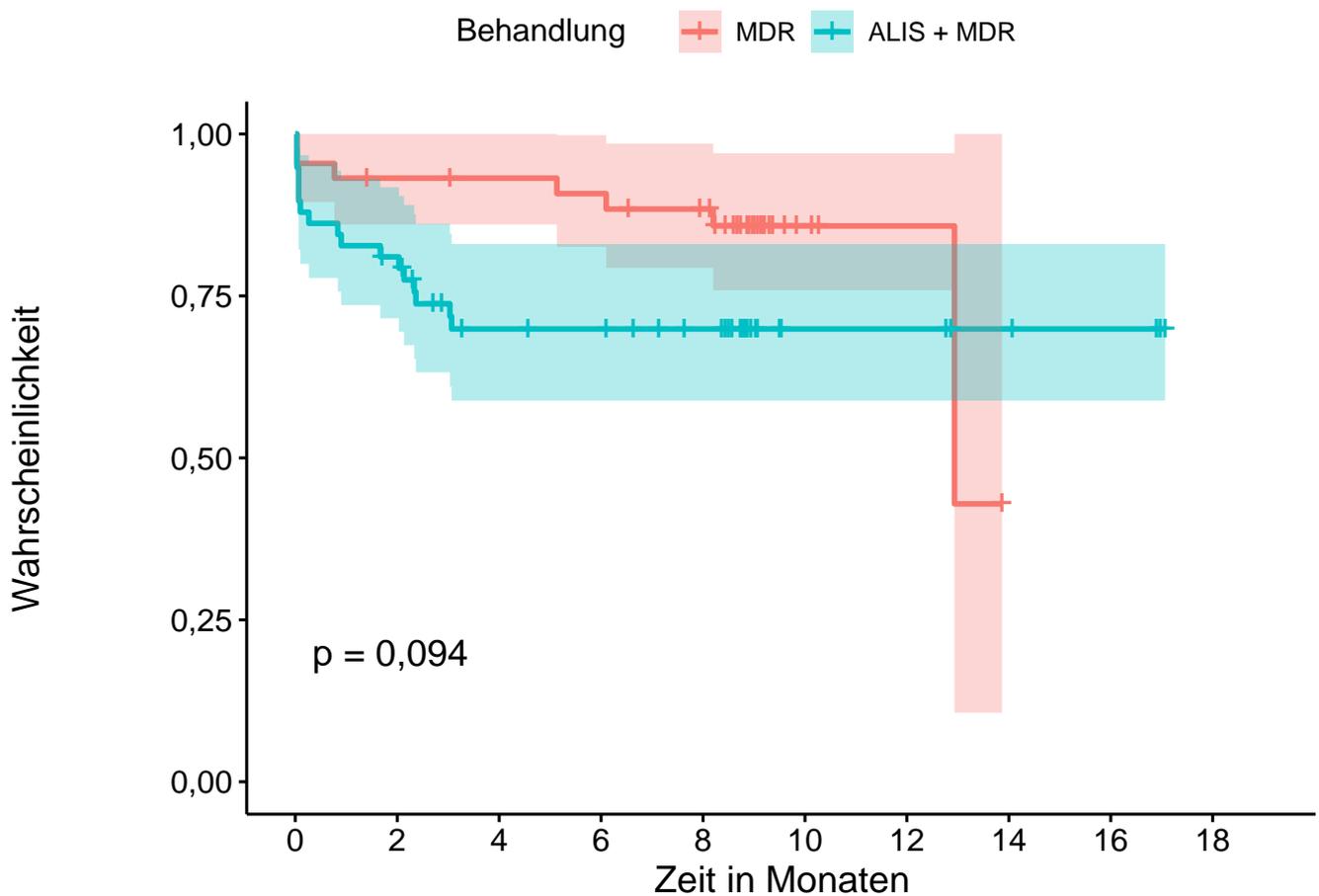
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	55	54	54	50	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	82	62	59	50	15	14	11	3	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_M



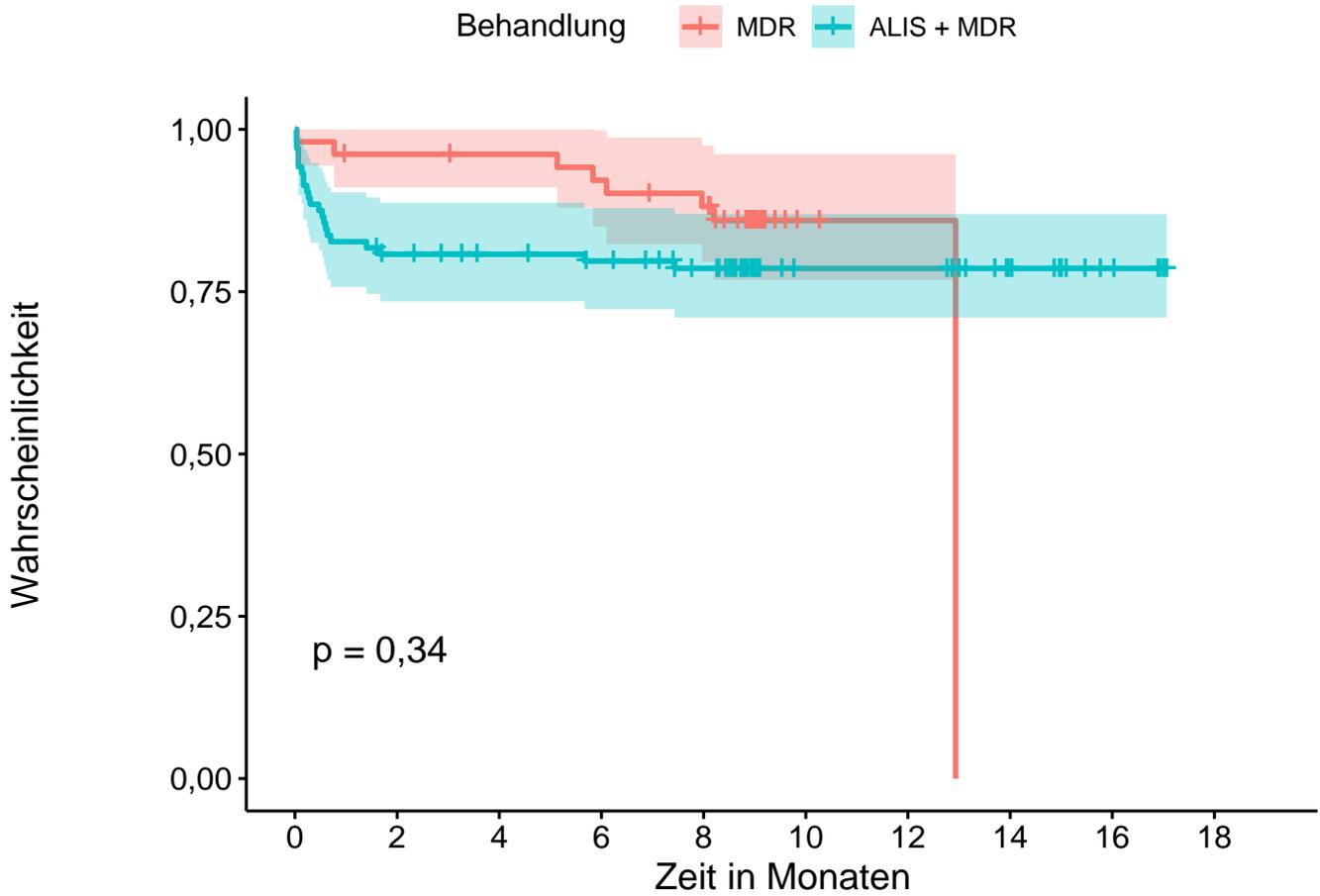
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	40	39	38	35	4	2	0	0	0
ALIS + MDR	58	46	35	34	29	6	6	4	3	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_BLW



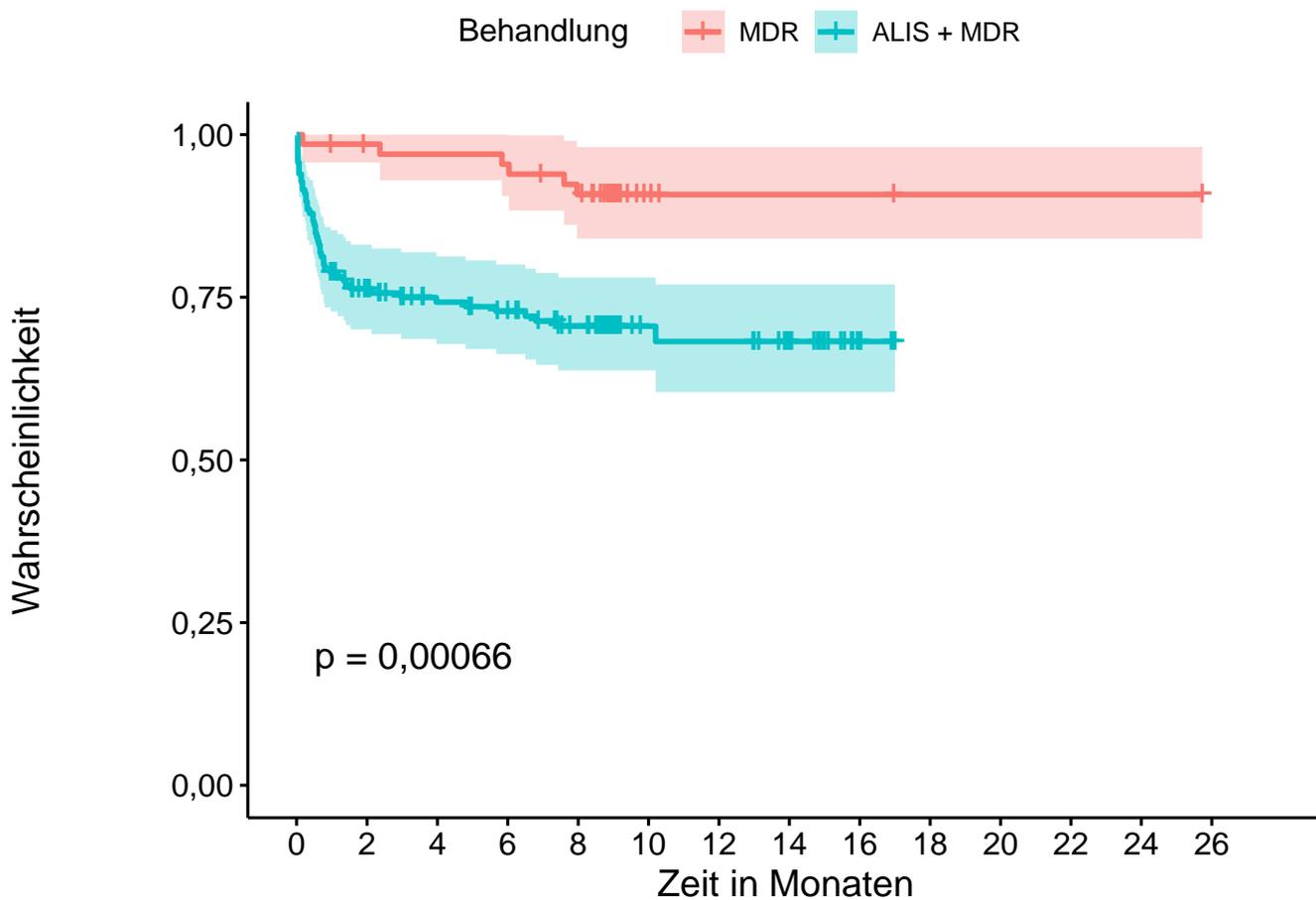
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	49	48	46	43	2	1	0	0	0
ALIS + MDR	104	82	78	75	67	21	21	13	5	0

Zeit in Monaten

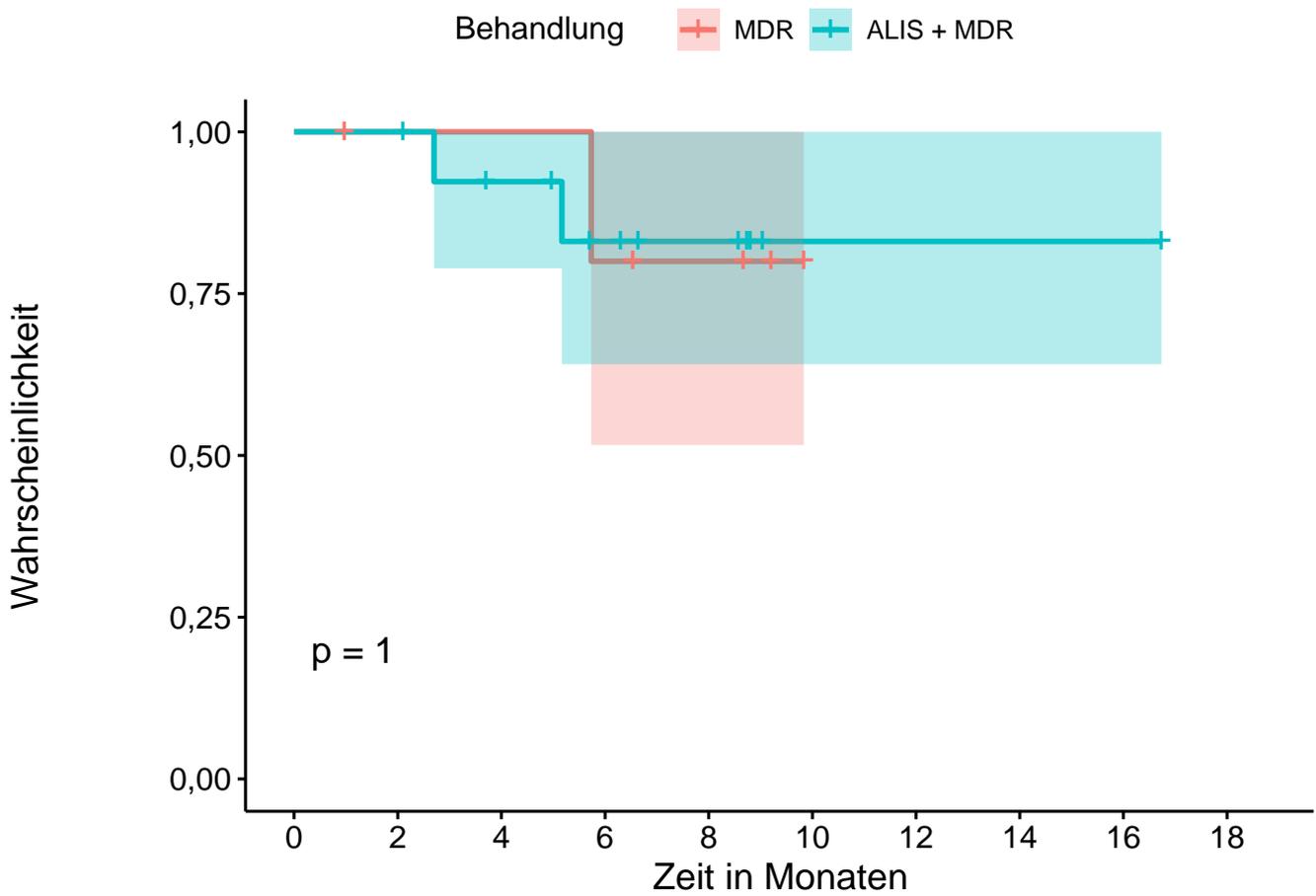
### Any AEs\_BRONCHOSPASM\_F



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_Asia (excluding Japan)



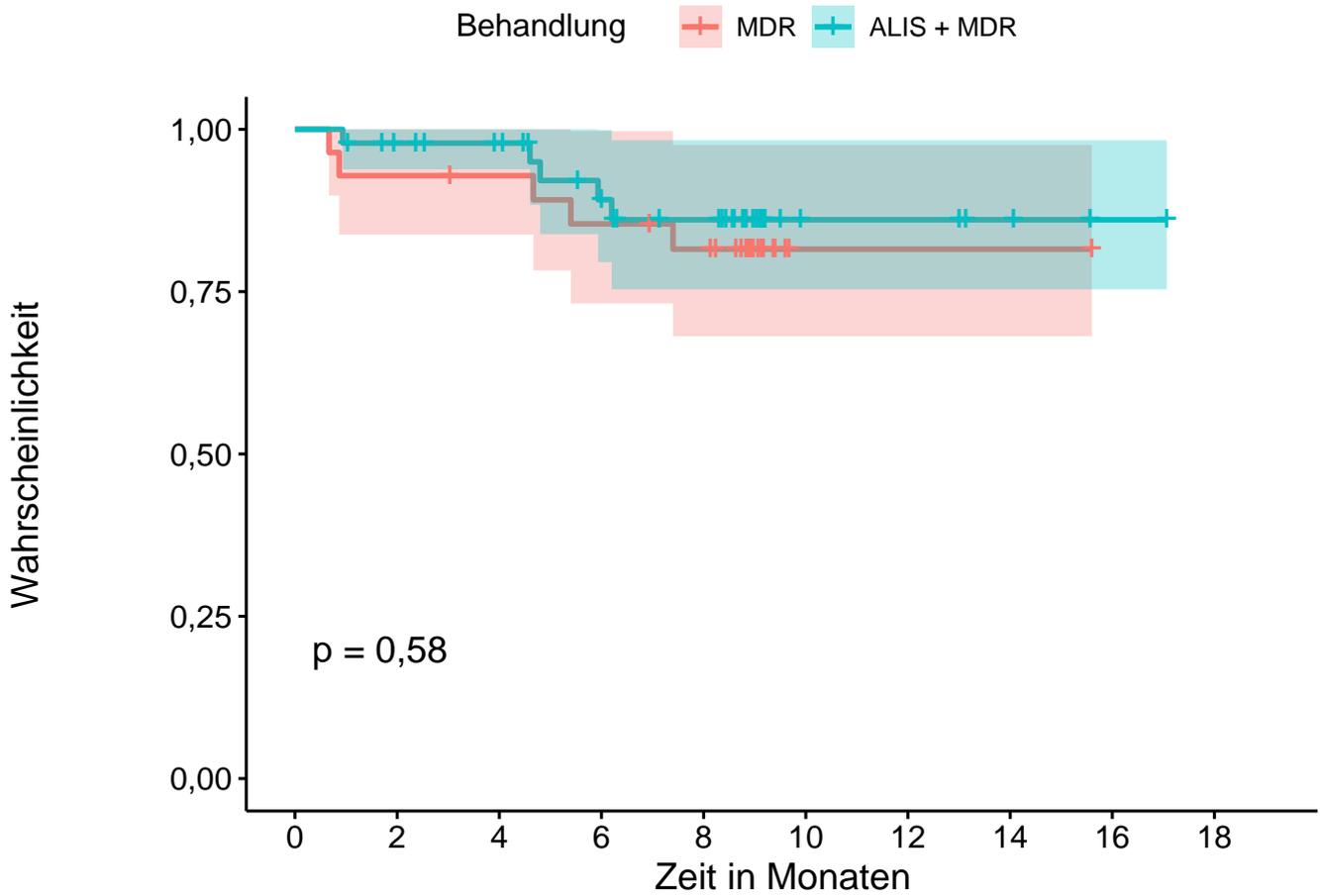
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	3	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	11	8	6	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_Europe



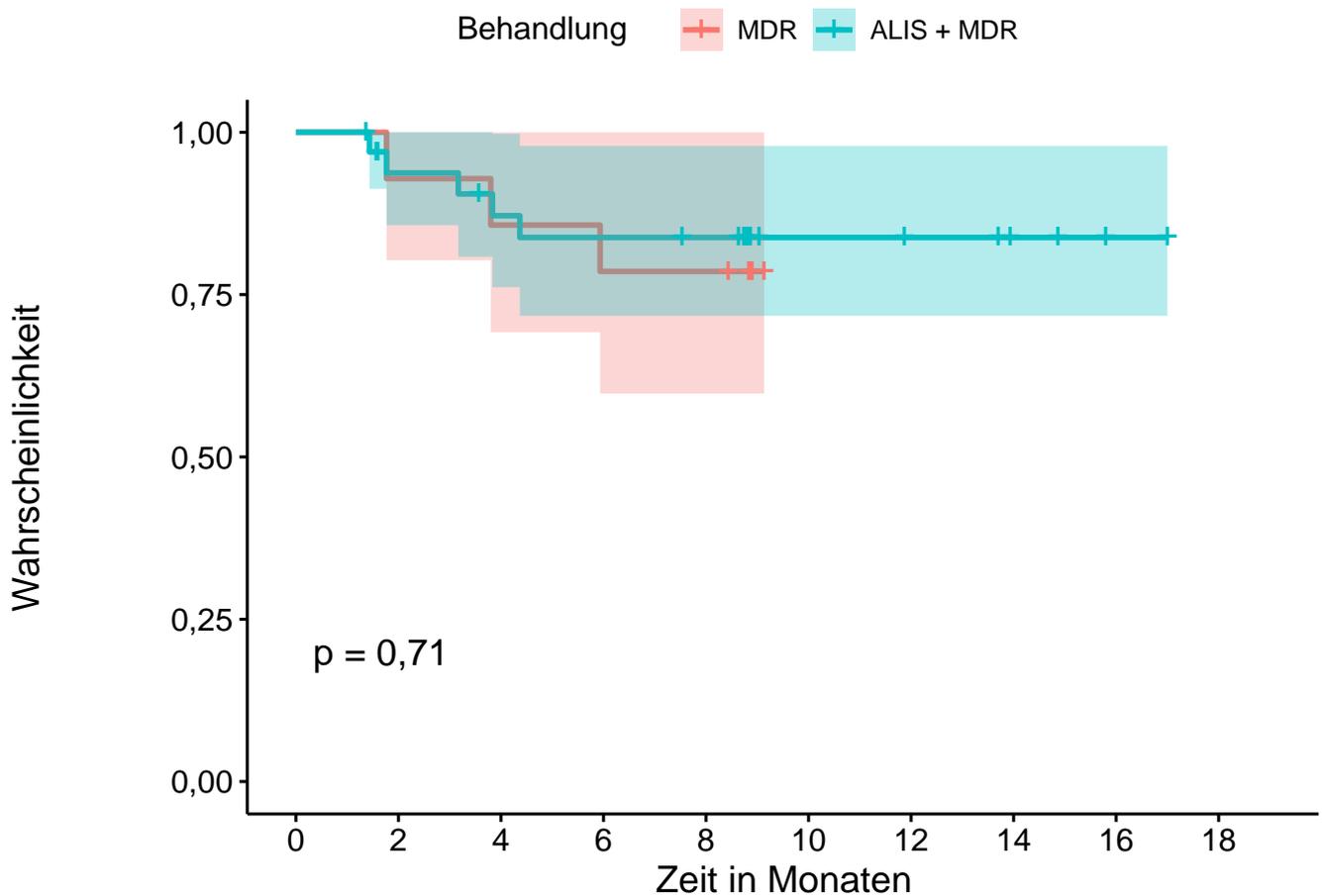
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	26	25	23	21	1	1	1	0	0
ALIS + MDR	47	42	38	30	25	5	5	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_Japan



Behandlung

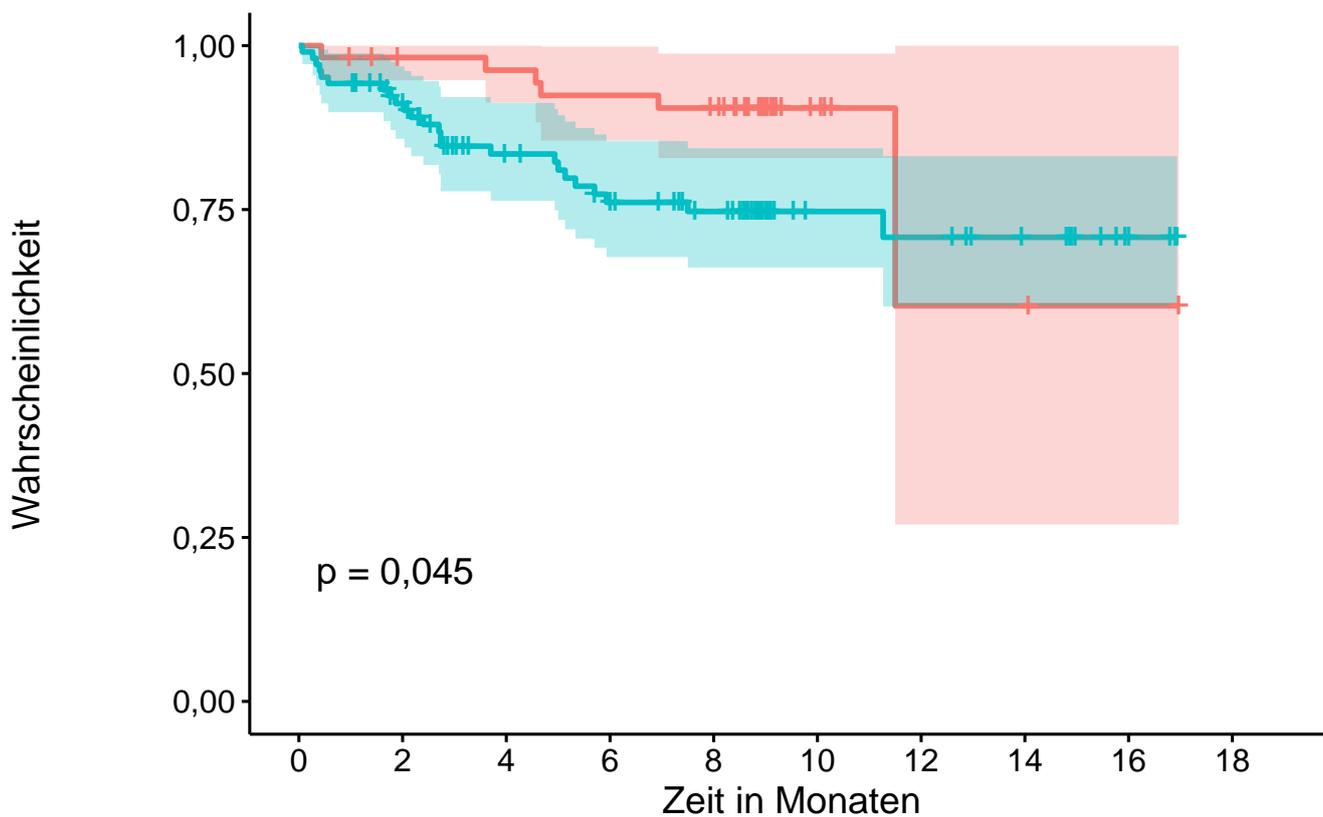
Patienten unter Risiko

MDR	14	13	12	11	11	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	29	26	25	24	6	5	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_North America

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

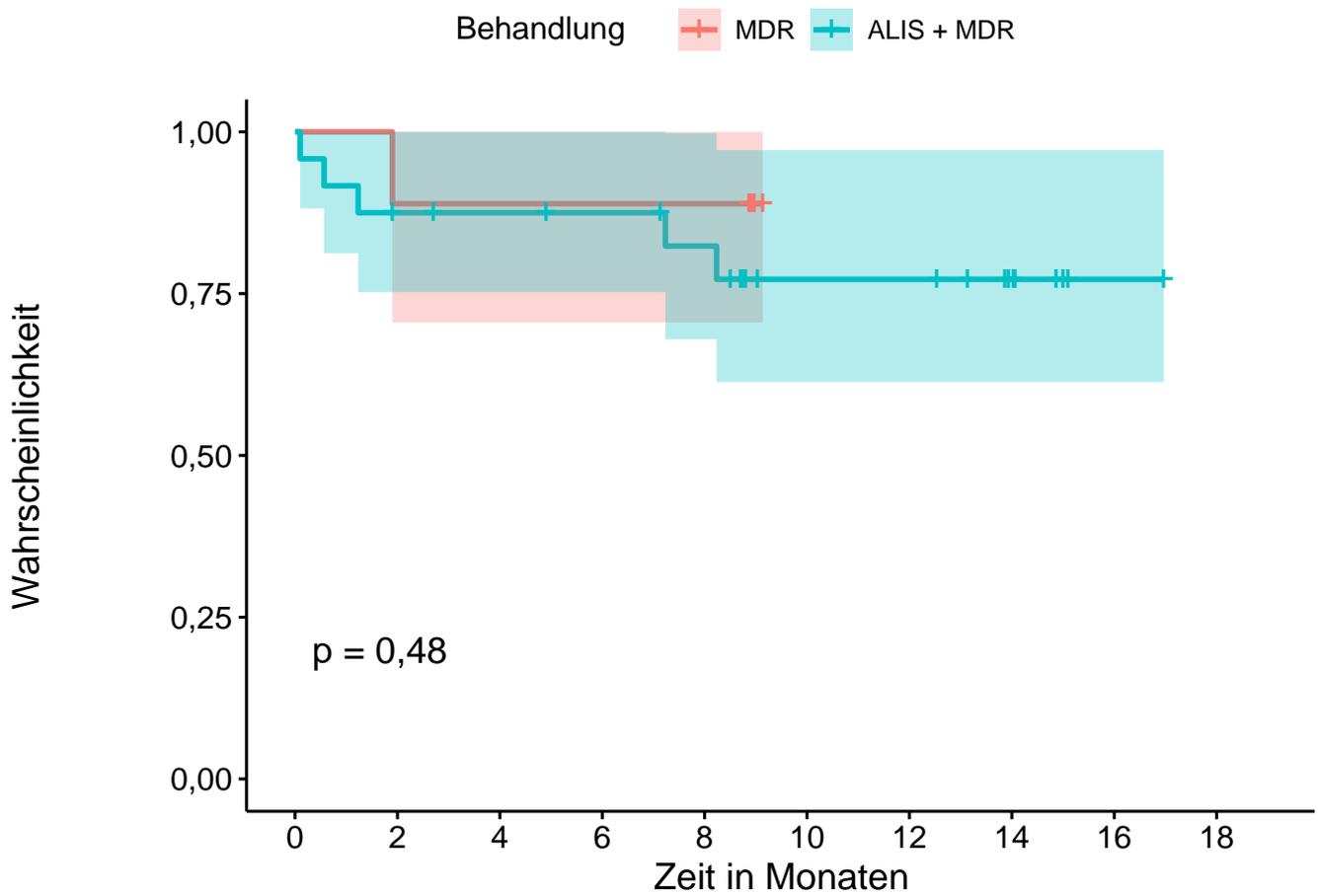


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	51	50	48	46	6	2	2	1	0
ALIS + MDR	104	88	69	61	53	19	18	14	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_Oceana



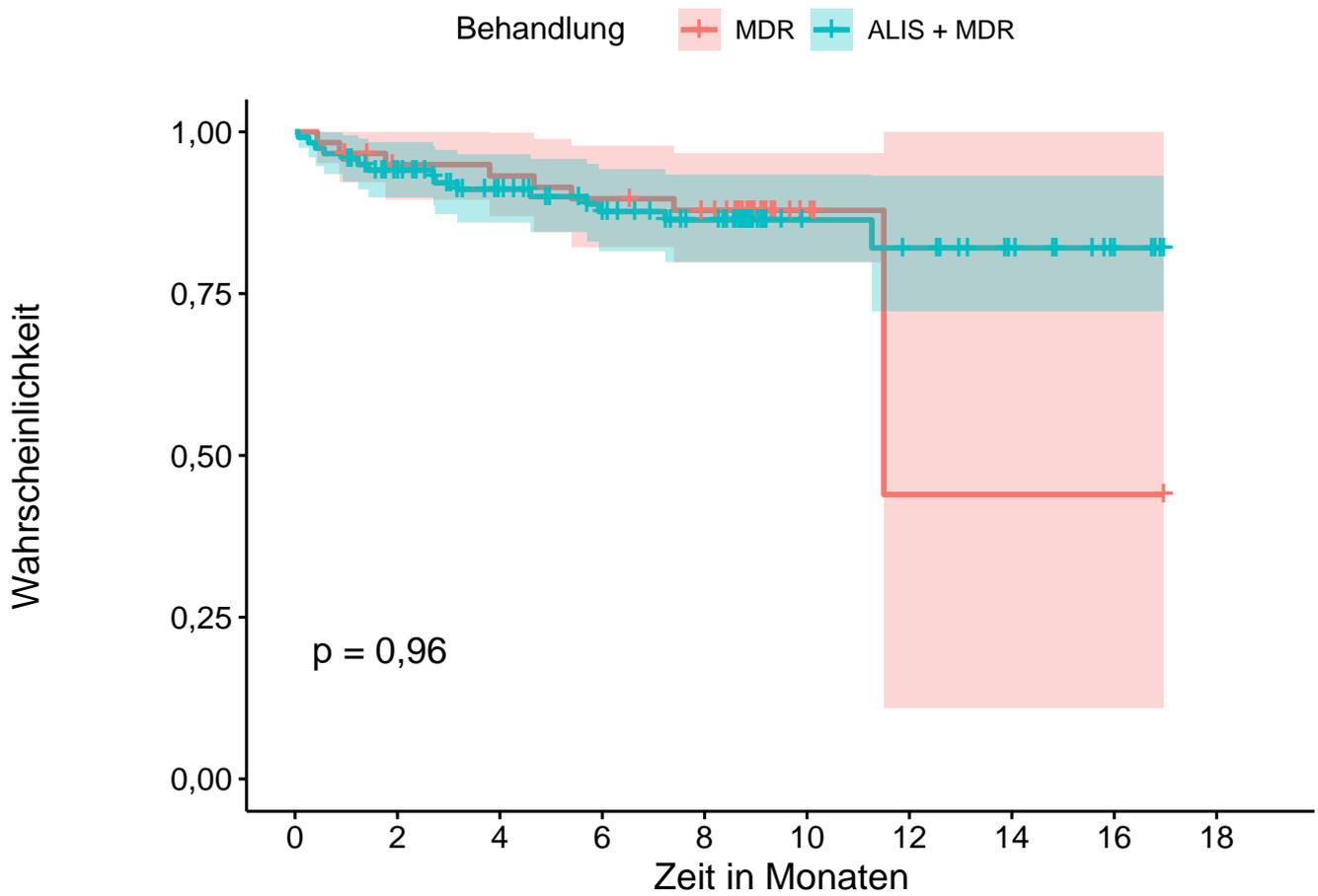
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	20	19	18	16	10	10	6	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_ABV



Behandlung

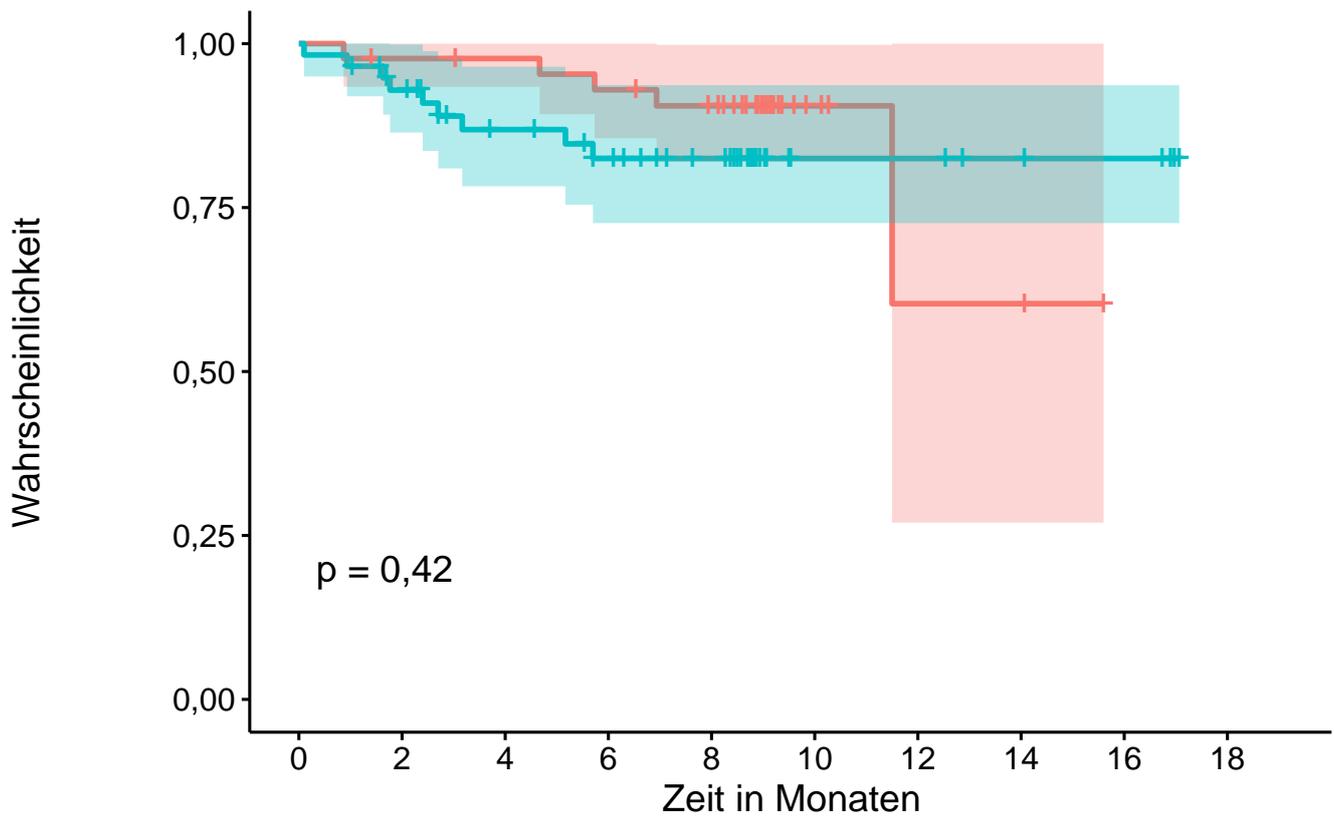
Patienten unter Risiko

MDR	60	54	53	51	48	4	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	103	86	75	63	20	18	12	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_M

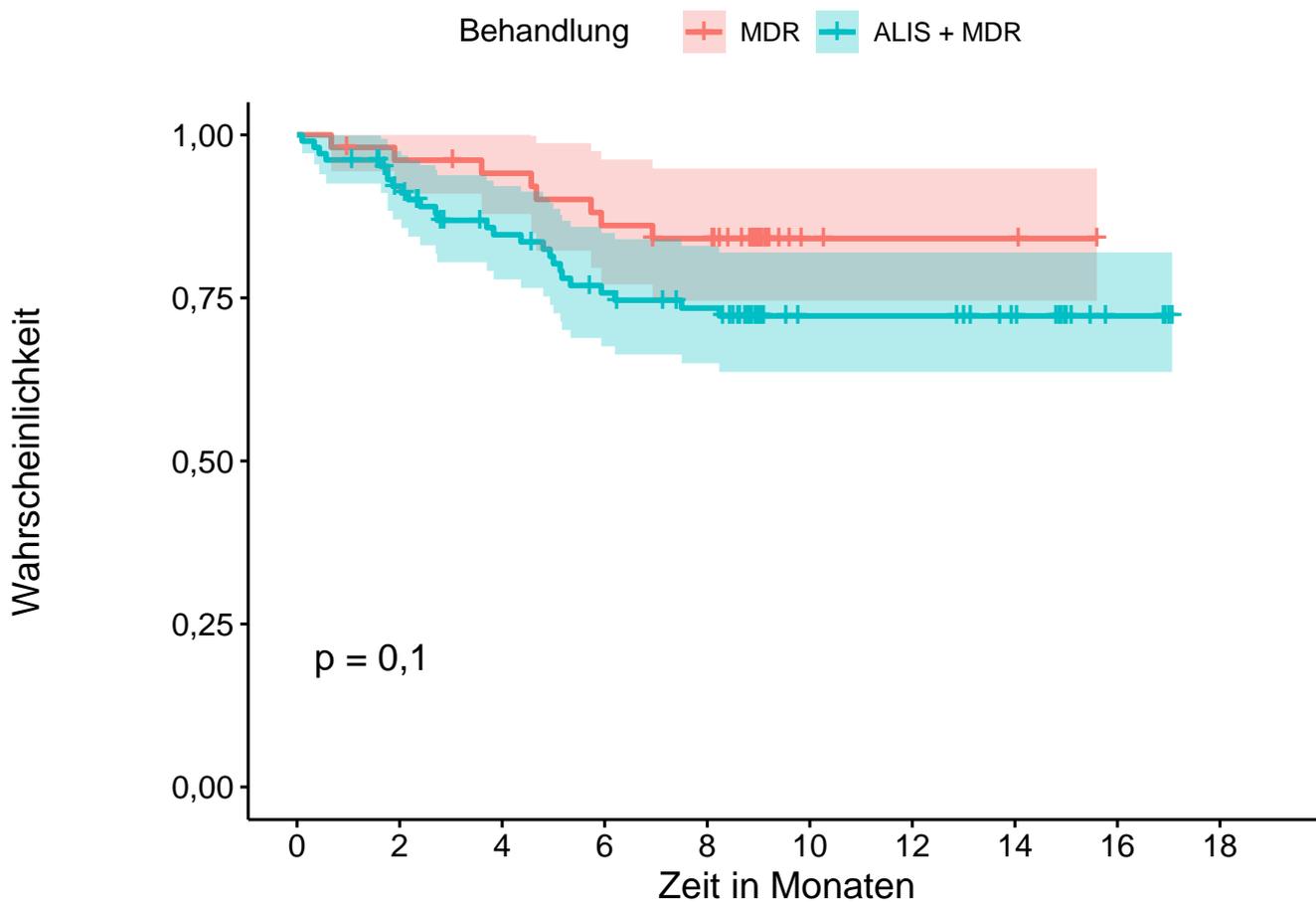
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	42	41	39	36	5	2	2	0	0
ALIS + MDR	58	50	41	36	29	7	7	5	4	0

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_BLW

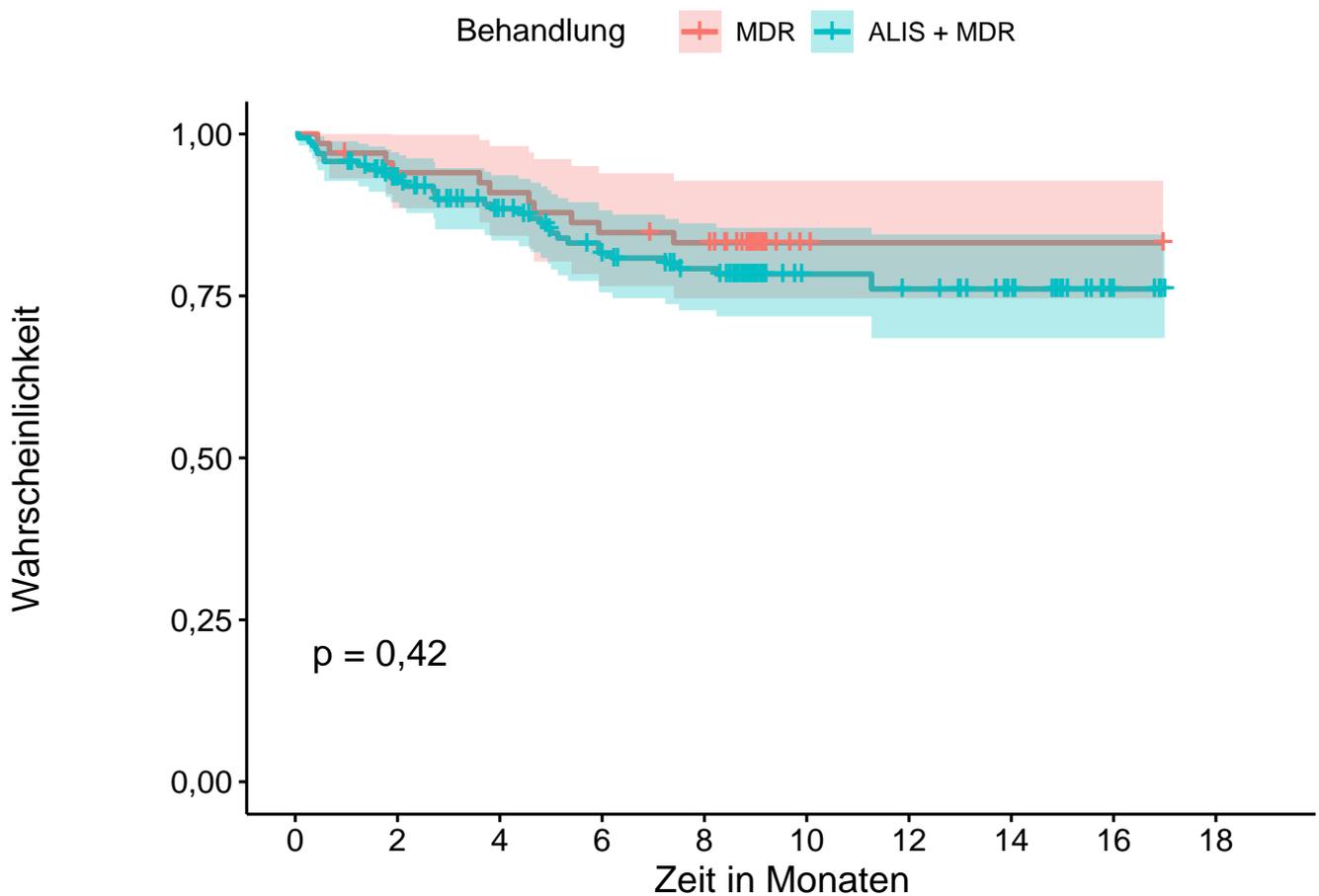


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	49	47	43	41	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	90	77	67	61	21	21	15	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_HAEMOPTYSIS\_F



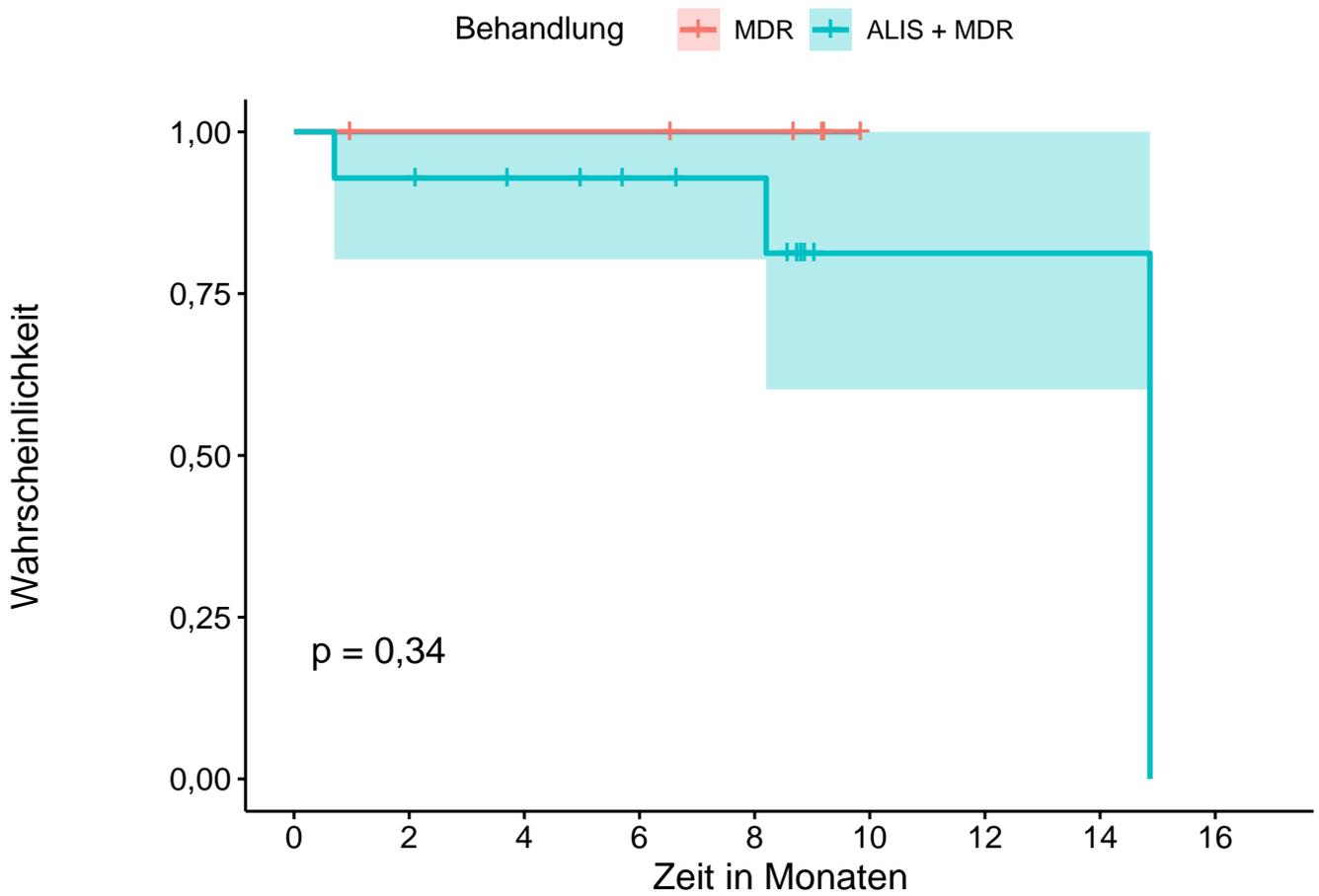
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	61	59	55	53	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	143	122	106	95	34	32	22	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Asia (excluding Japan)

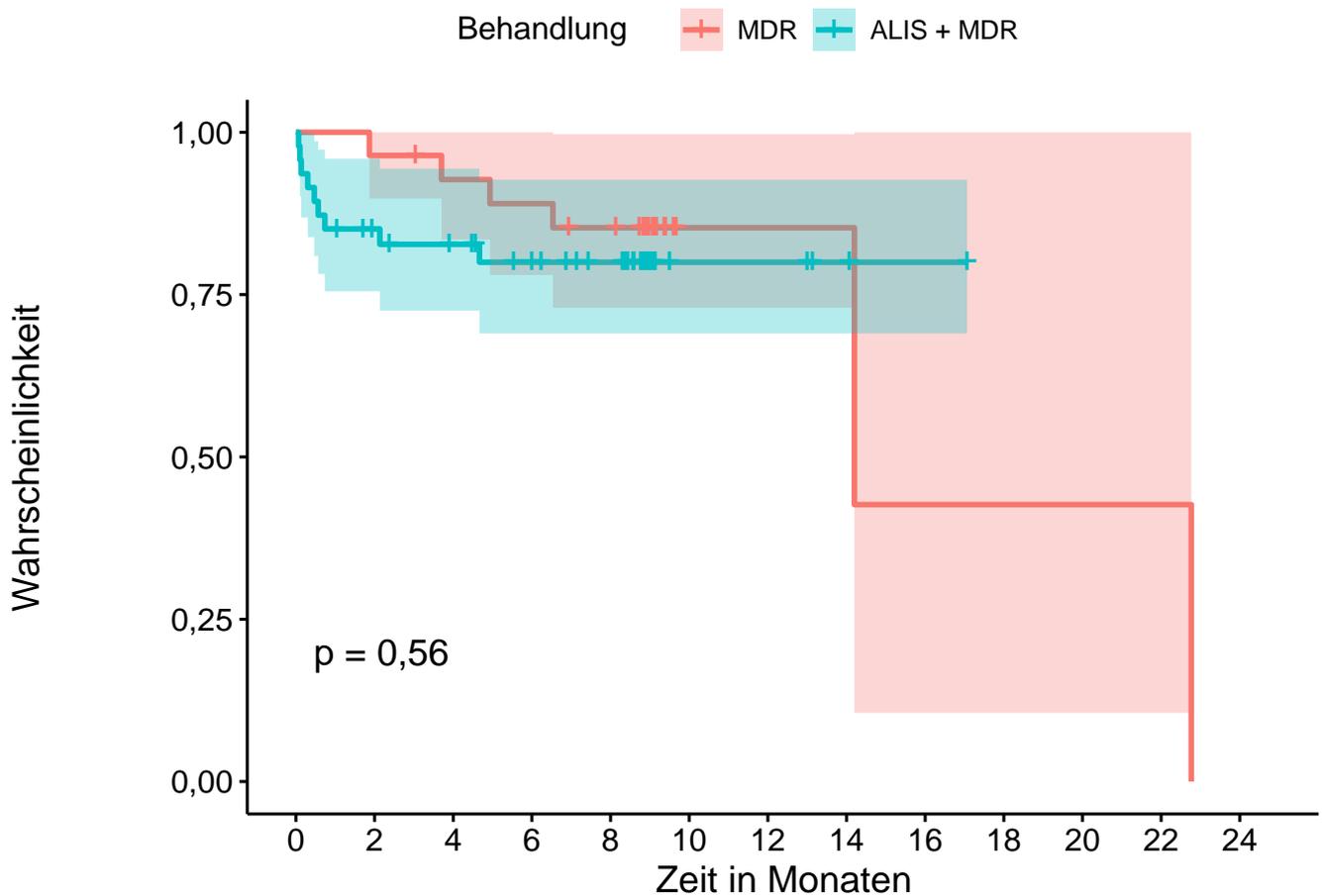


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16
	Zeit in Monaten								

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Europe



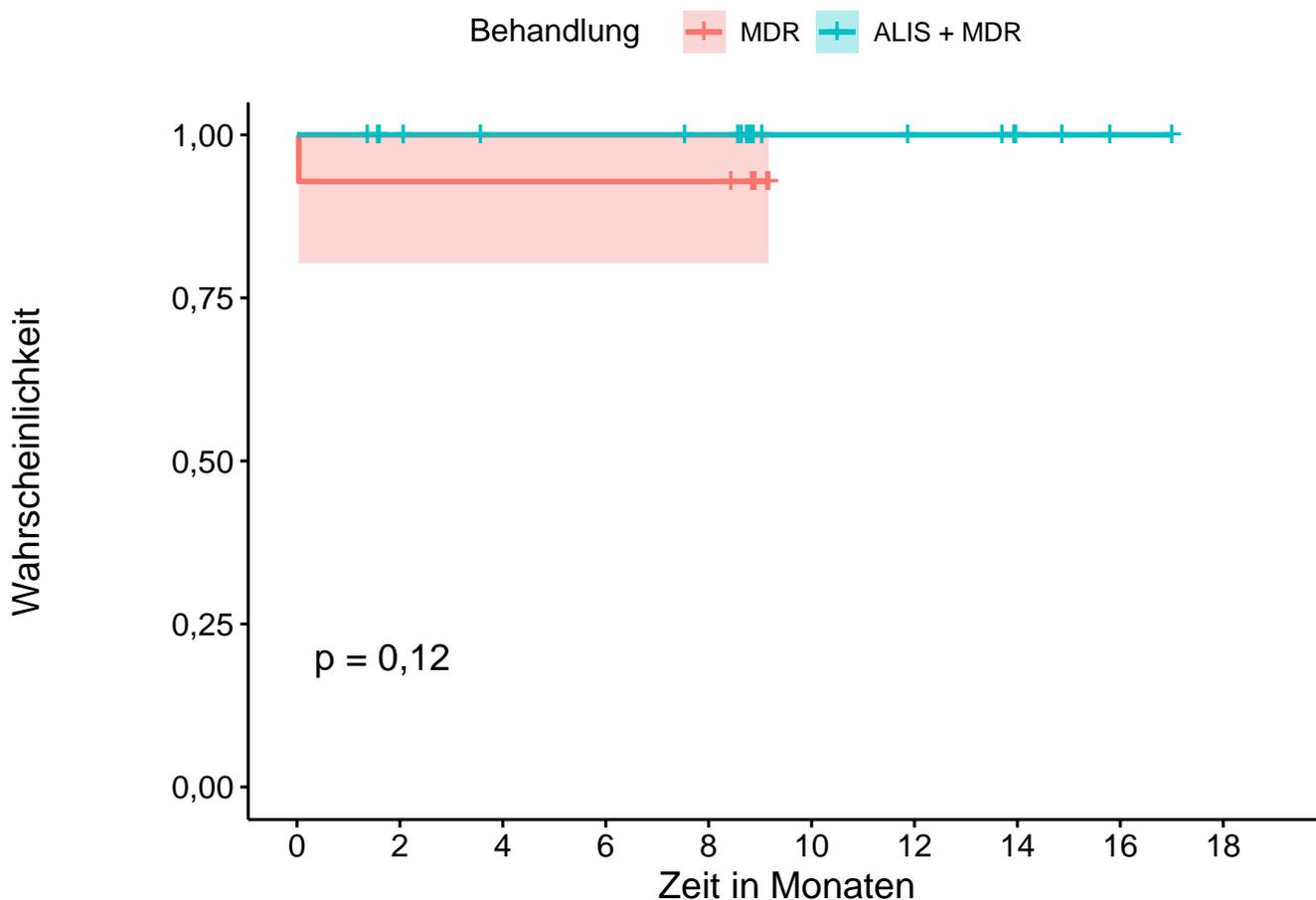
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	27	25	24	22	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	36	33	28	23	4	4	2	1	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Japan



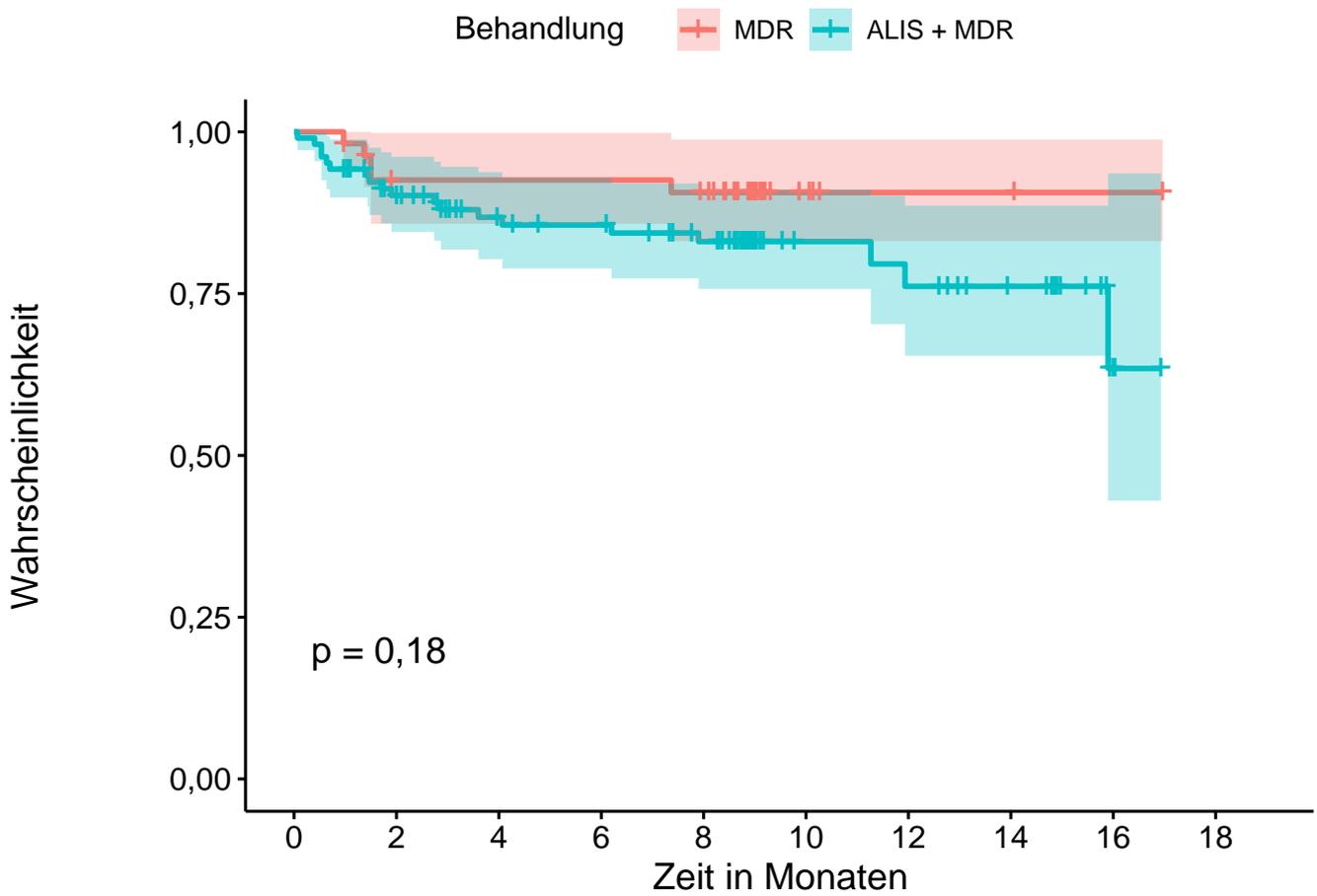
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_North America



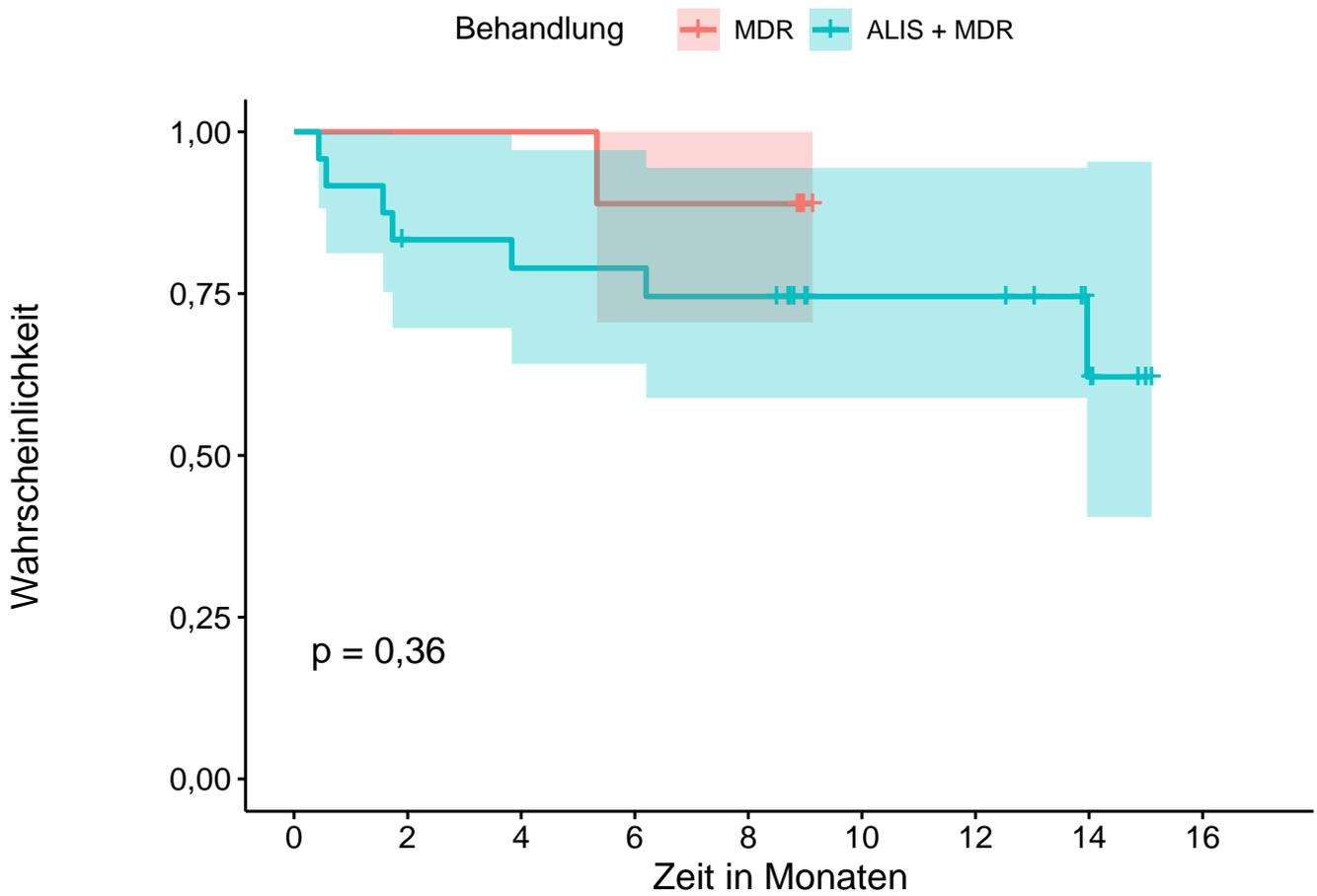
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	48	48	48	46	5	2	2	1	0
ALIS + MDR	104	87	73	70	63	24	22	17	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Oceana



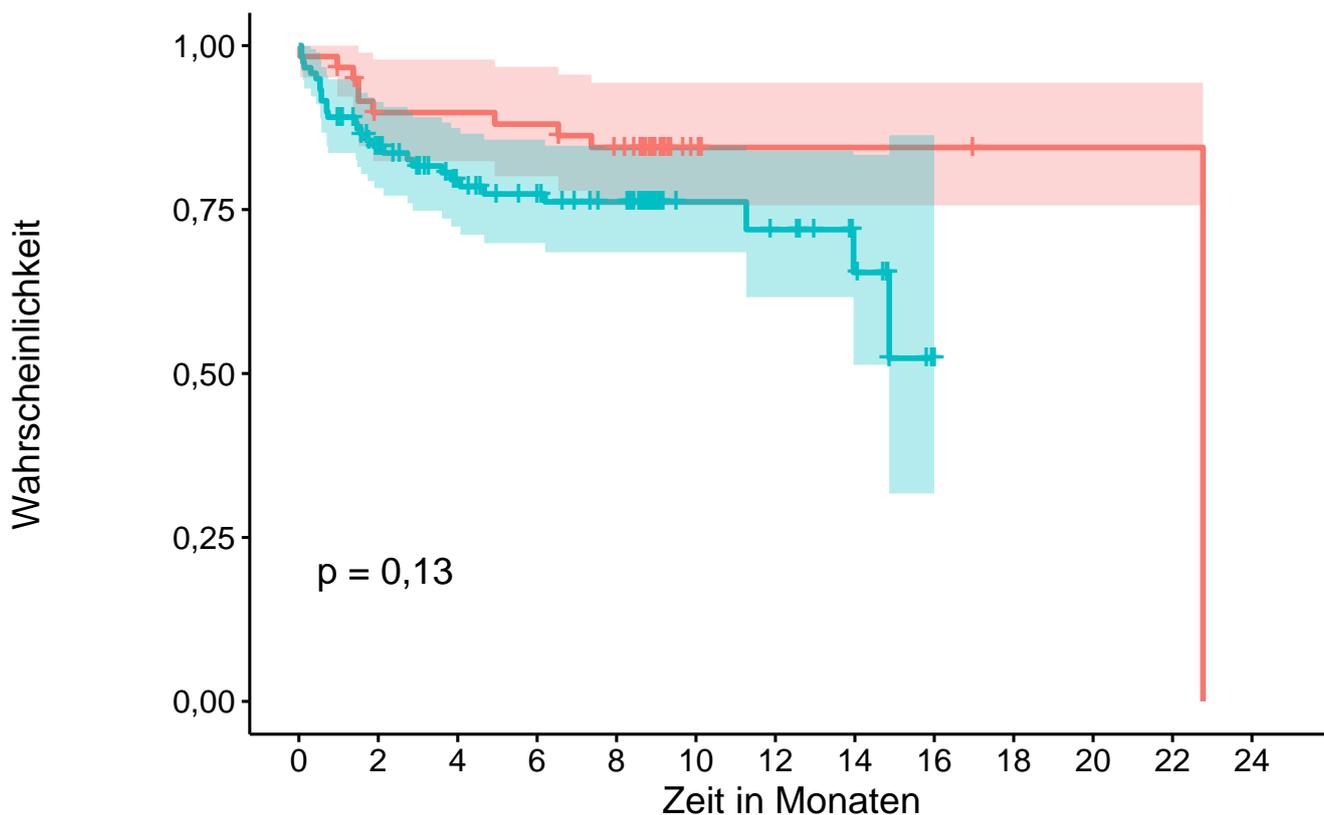
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	19	18	18	17	10	10	5	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16
	Zeit in Monaten								

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

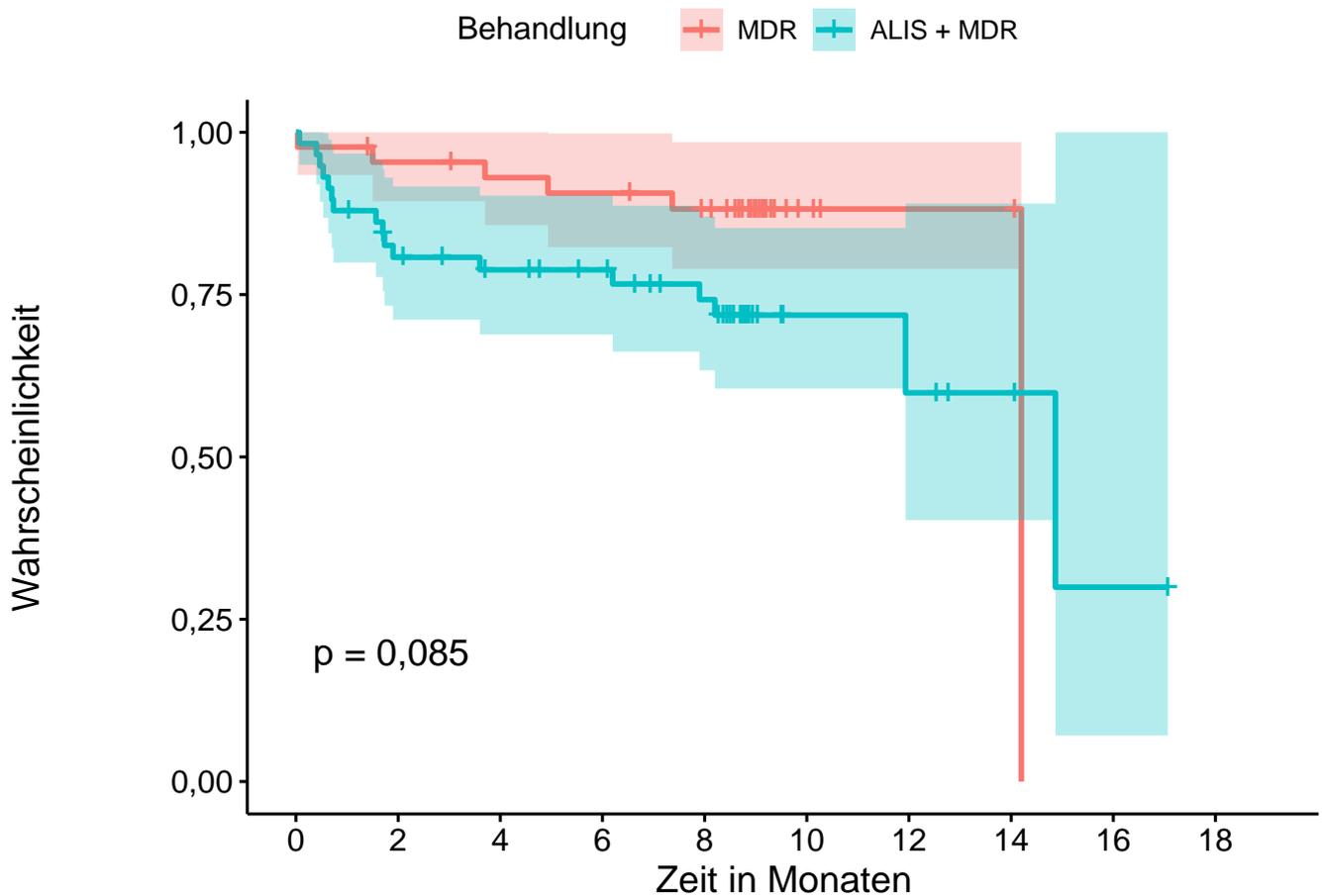


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	60	51	51	50	46	4	2	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	91	74	67	60	18	16	10	1	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_M



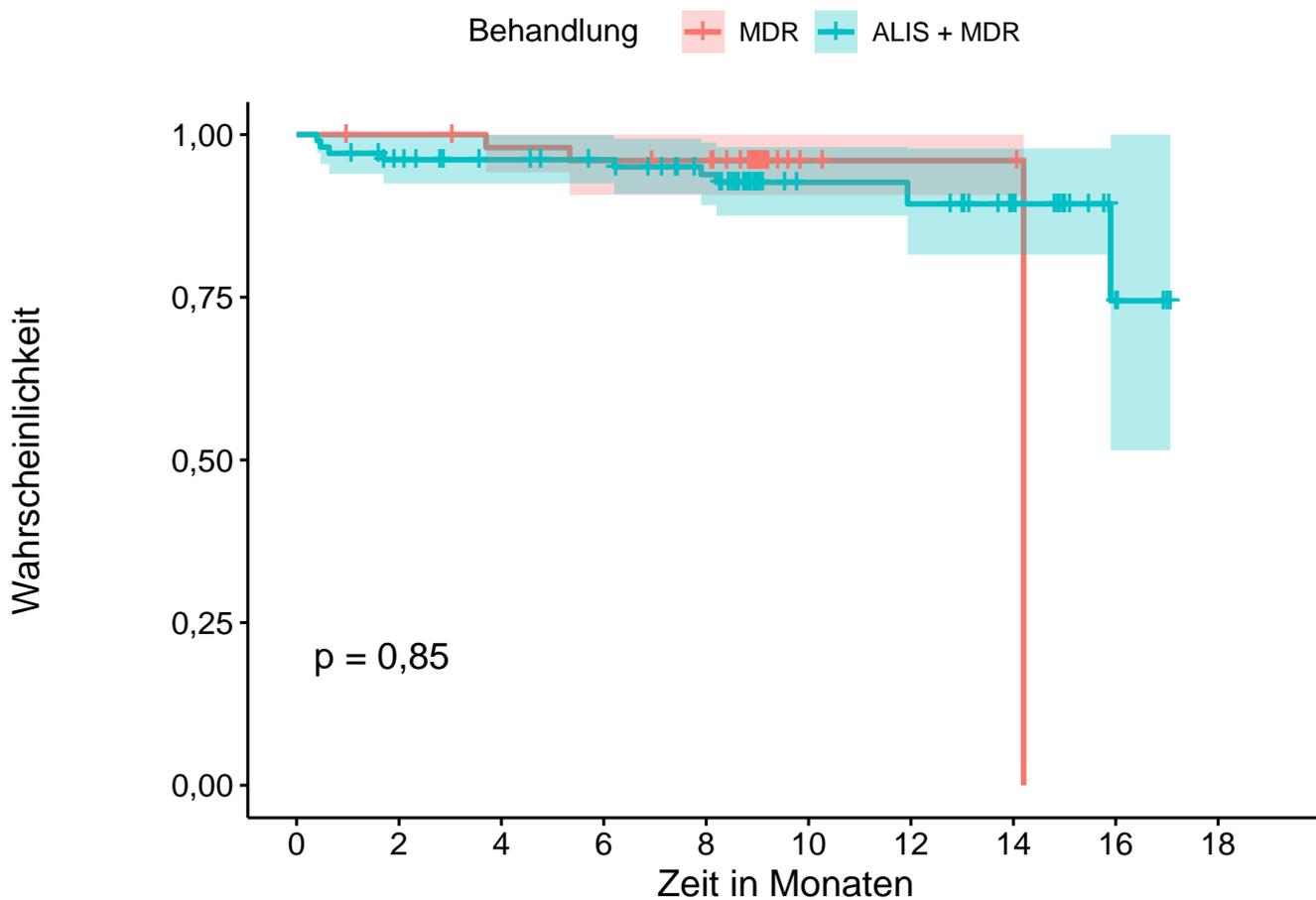
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	41	39	38	35	4	2	2	0	0
ALIS + MDR	58	44	40	37	31	6	5	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_BLW



Behandlung

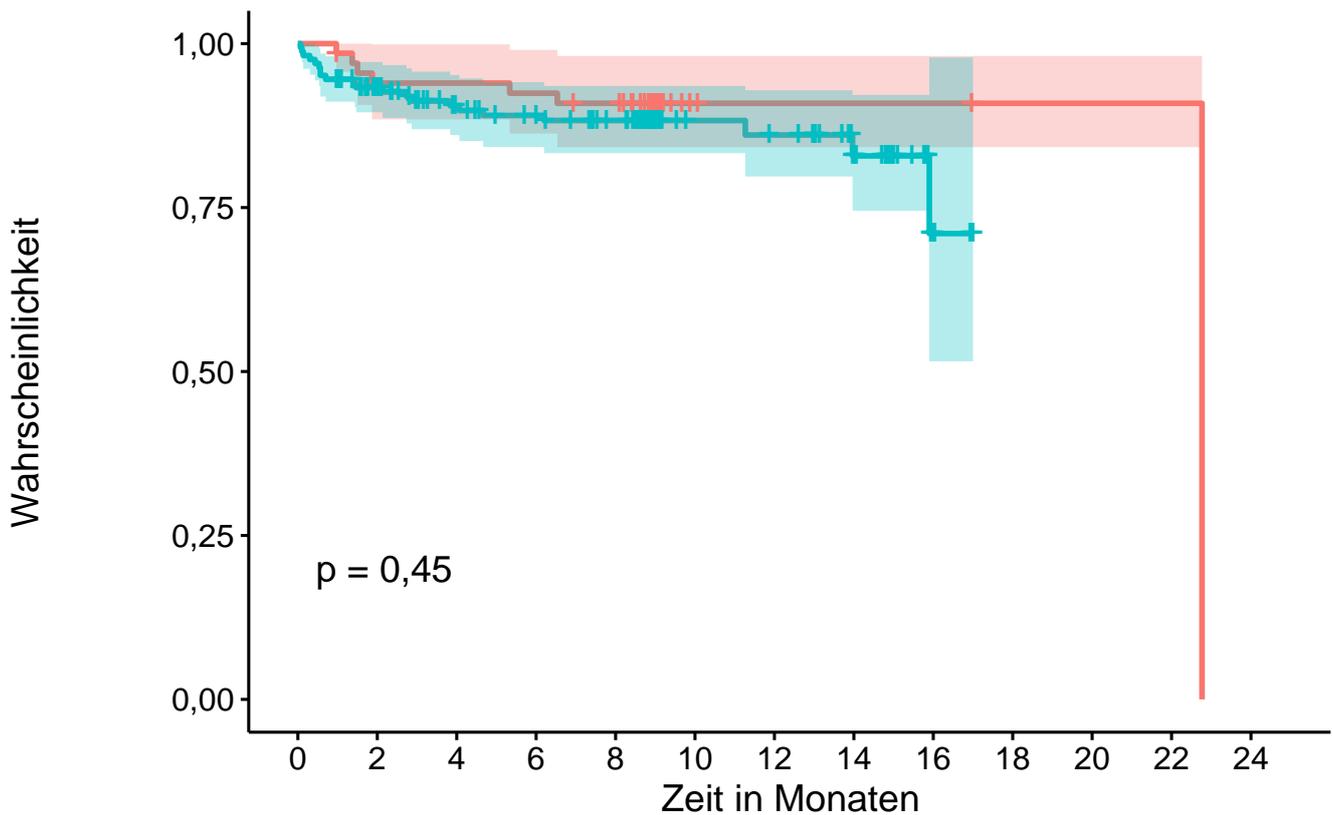
Patienten unter Risiko

MDR	52	51	49	48	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	95	90	87	79	28	27	18	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

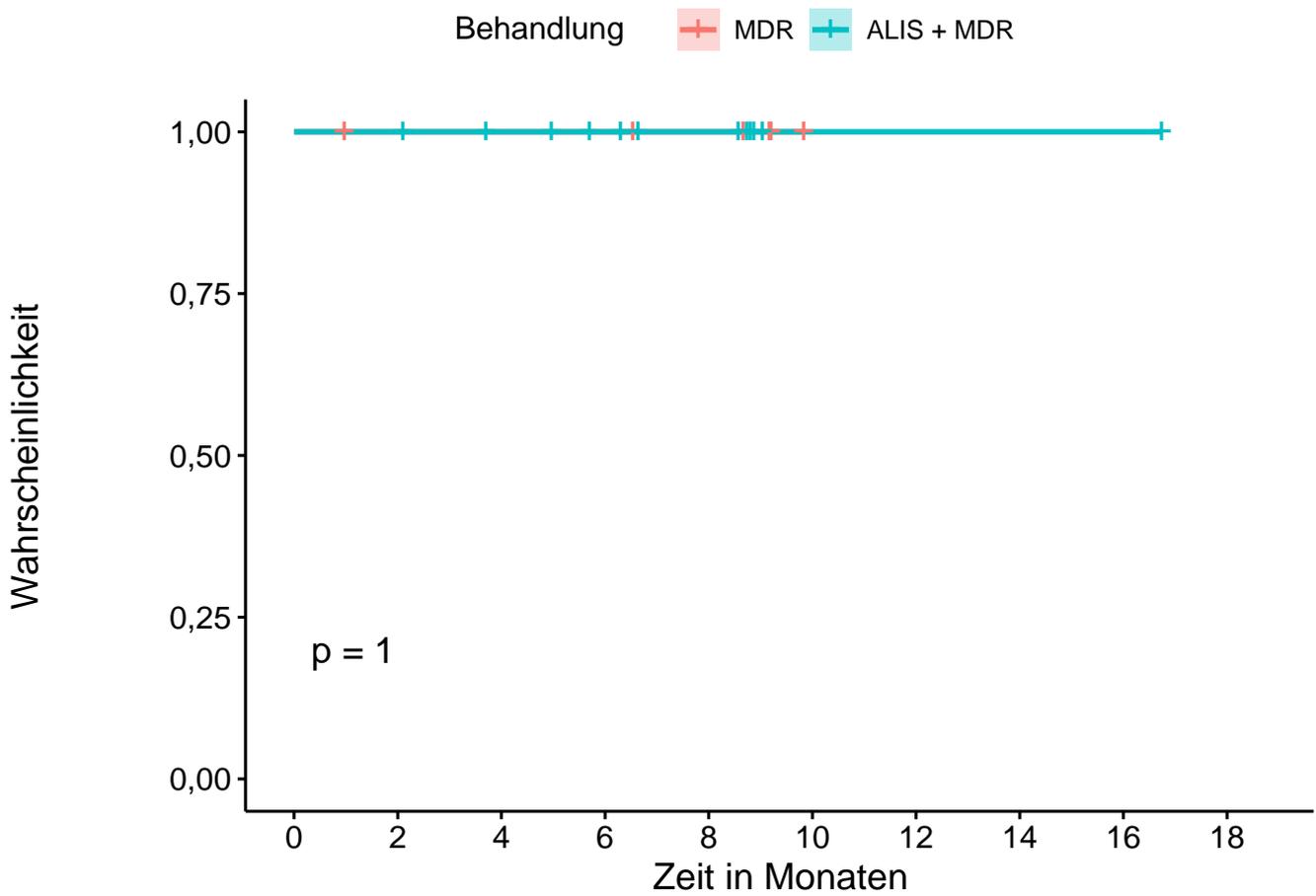


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	68	61	61	60	58	3	2	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	142	124	117	108	40	38	25	5	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_Asia (excluding Japan)



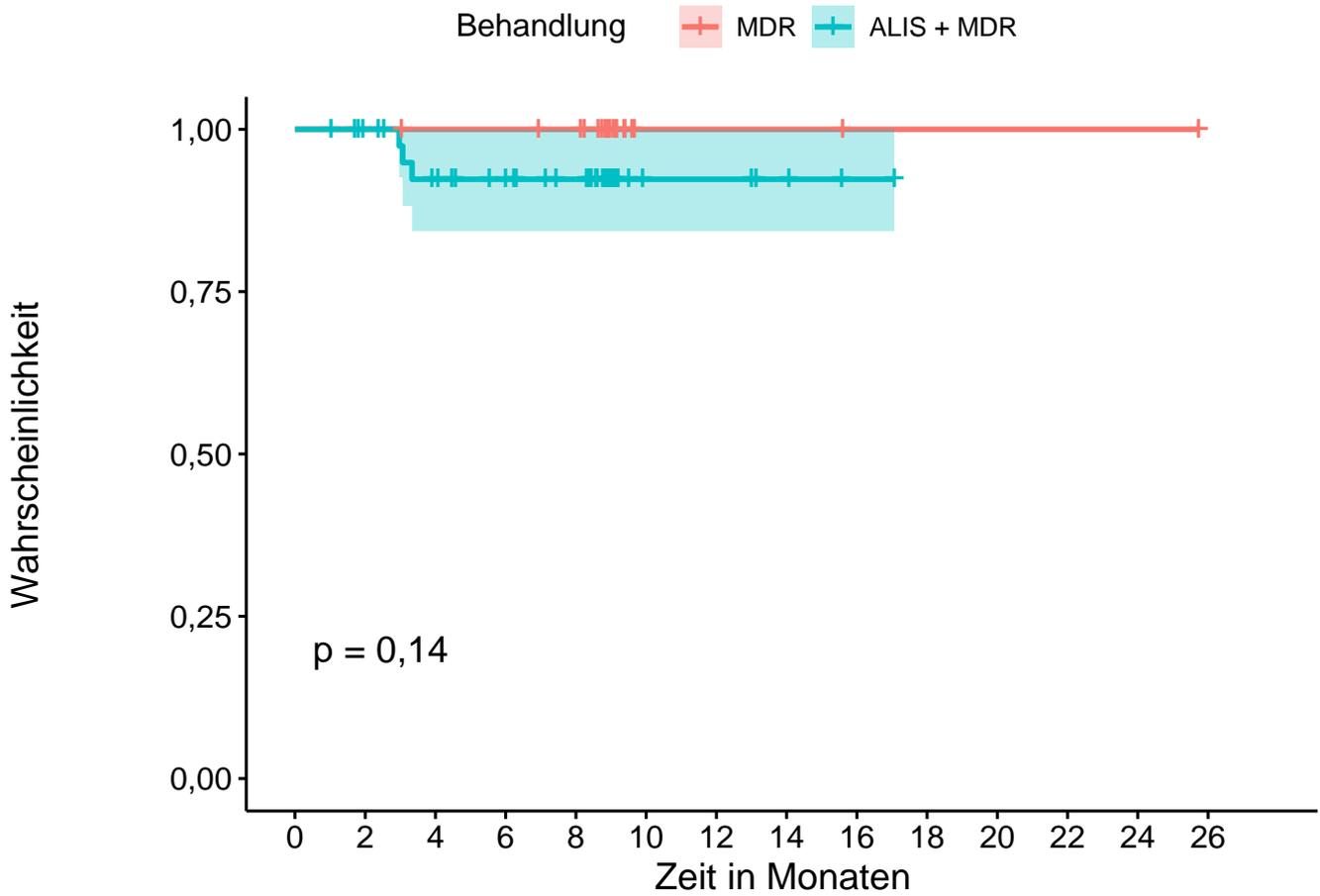
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_Europe



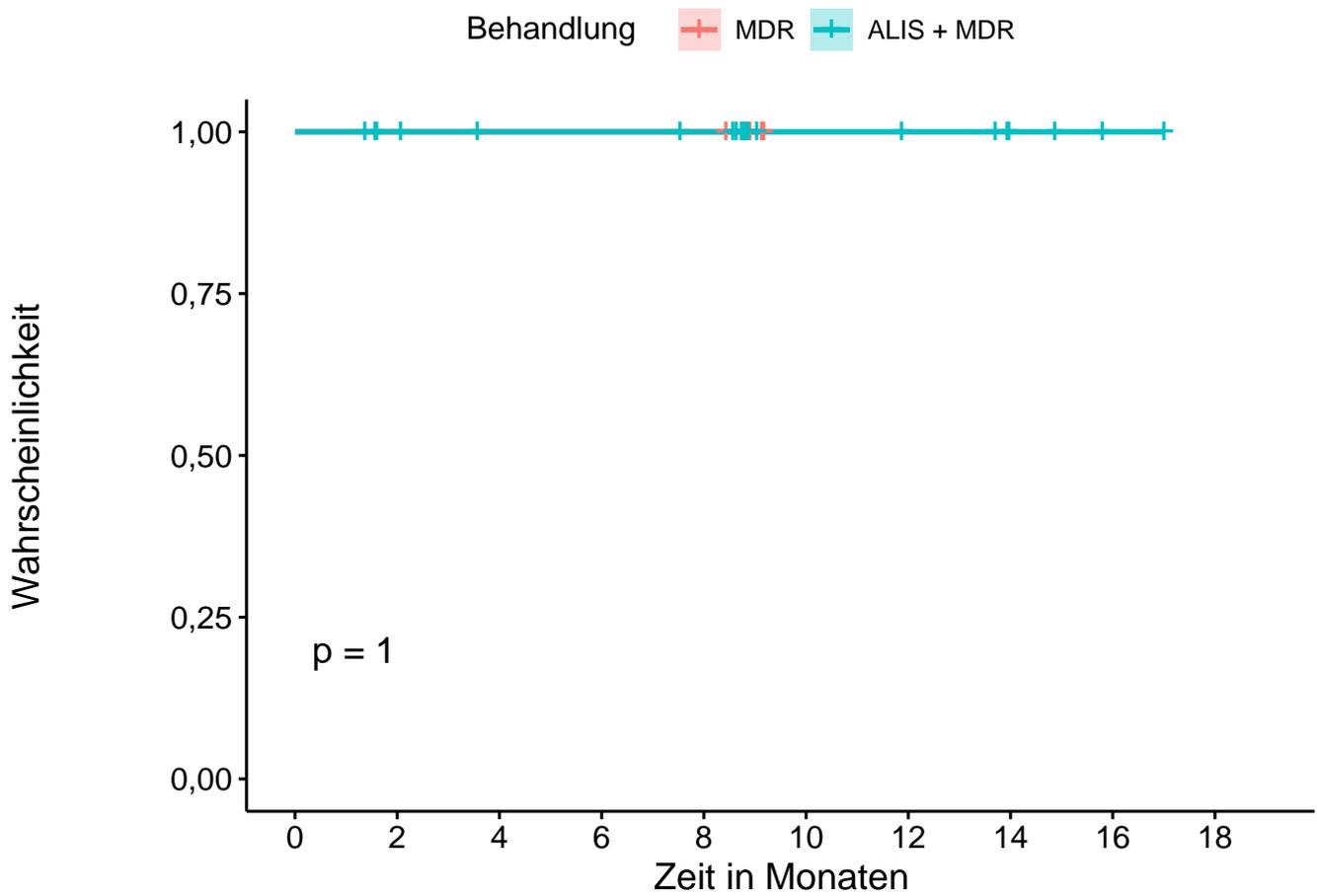
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	35	30	25	5	5	3	1	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_Japan



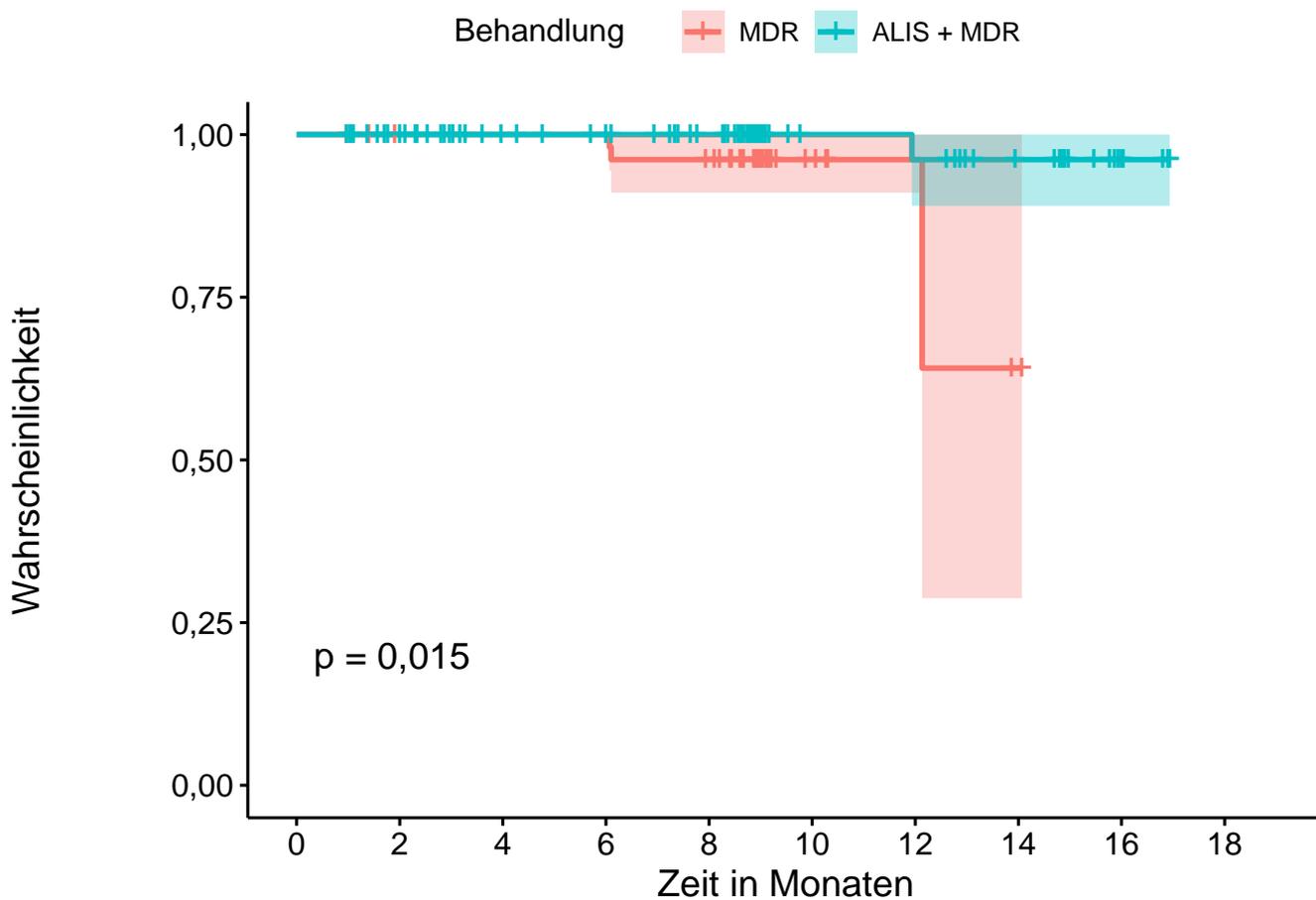
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_North America

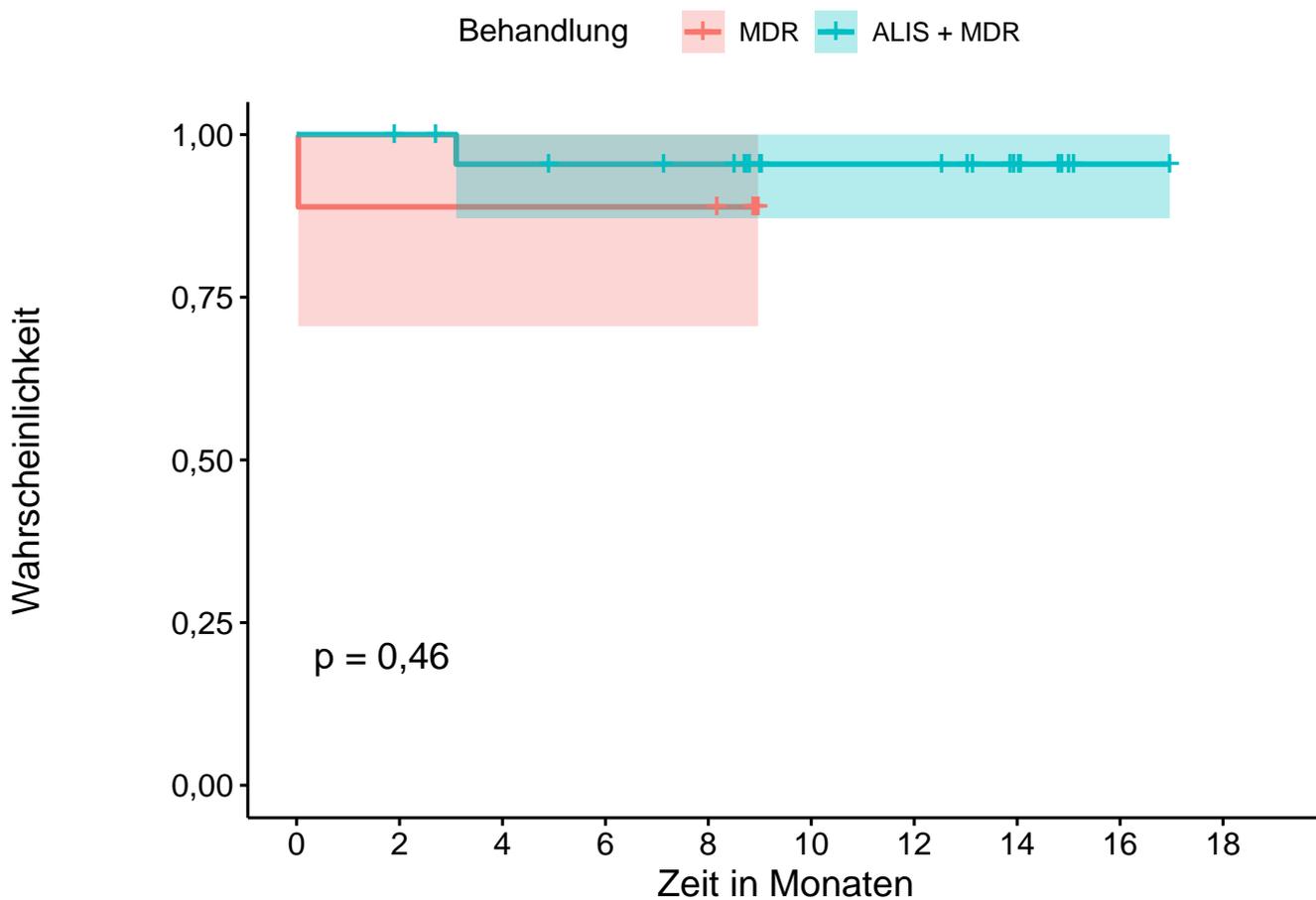


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	49	6	3	1	0	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	25	19	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_Oceana



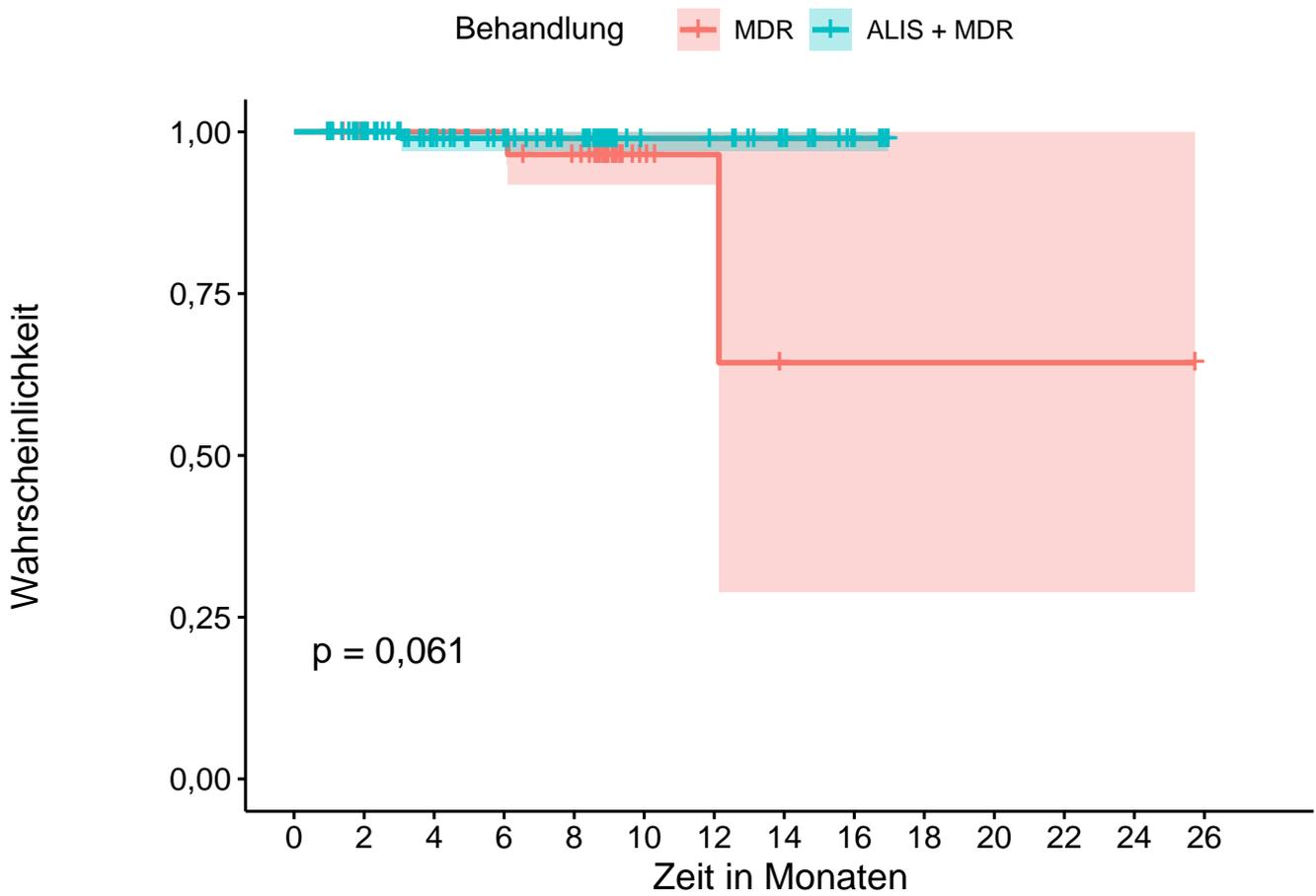
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	21	20	19	12	12	7	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_ABV

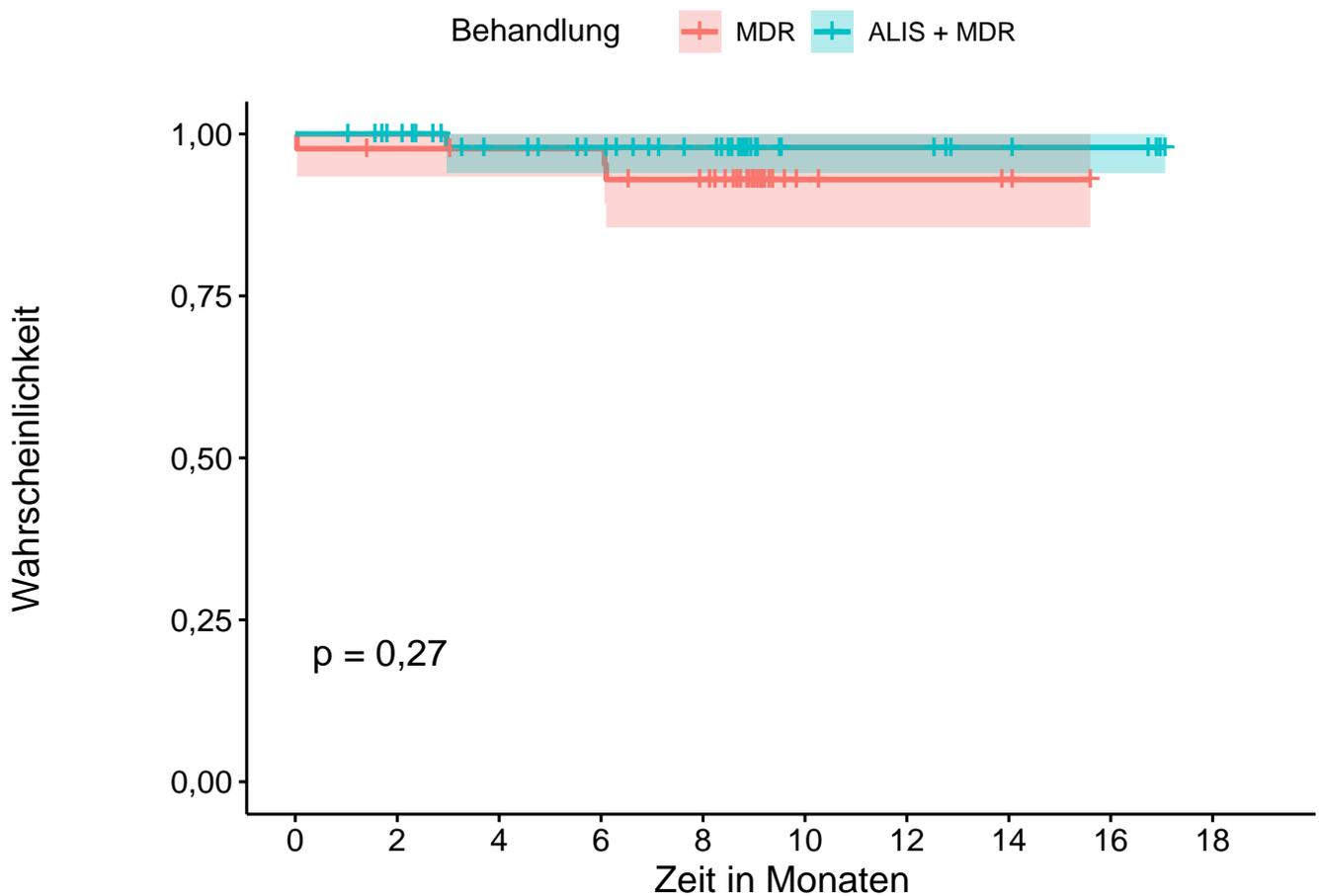


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	53	5	3	1	1	1	1	1	0	
ALIS + MDR	119	108	91	83	72	24	23	17	5	0	0	0	0	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_M



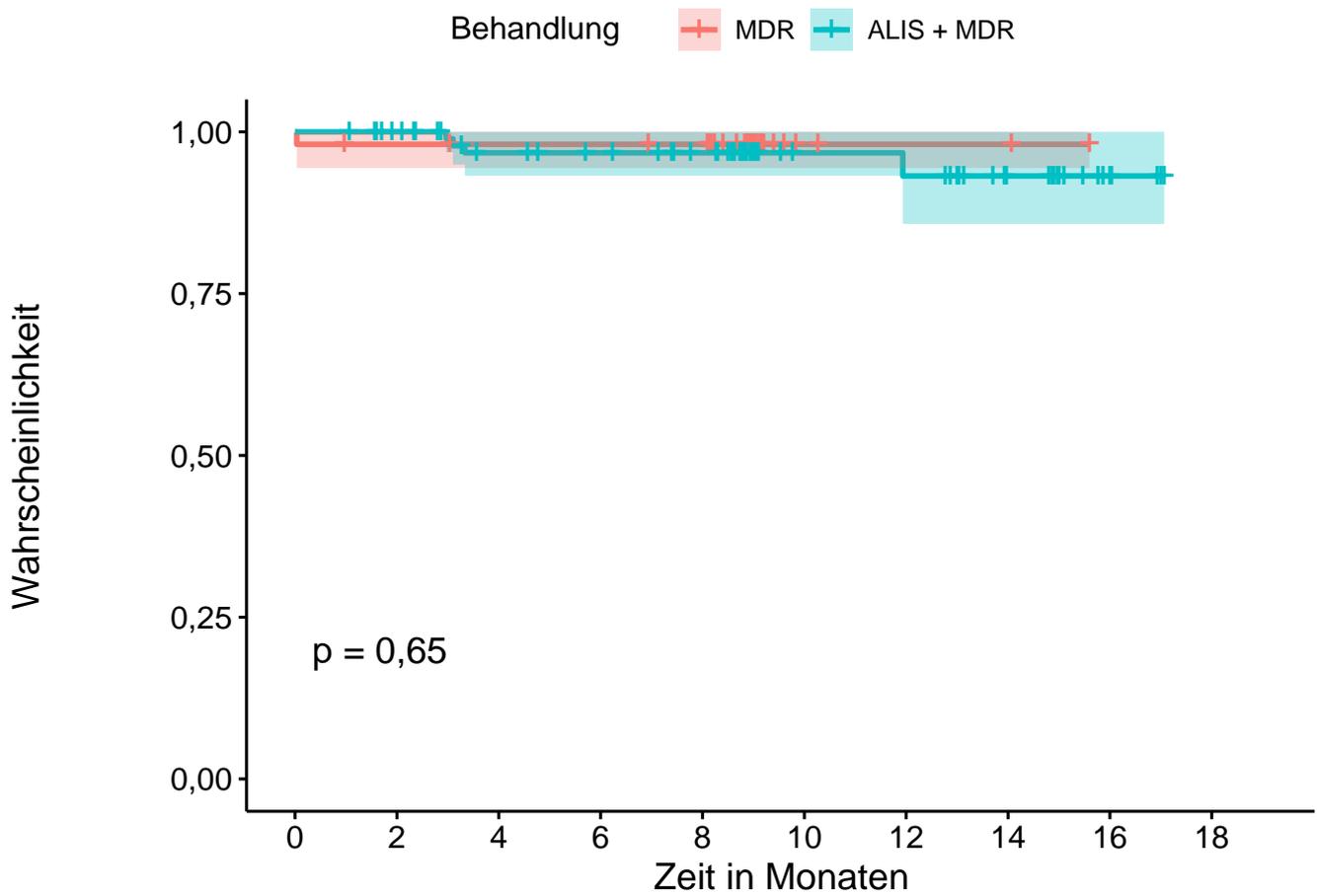
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	42	41	41	37	4	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	45	41	34	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_BLW



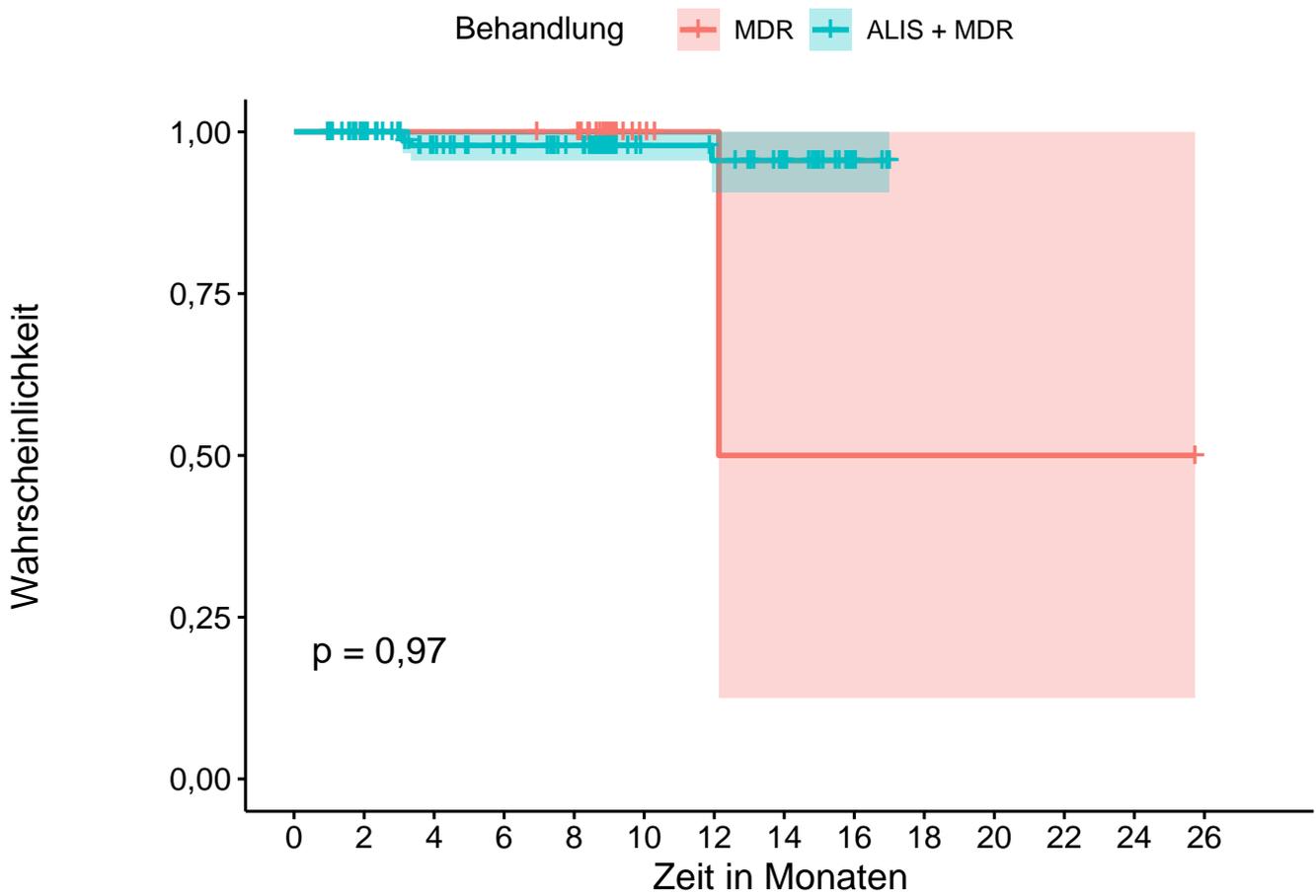
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	52	50	49	49	48	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	88	85	79	27	26	16	5	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEPHROTOXICITY\_F



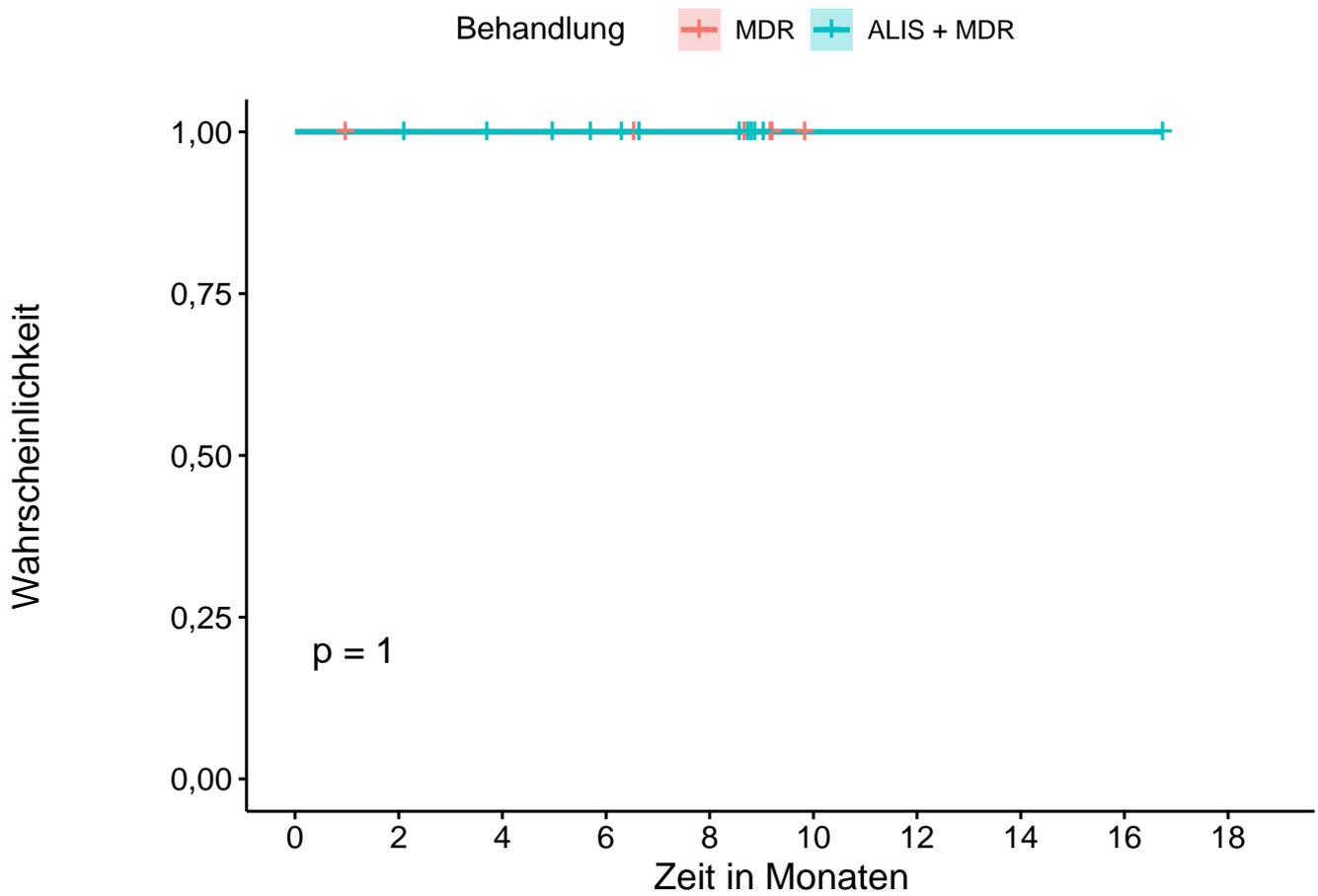
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	65	65	65	64	4	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	134	127	117	43	41	28	6	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_Asia (excluding Japan)

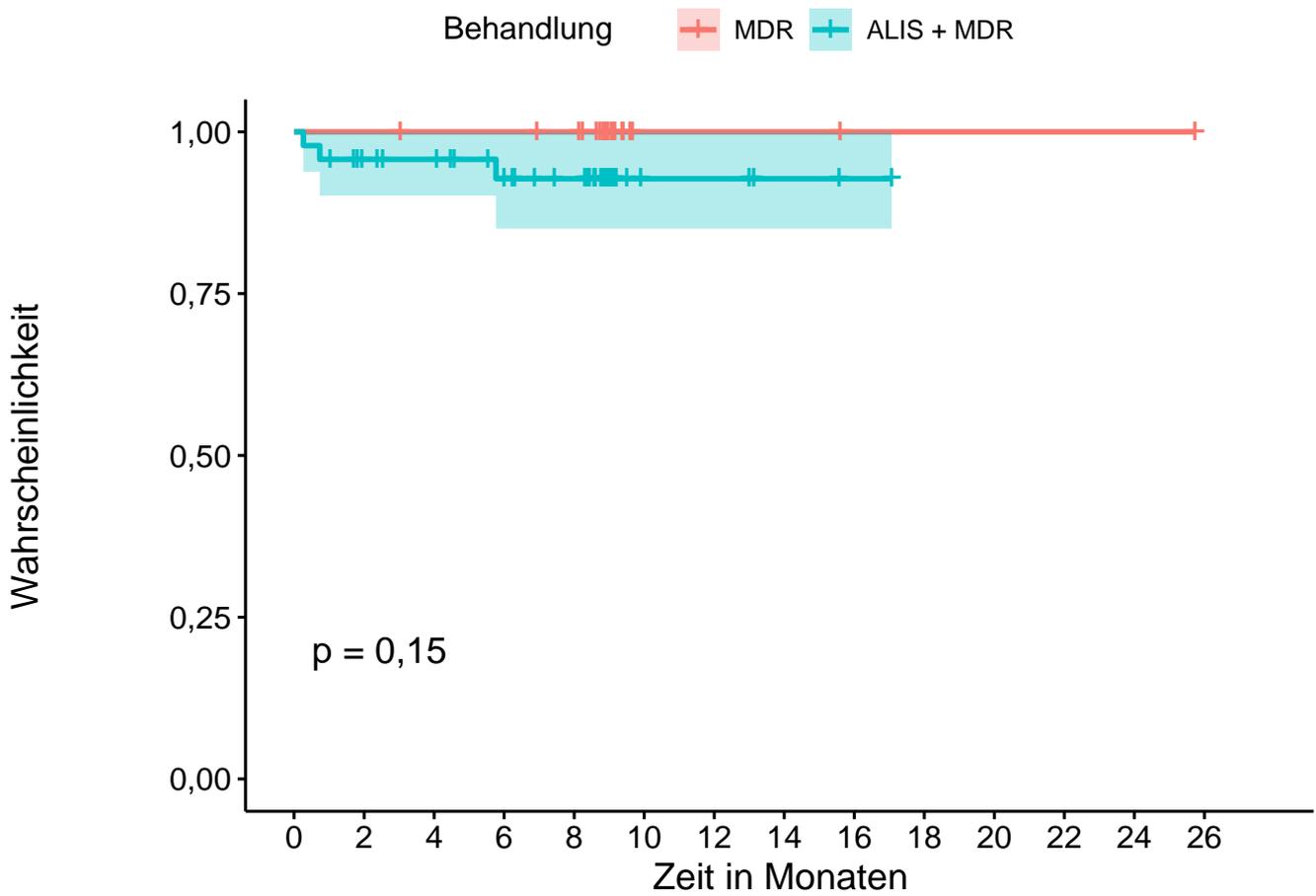


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_Europe



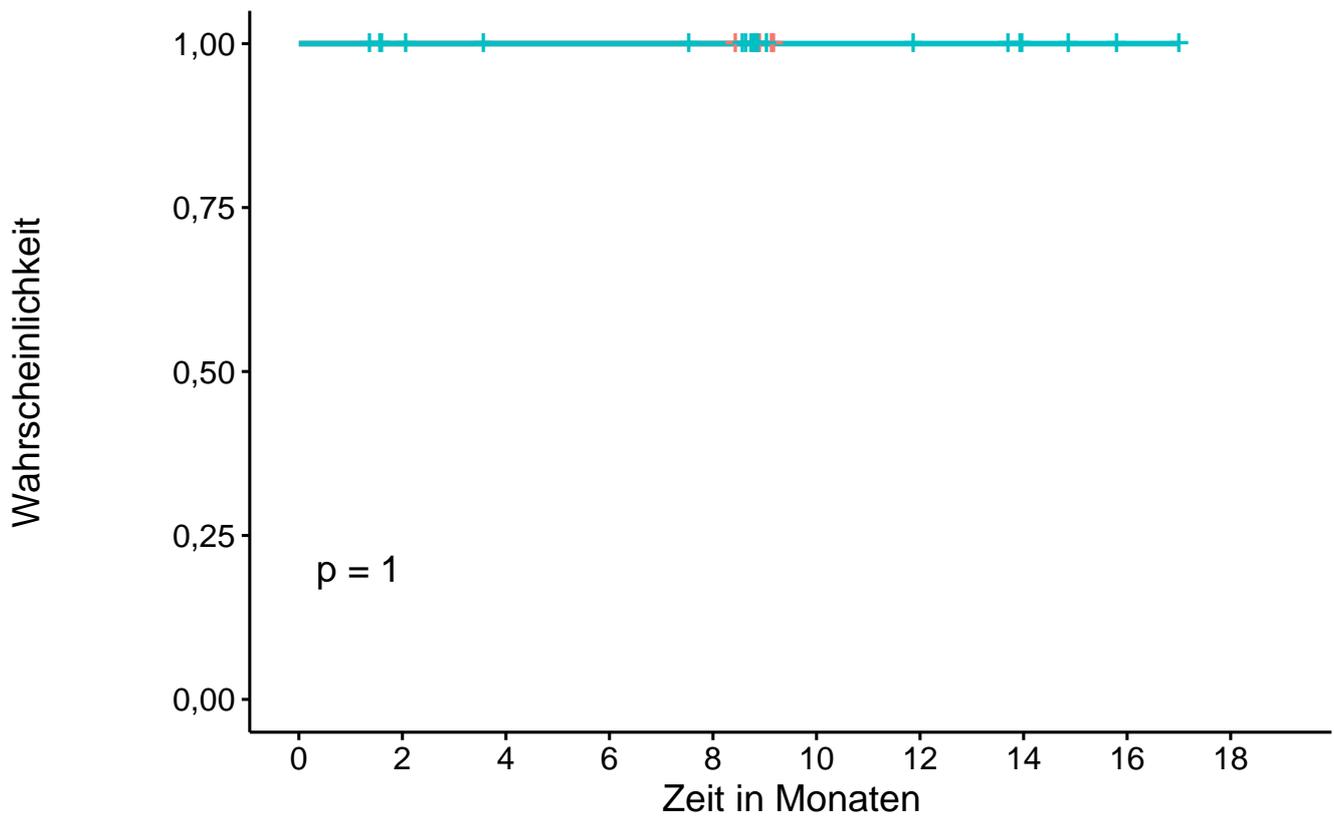
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	40	37	31	26	4	4	2	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_Japan

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

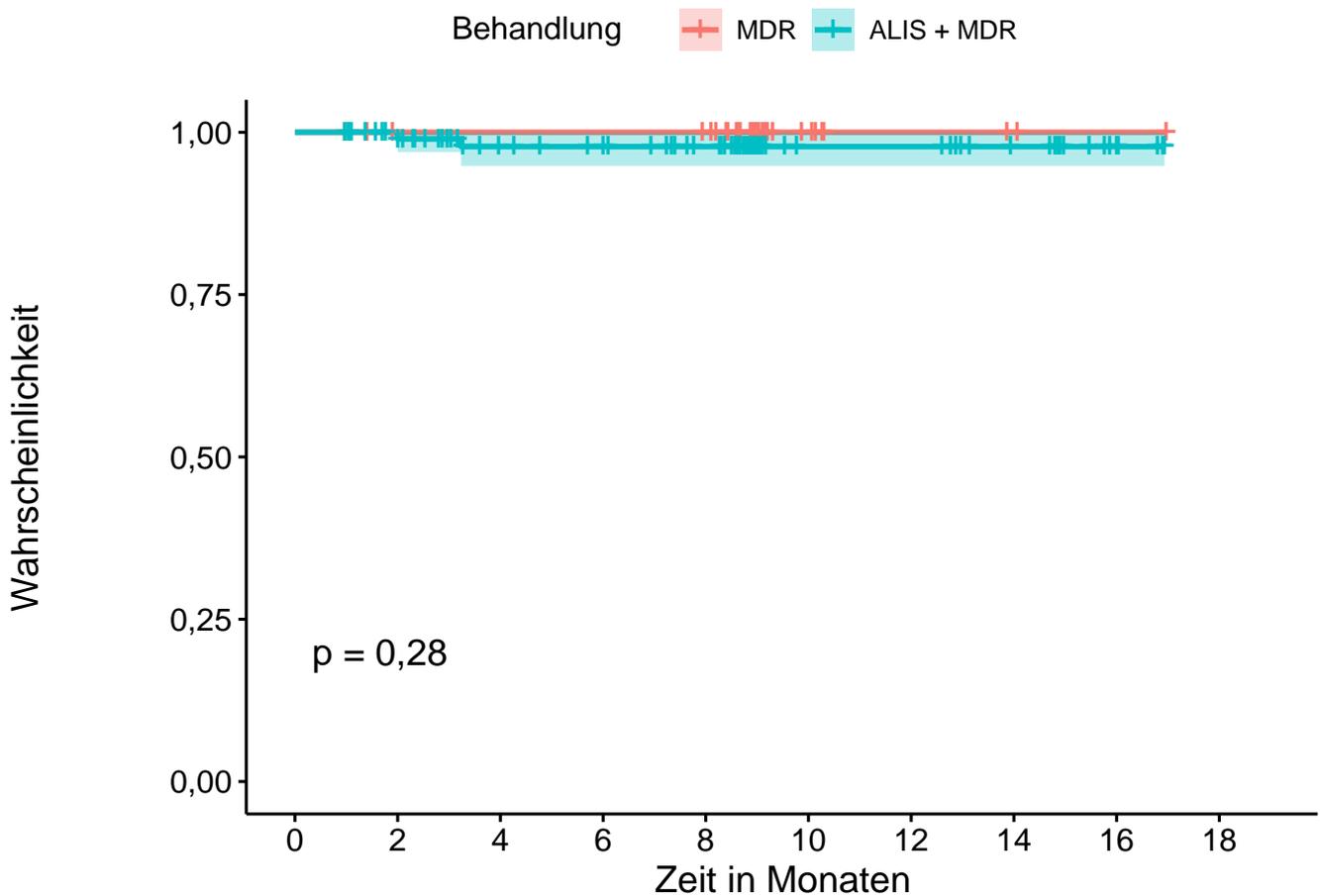


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_North America



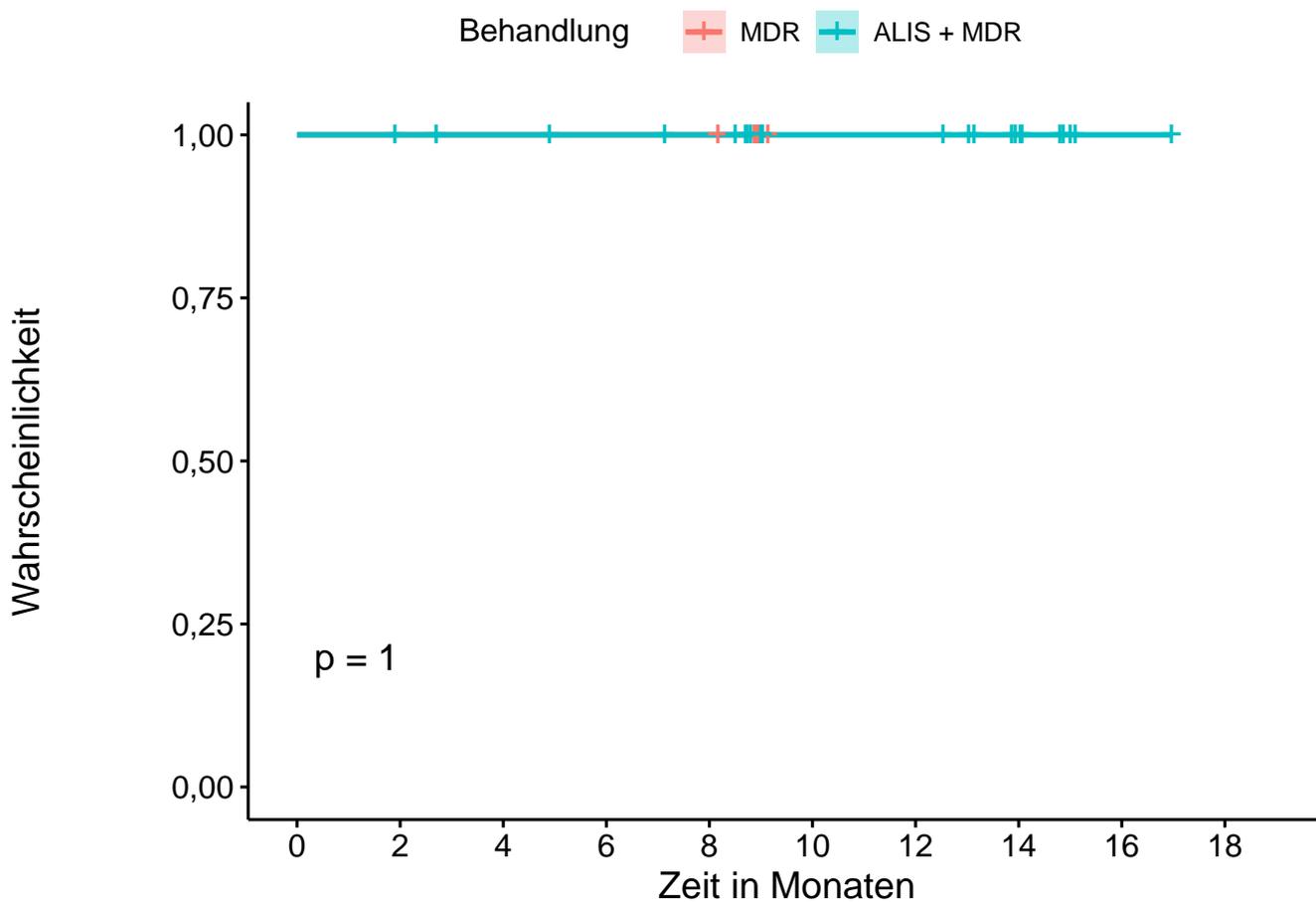
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	80	77	69	25	25	19	7	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_Oceana

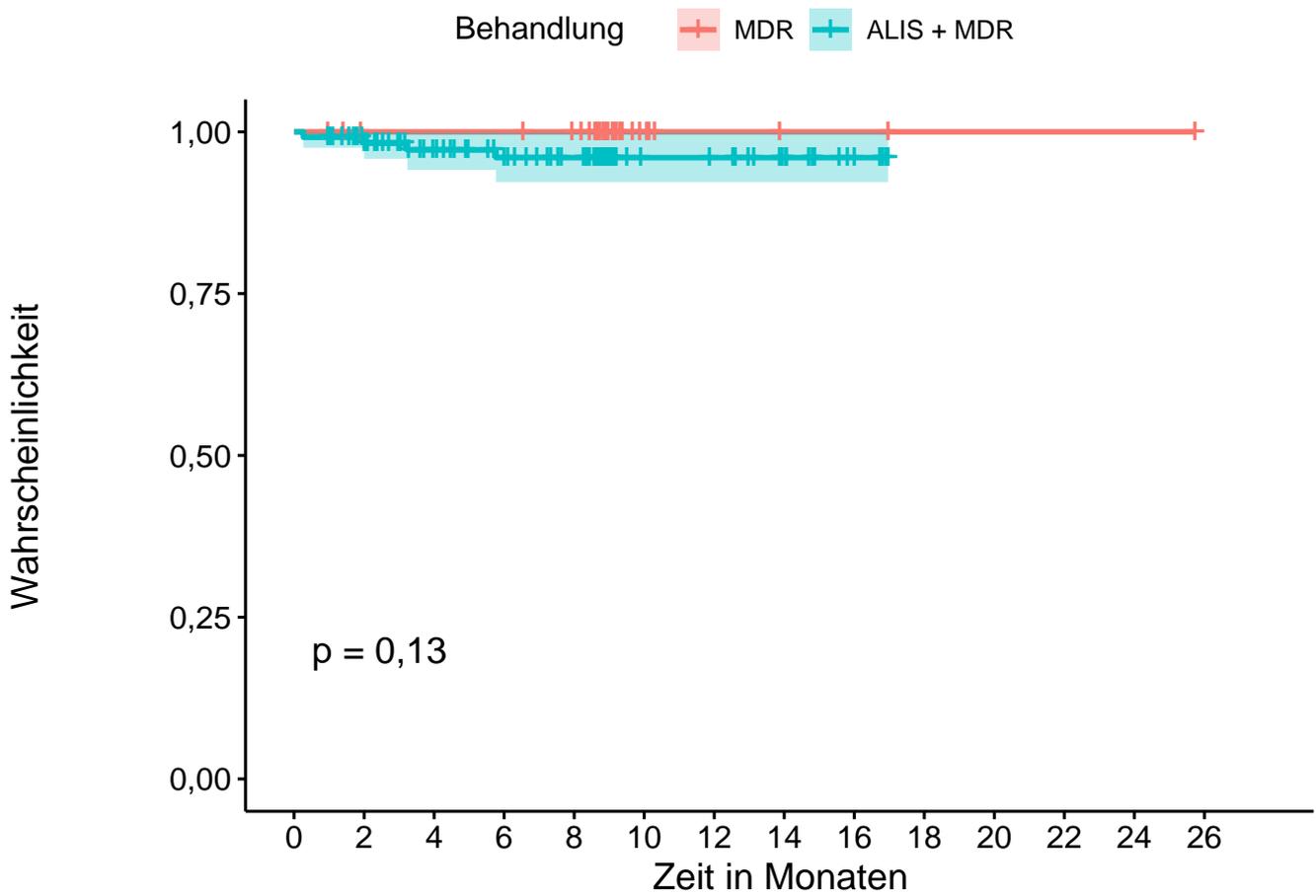


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_ABV

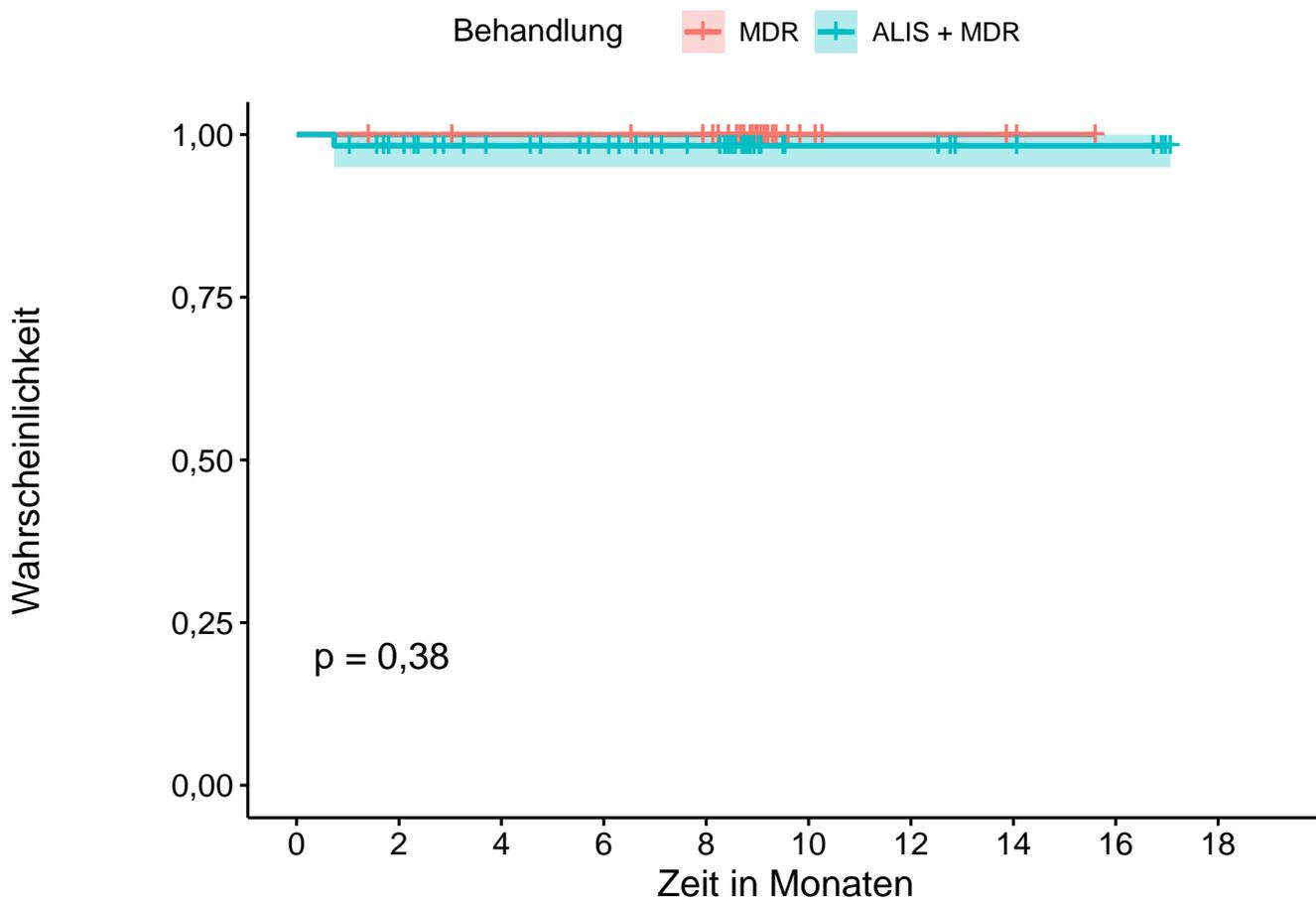


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	107	90	81	70	22	21	15	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_M



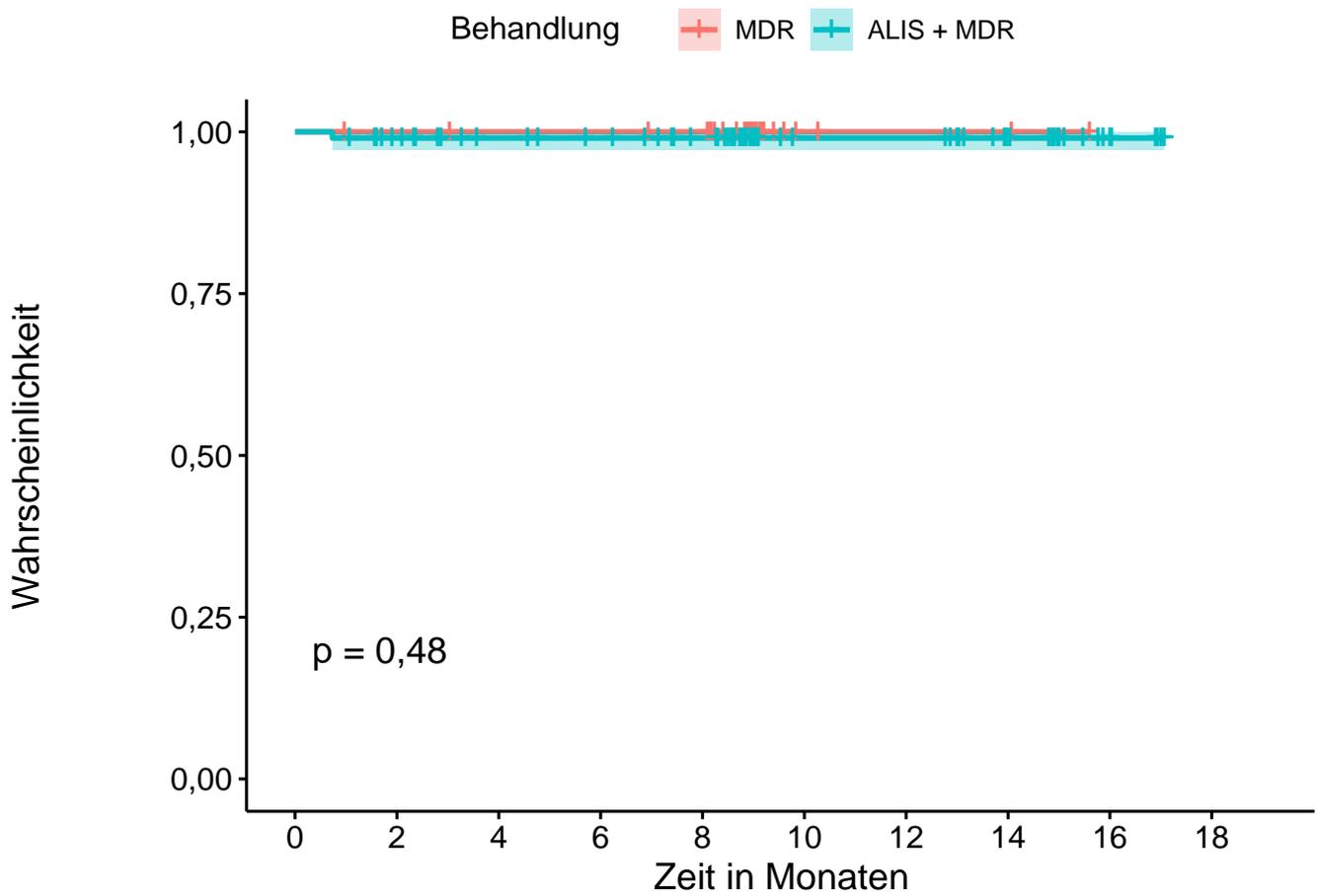
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	52	45	41	35	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_BLW

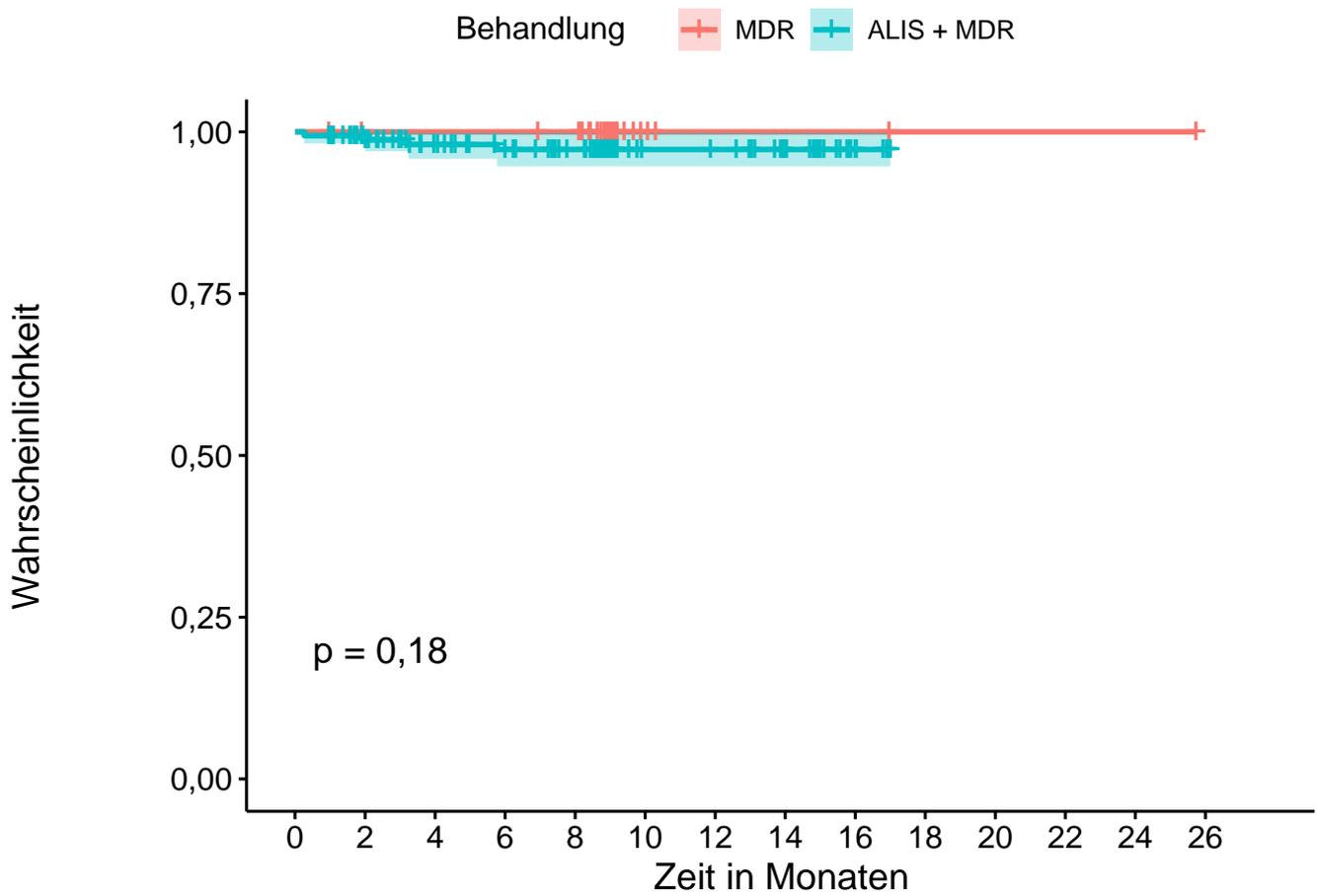


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	97	90	87	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_NEUROMUSCULAR\_F



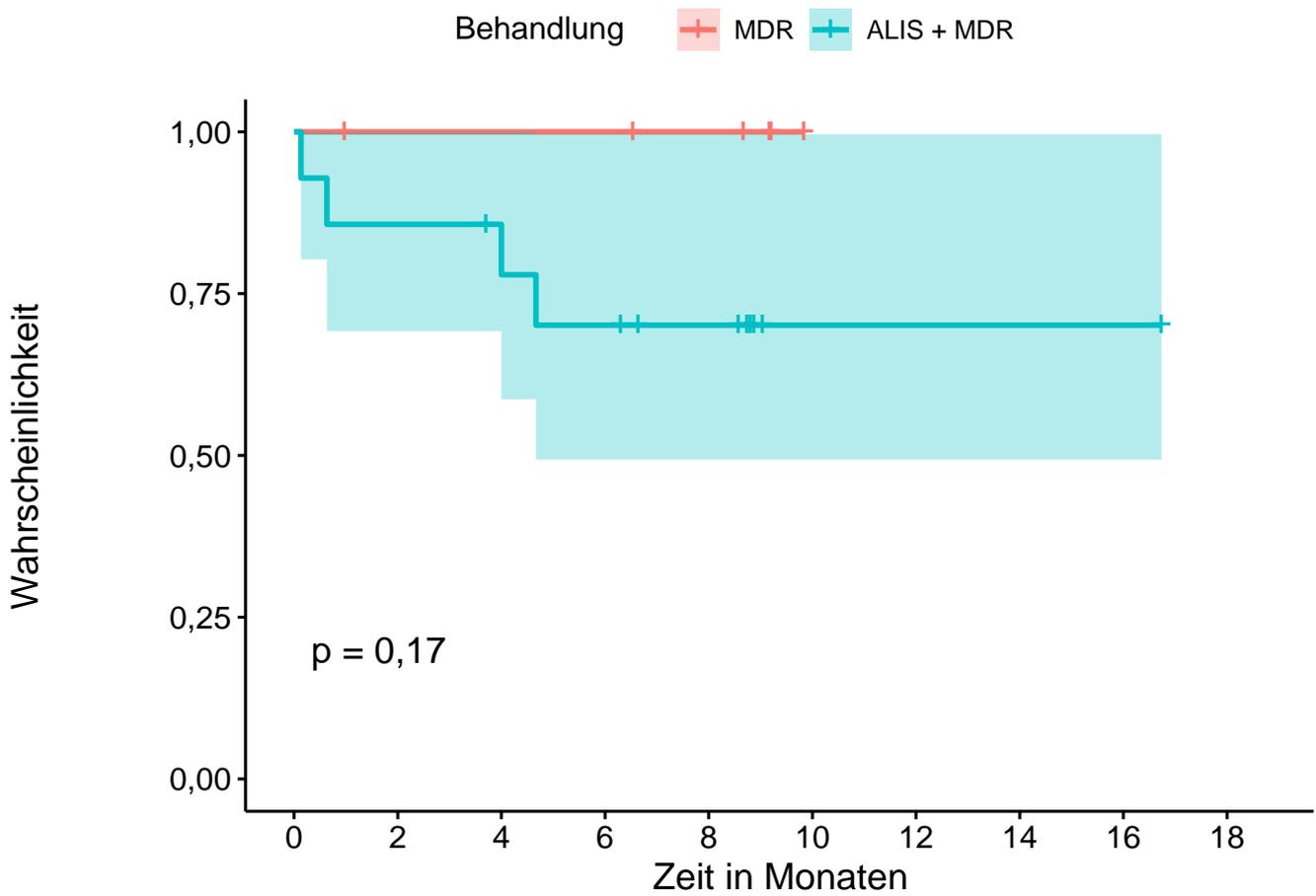
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	135	127	116	42	41	28	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_Asia (excluding Japan)

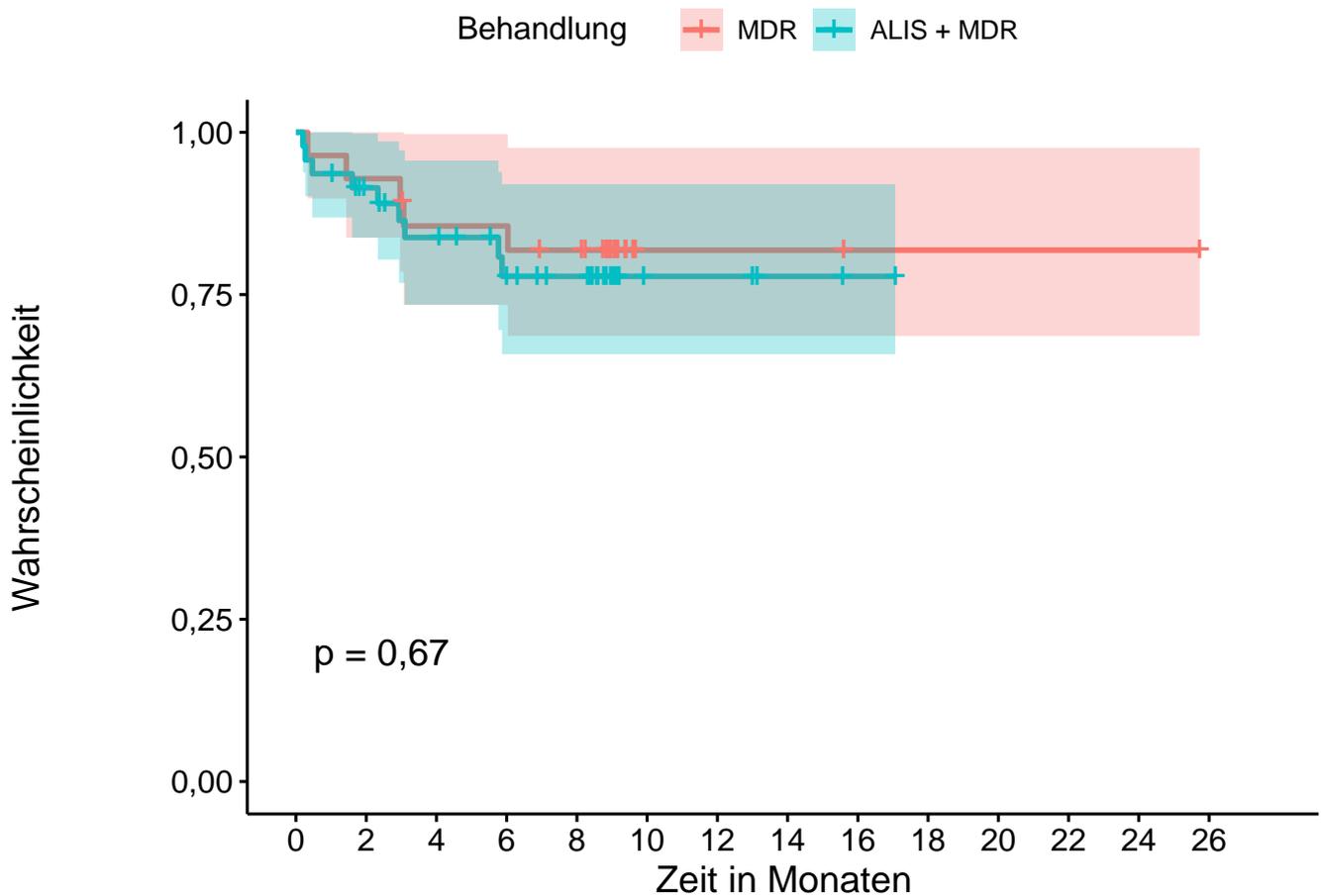


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	12	11	9	7	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

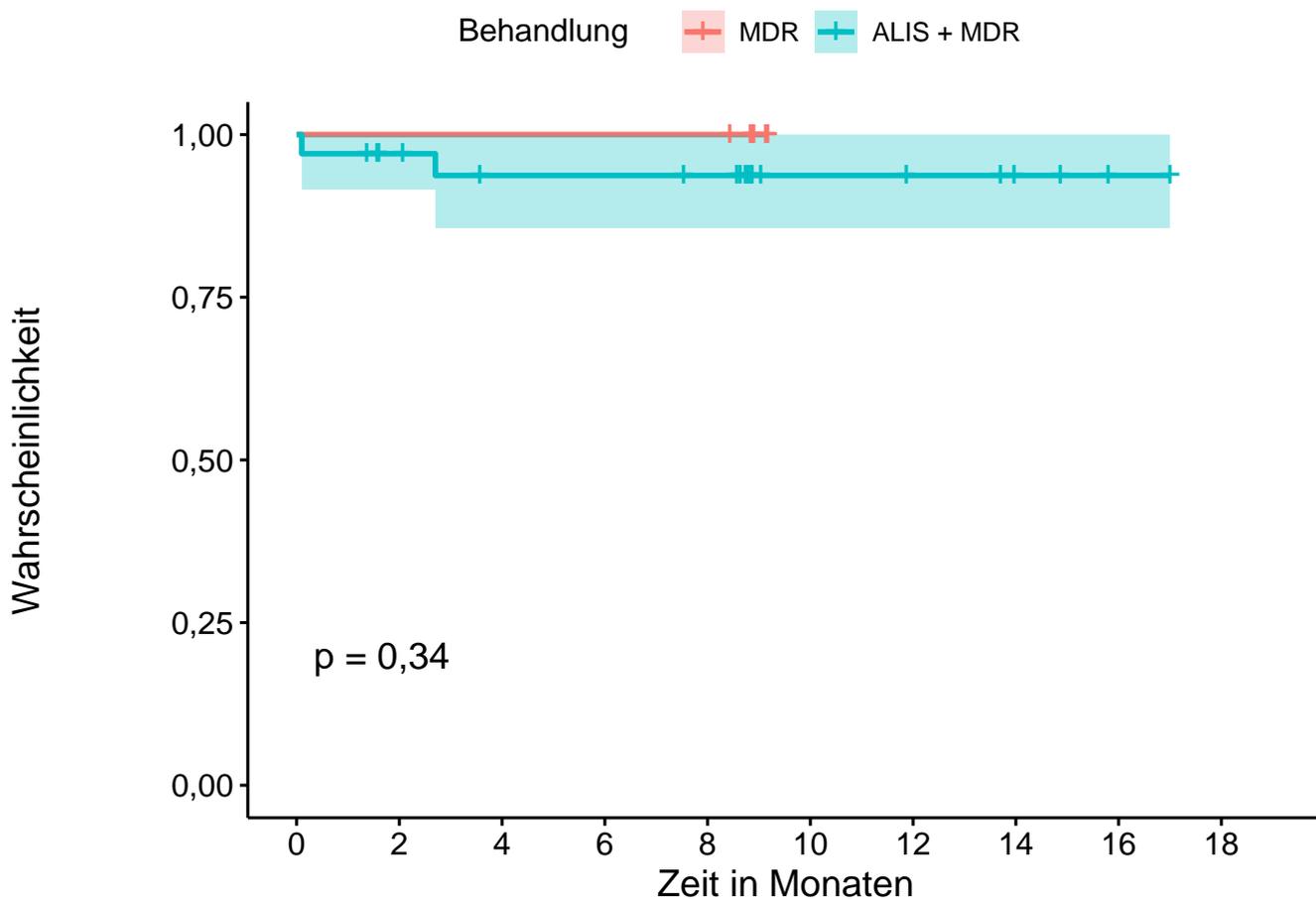
### Any AEs\_OTOTOXICITY\_Europe



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_OTOTOXICITY\_Japan



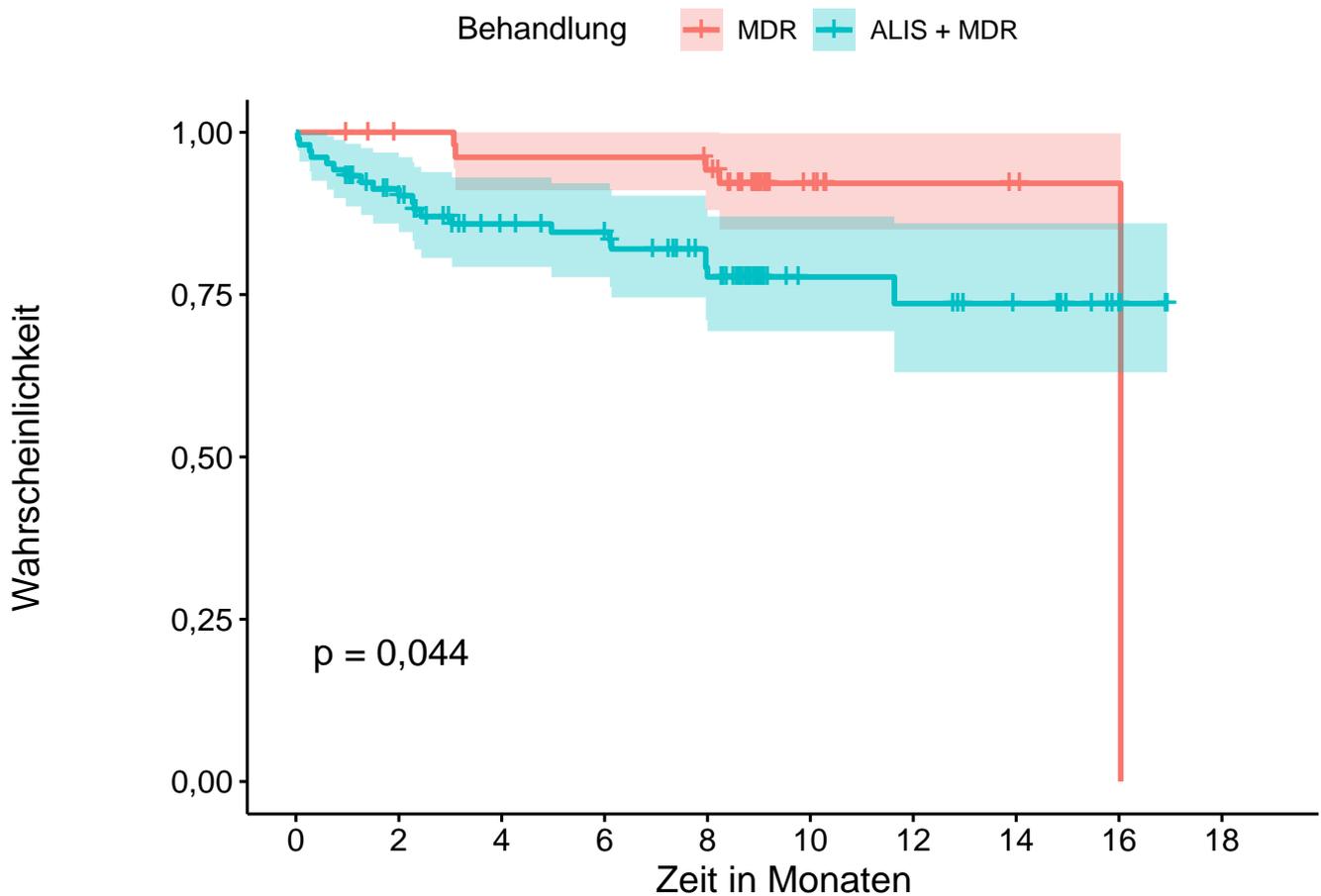
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	27	27	26	6	5	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_North America

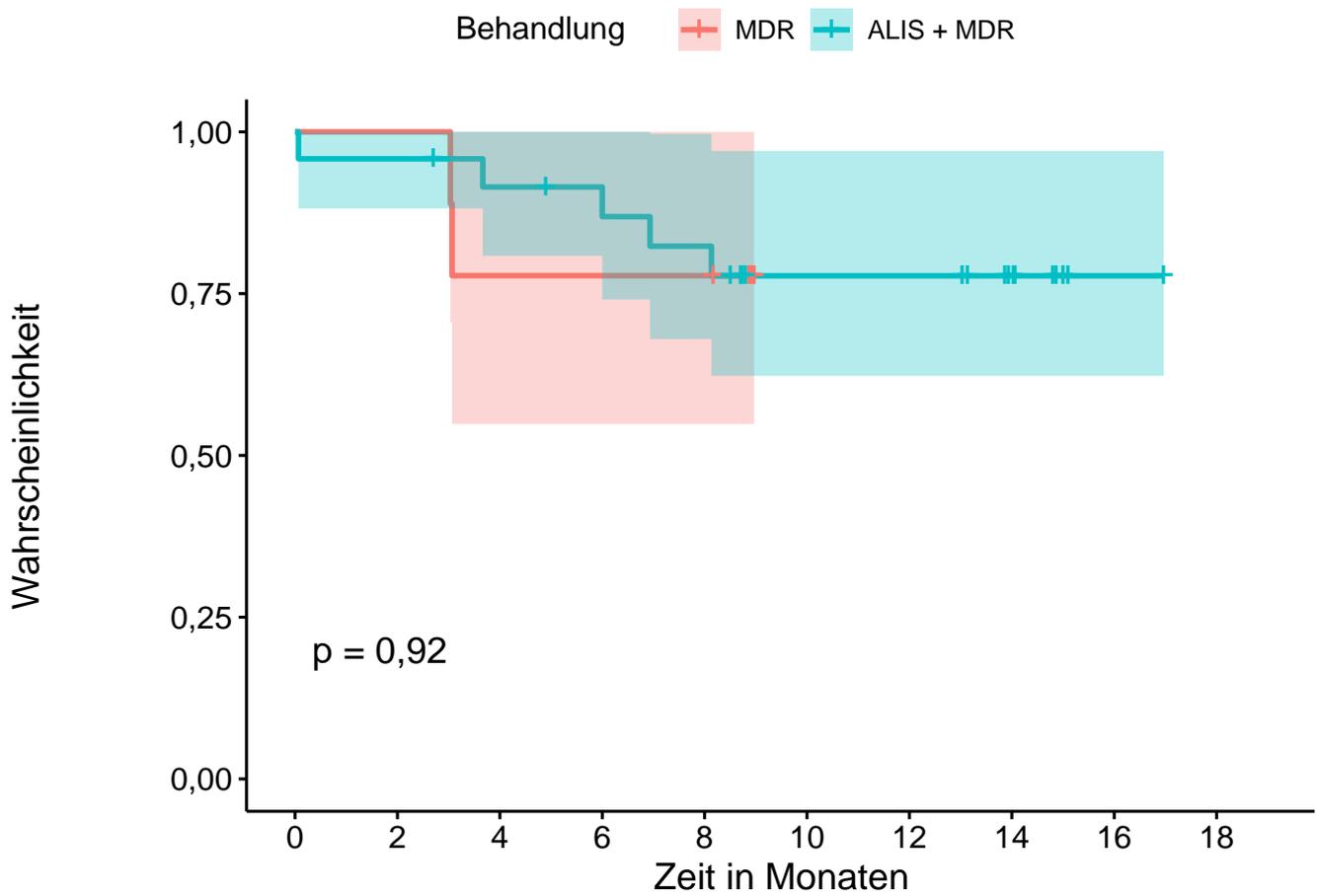


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	50	50	48	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	88	70	67	55	19	18	14	5	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_Oceana

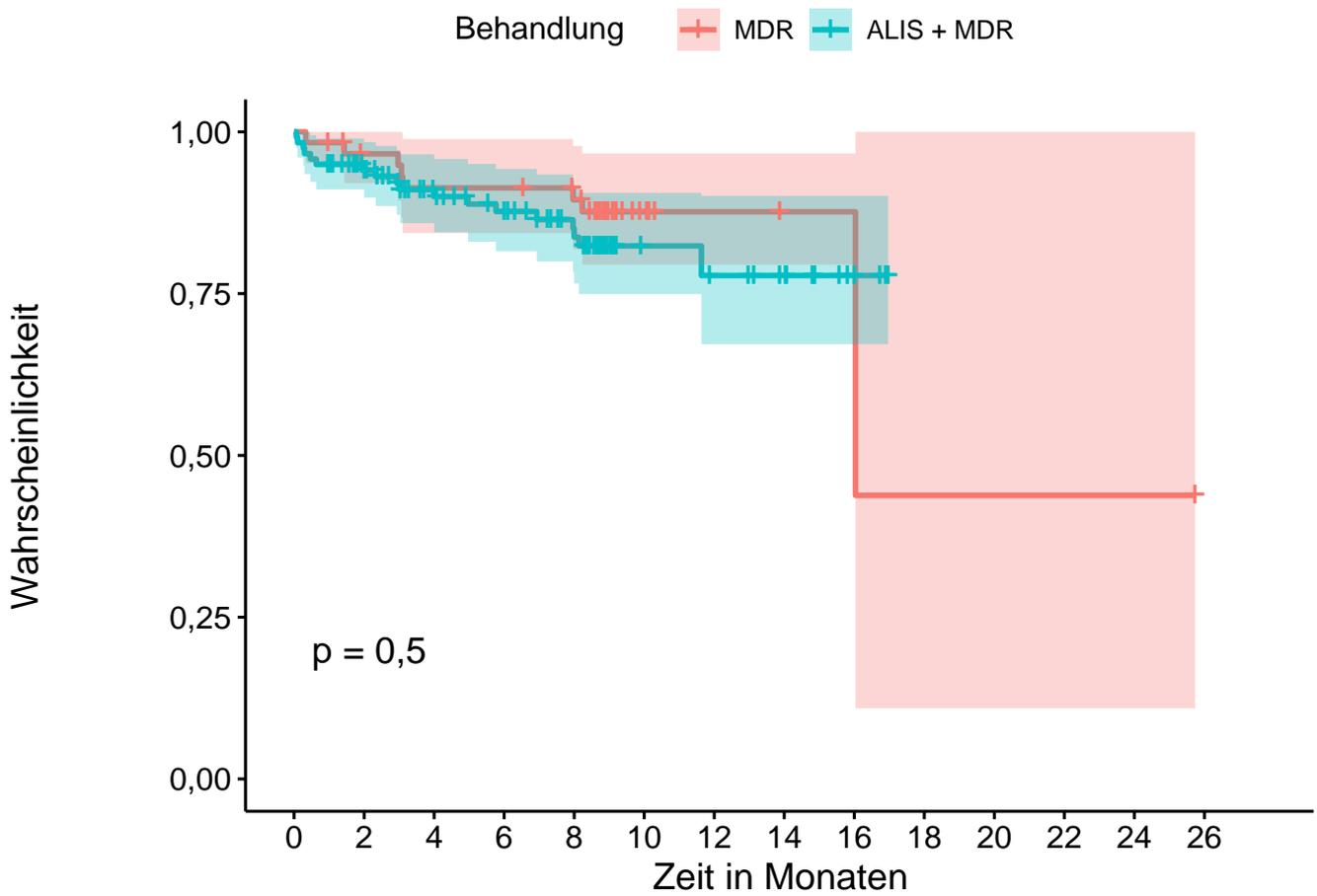


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	7	7	7	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	21	20	18	12	12	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_ABV

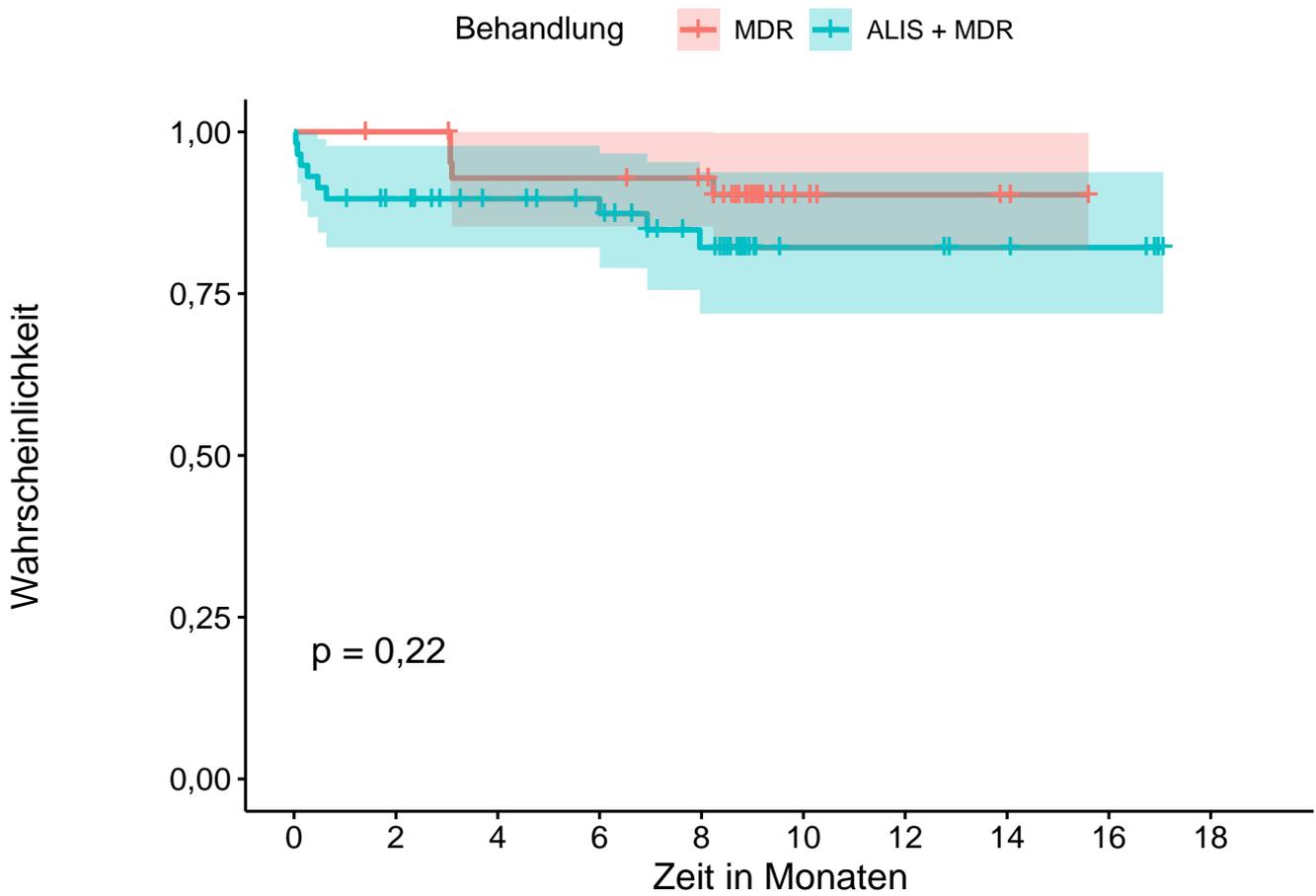


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	52	52	49	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	102	84	76	63	18	16	13	4	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_M

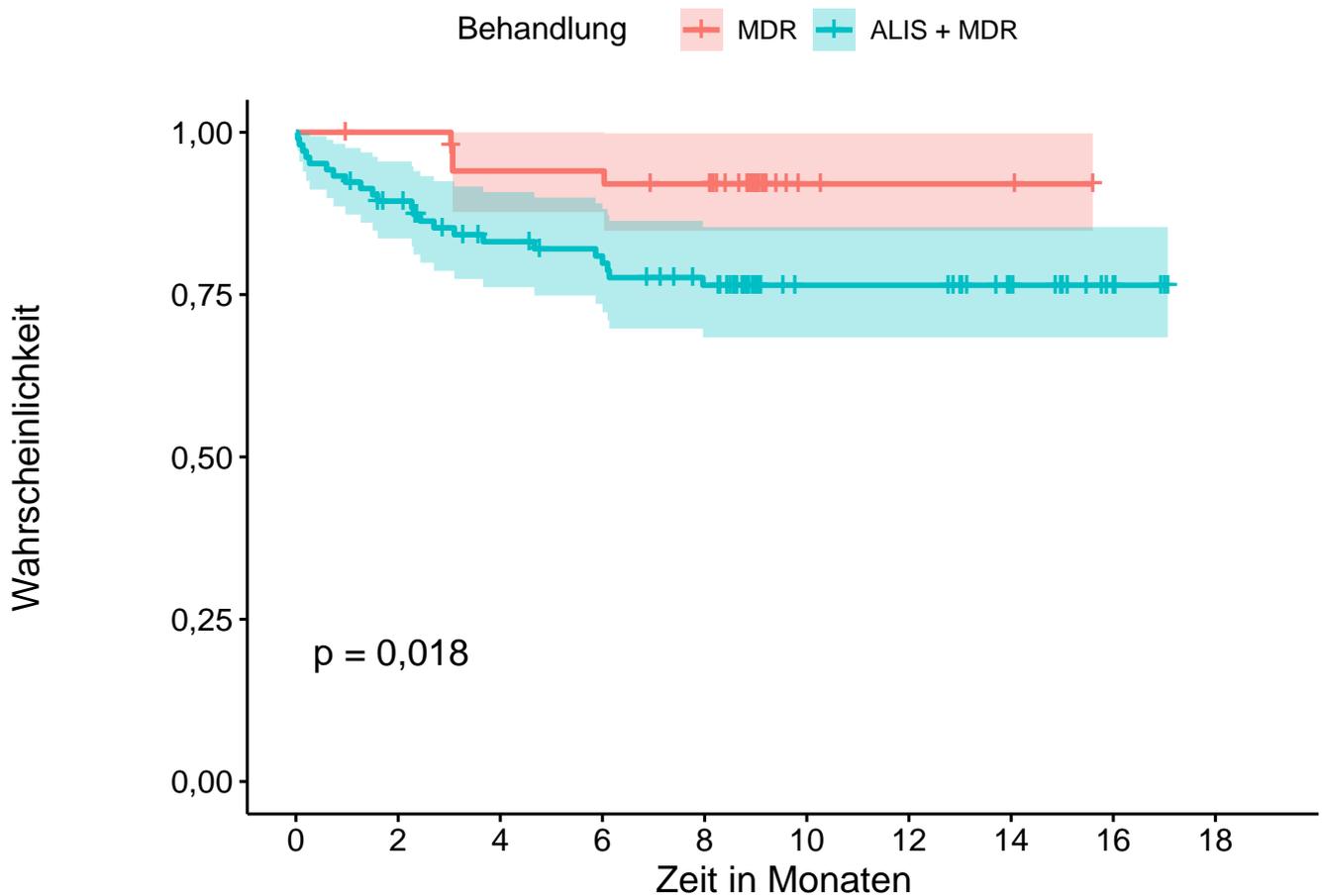


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	39	39	37	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	48	42	39	30	7	7	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_BLW

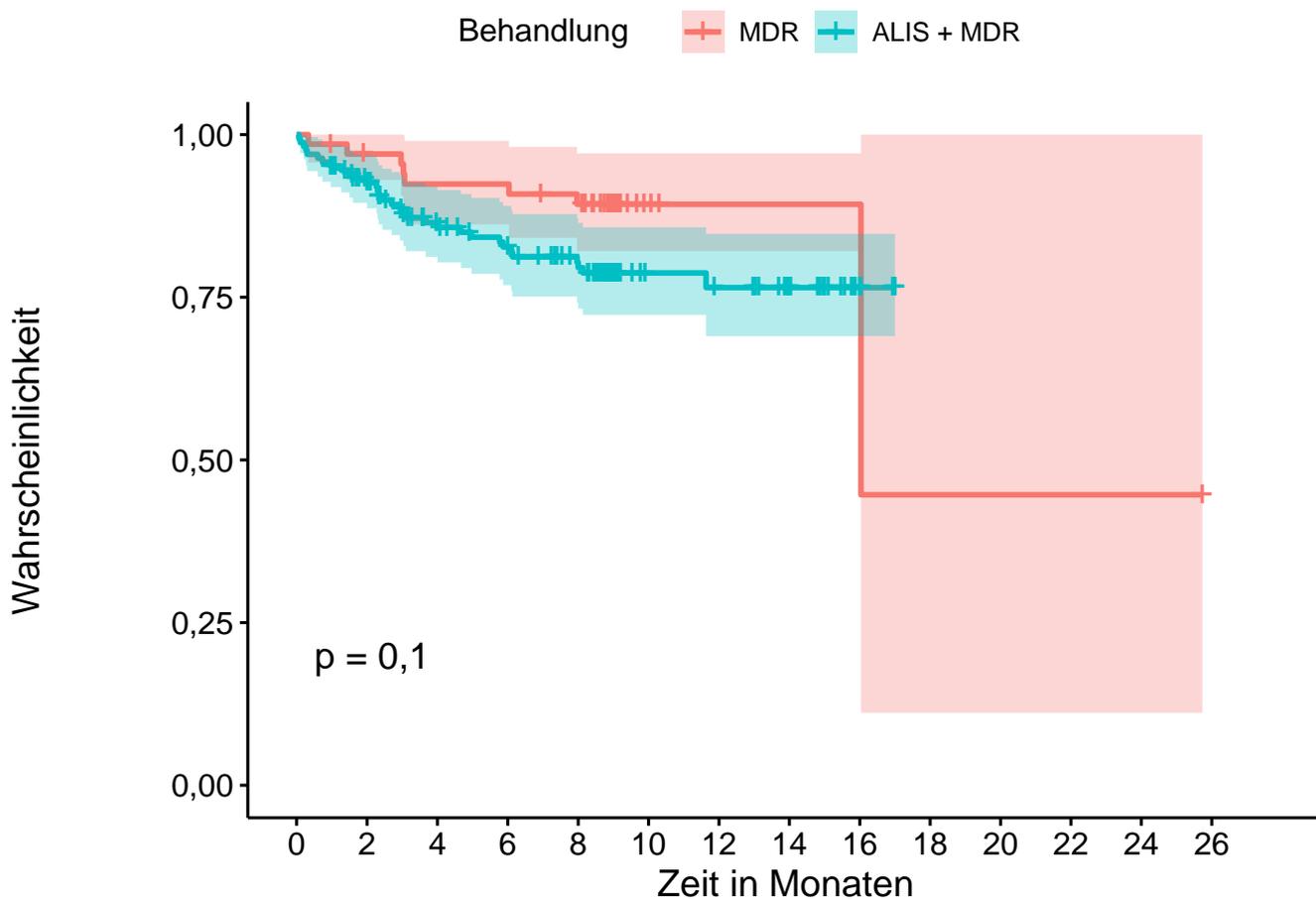


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	47	47	45	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	89	77	73	65	24	24	15	5	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_OTOTOXICITY\_F



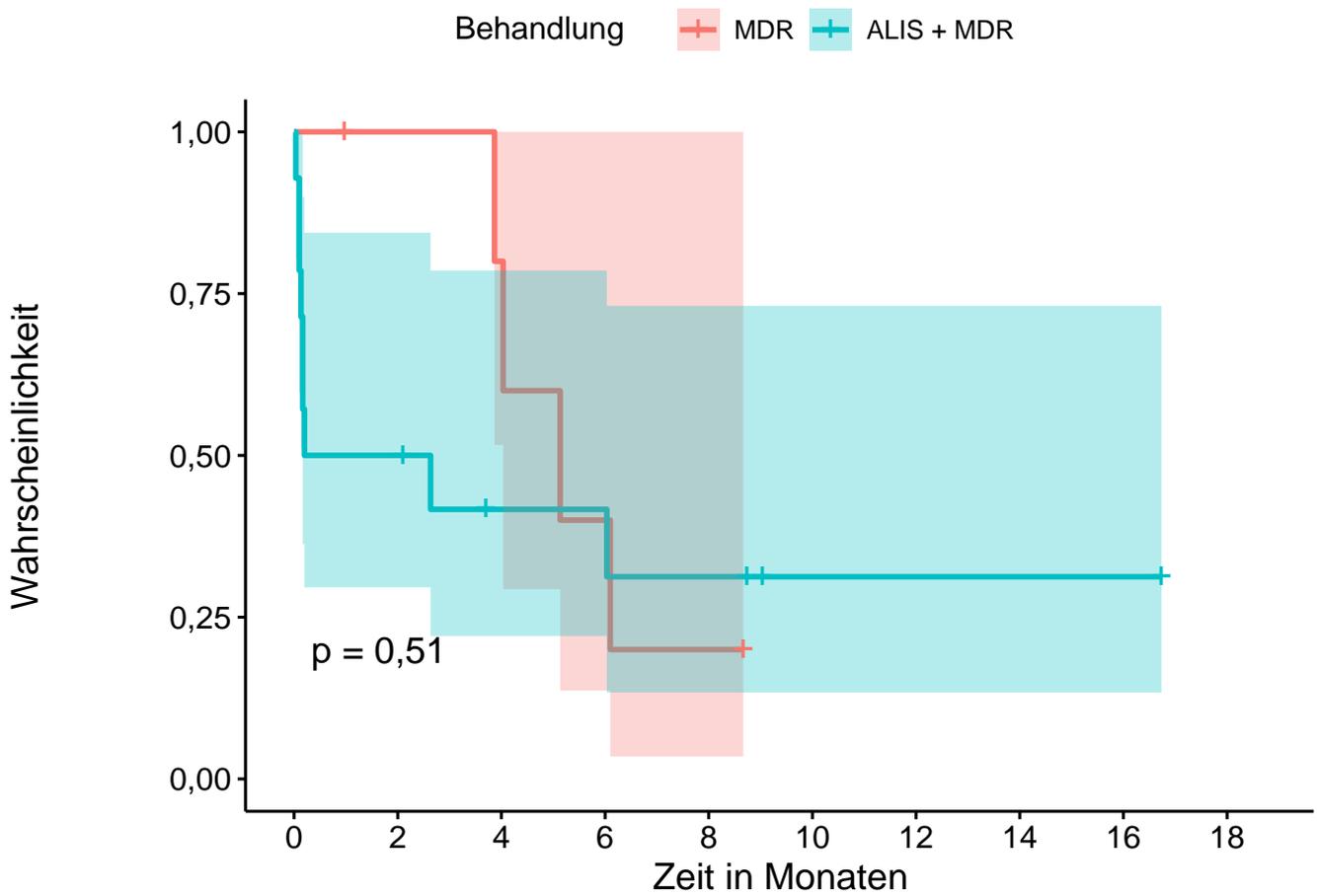
### Patienten unter Risiko

Behandlung

MDR	68	63	60	60	57	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	143	119	110	98	35	33	23	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Asia (excluding Japan)



Behandlung

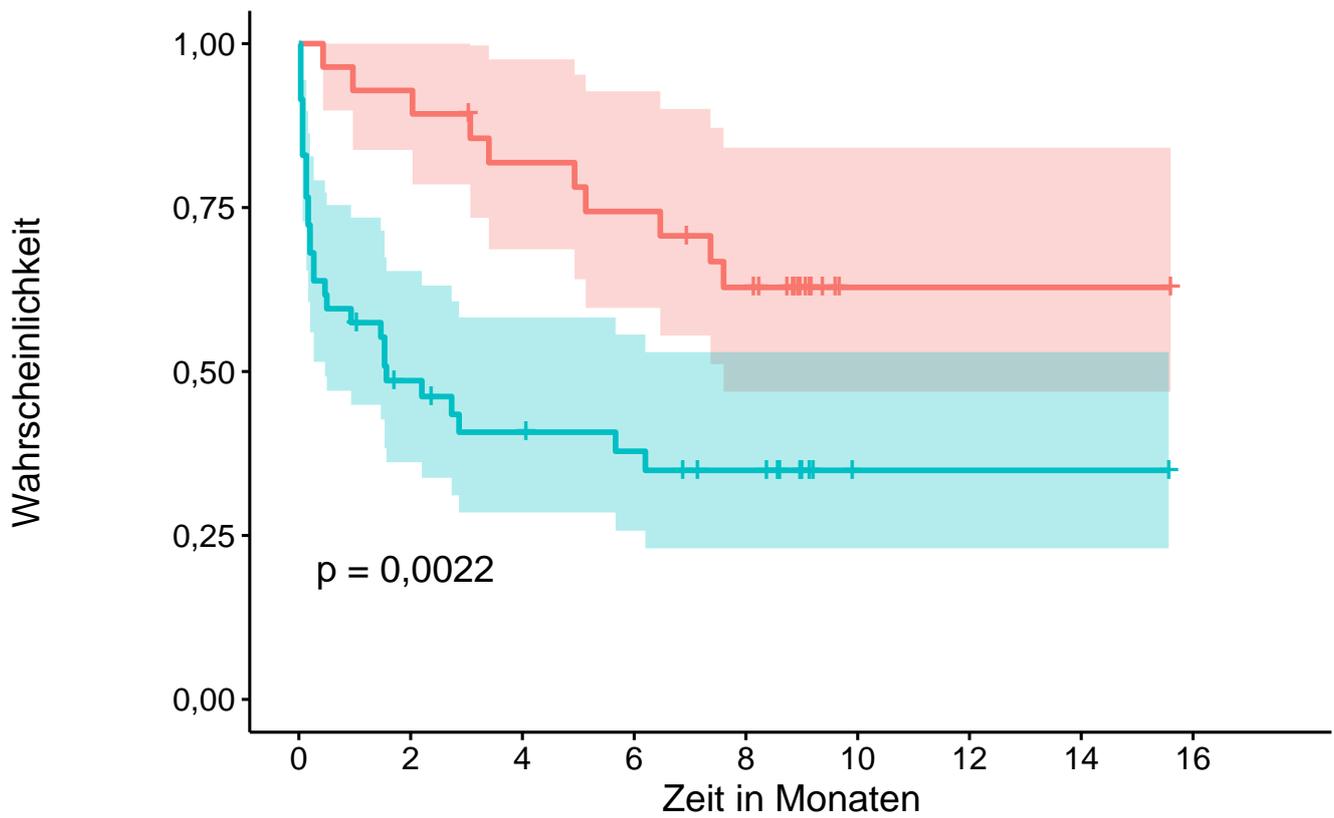
Patienten unter Risiko

MDR	6	5	4	2	1	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	7	4	4	3	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Europe

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



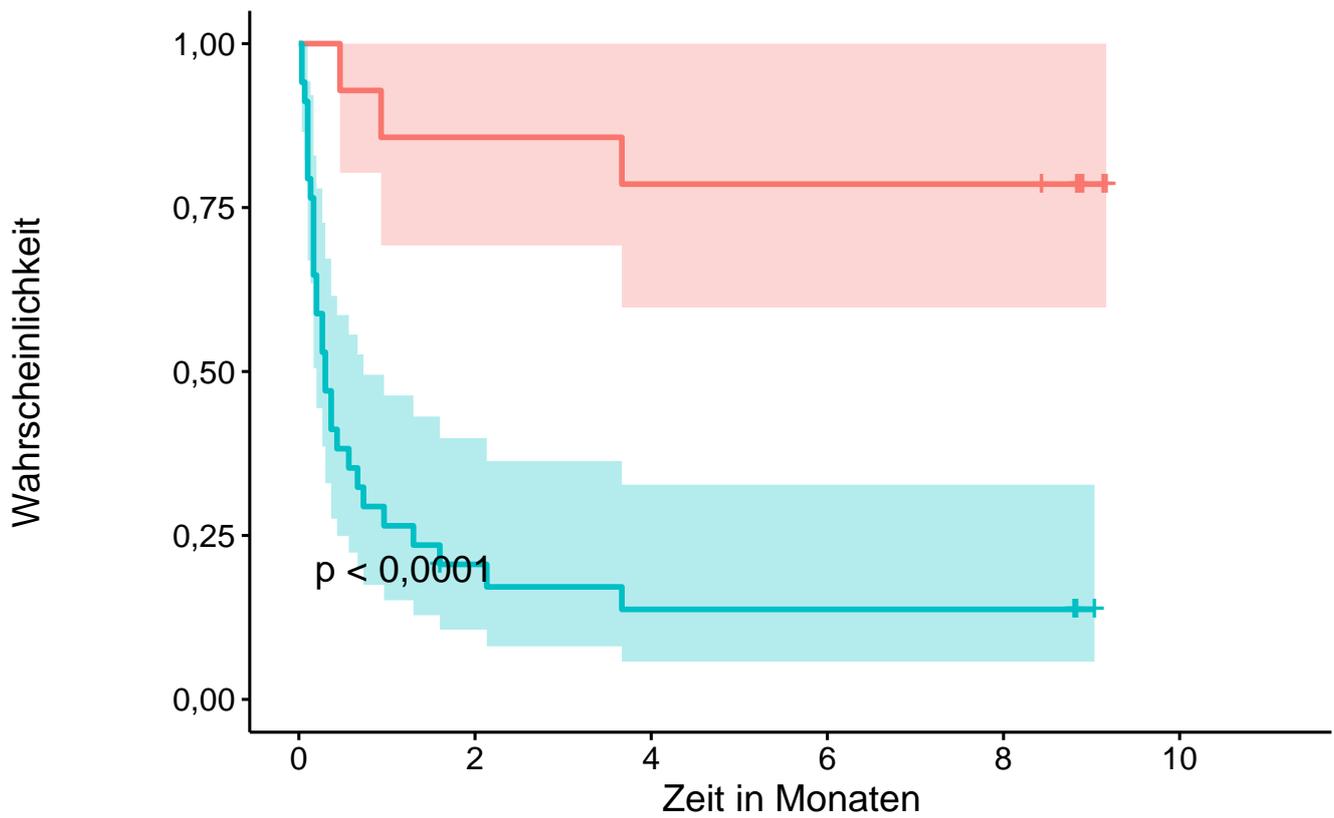
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16
MDR	28	26	22	20	16	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	20	15	13	10	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Japan

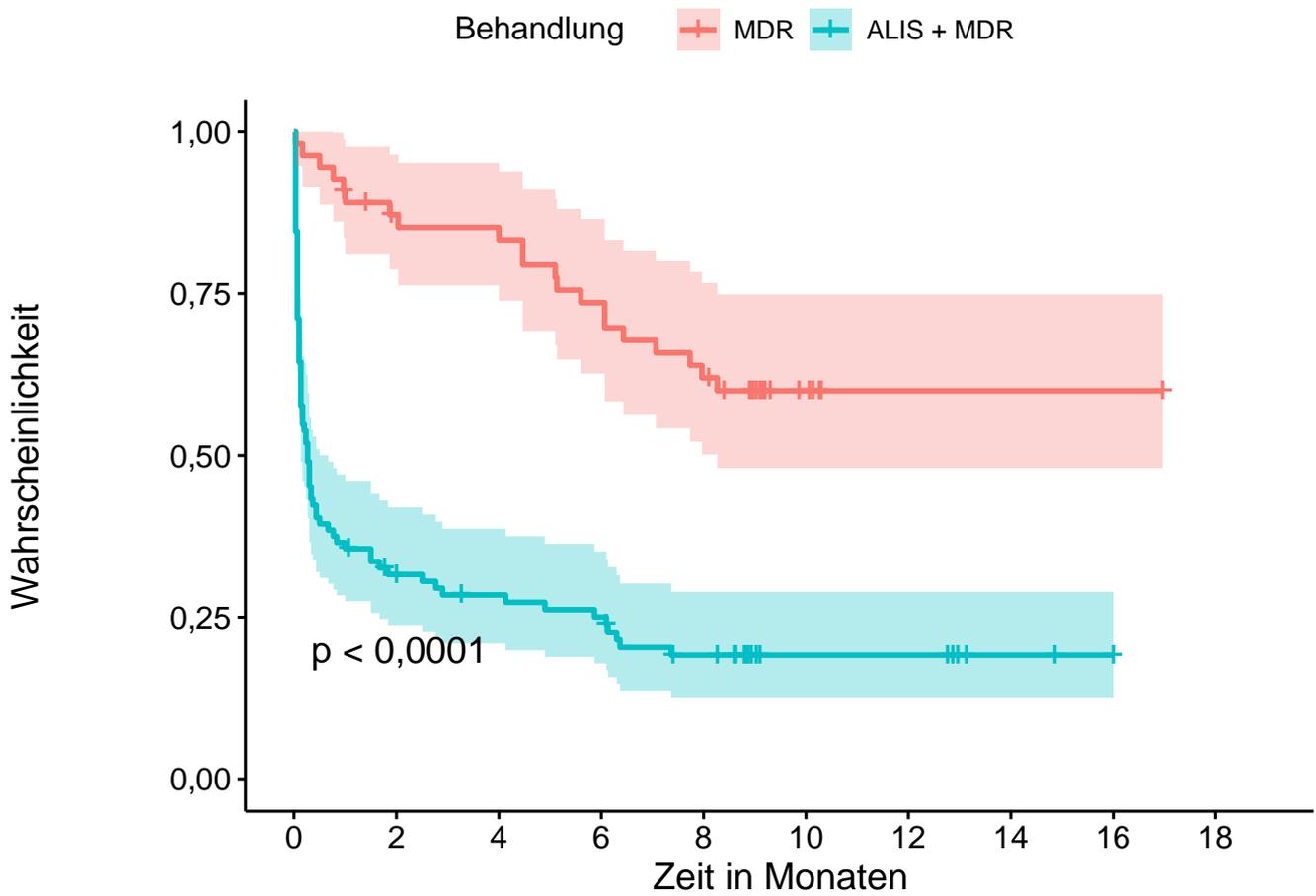
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko



### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_North America



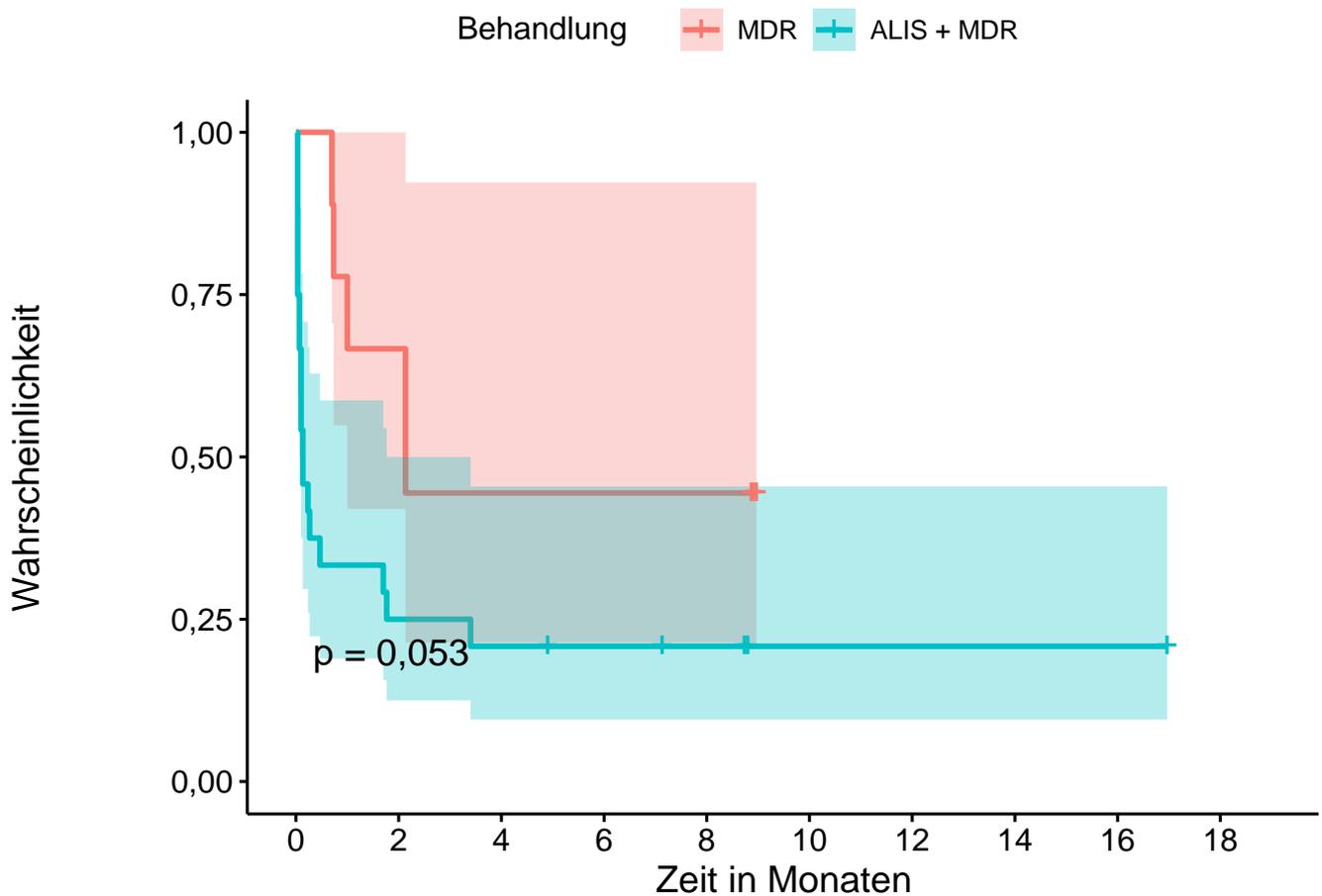
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	45	44	38	32	5	1	1	1	0
ALIS + MDR	104	31	25	22	15	6	6	2	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Oceana



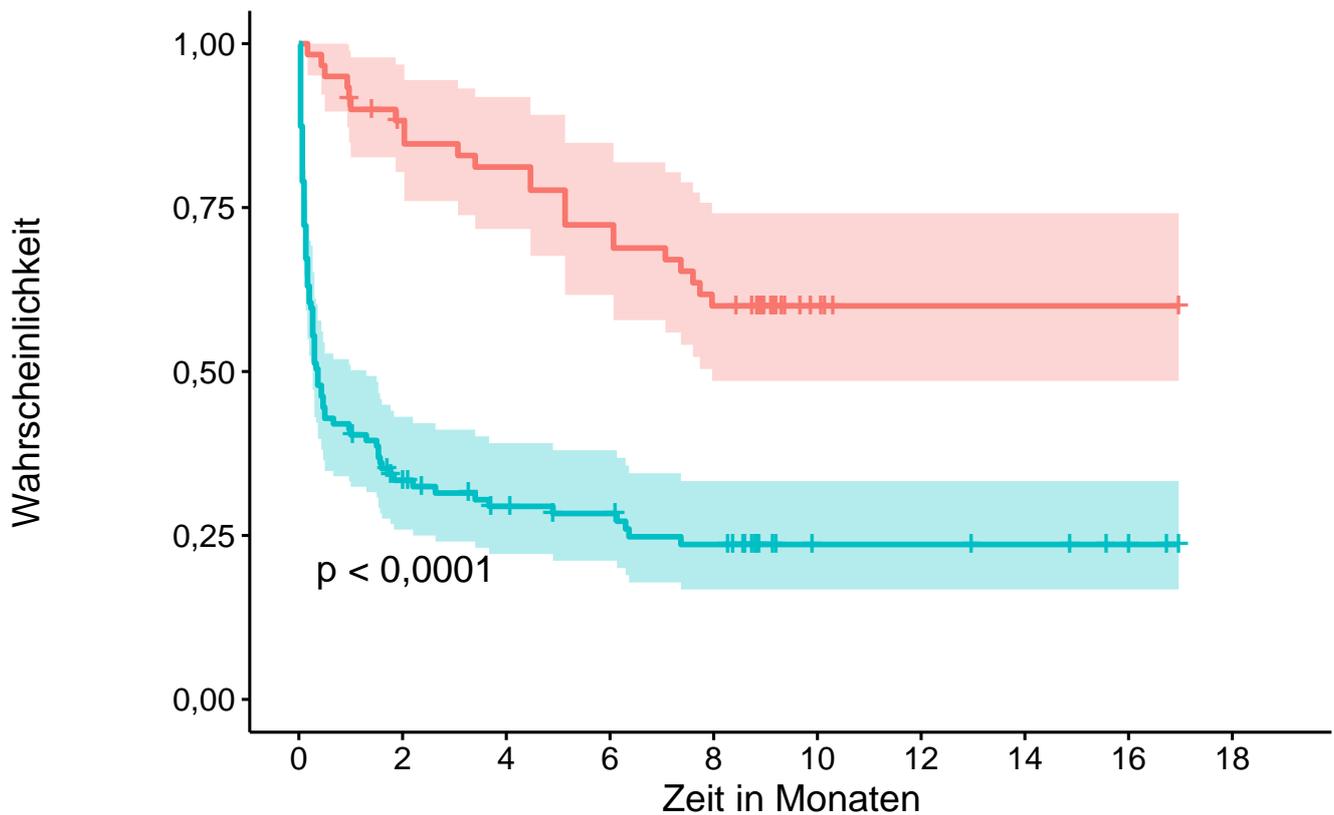
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	6	4	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	6	5	4	3	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

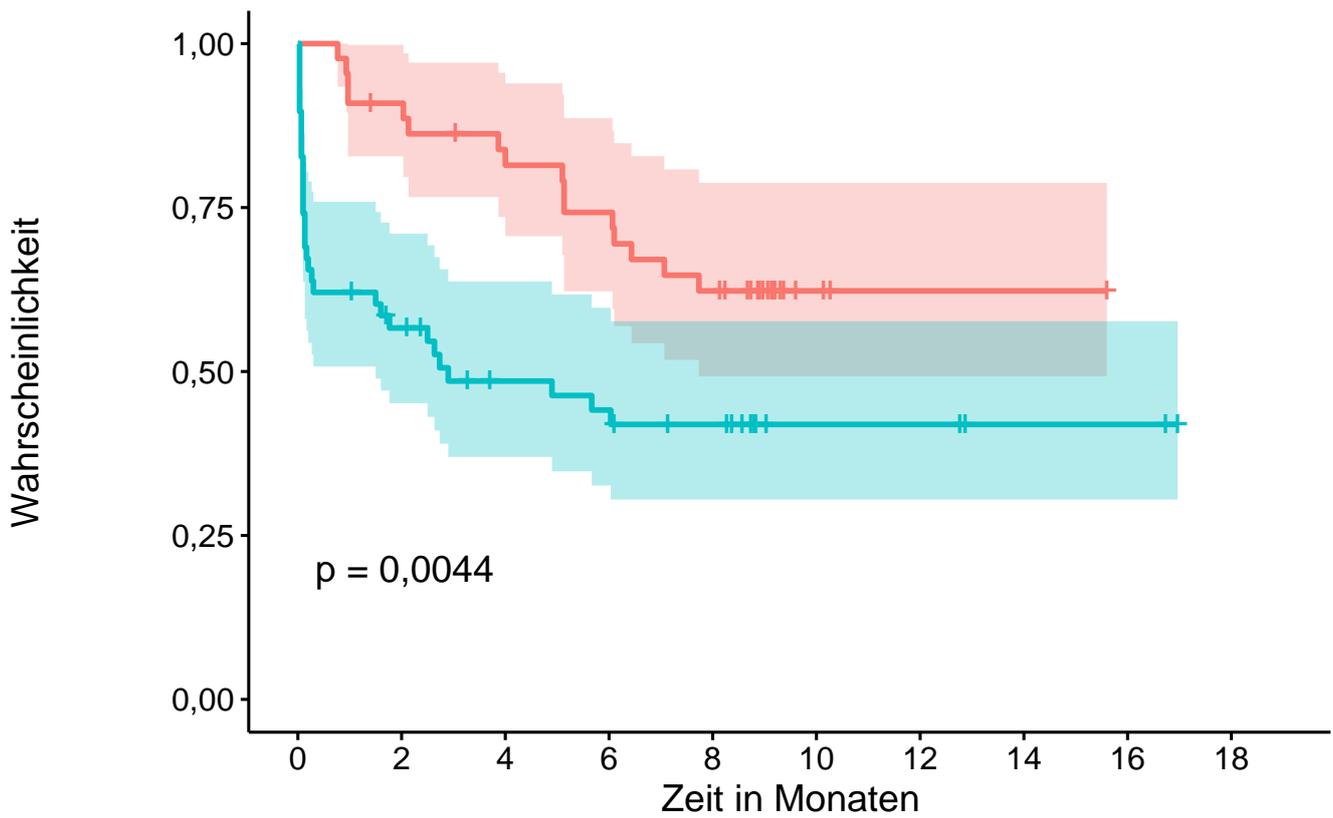


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	60	50	46	41	34	4	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	37	28	25	20	6	6	5	3	0

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_M

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

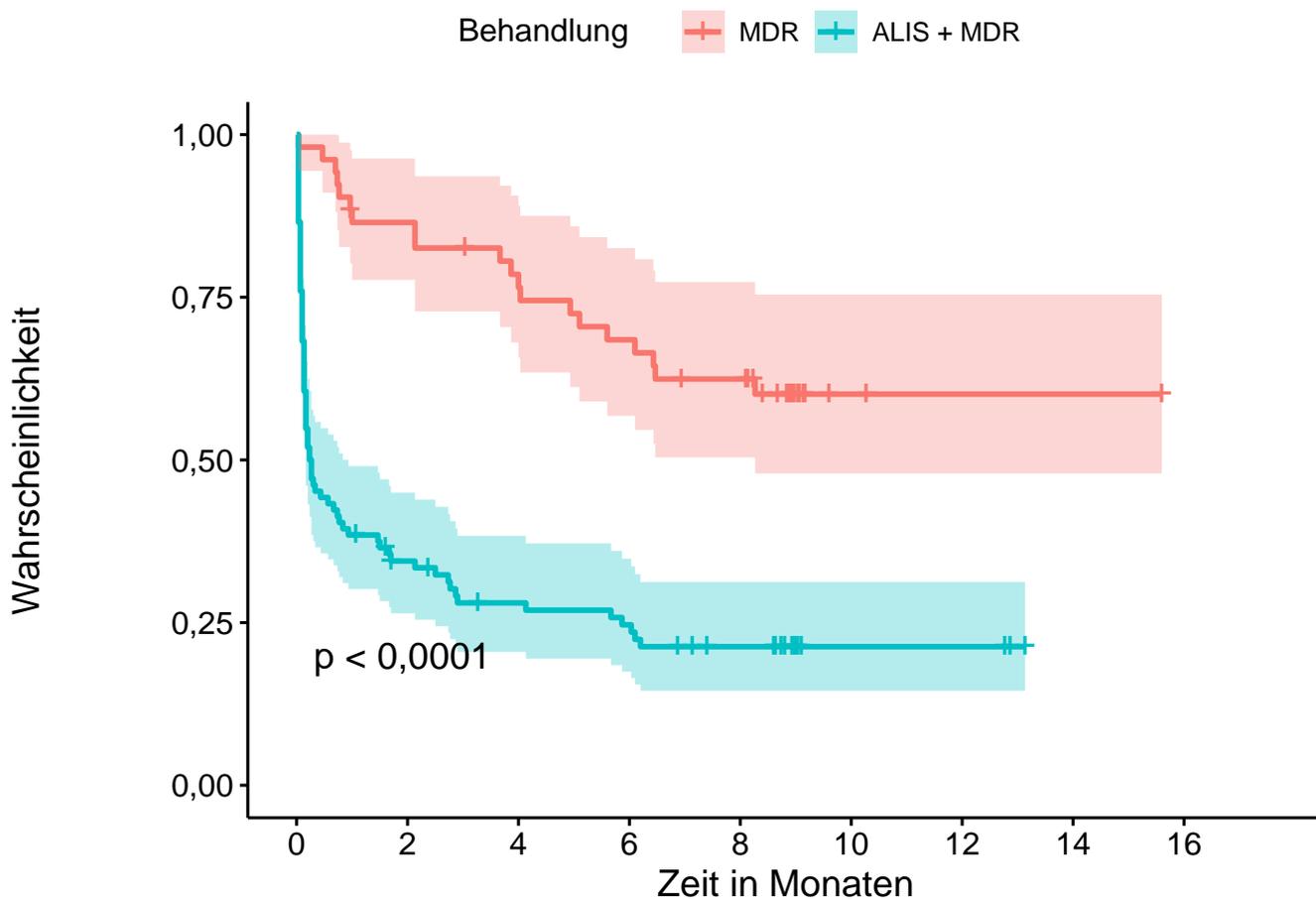


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	39	35	31	26	3	1	1	0	0
ALIS + MDR	58	30	22	20	16	4	4	2	2	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_BLW



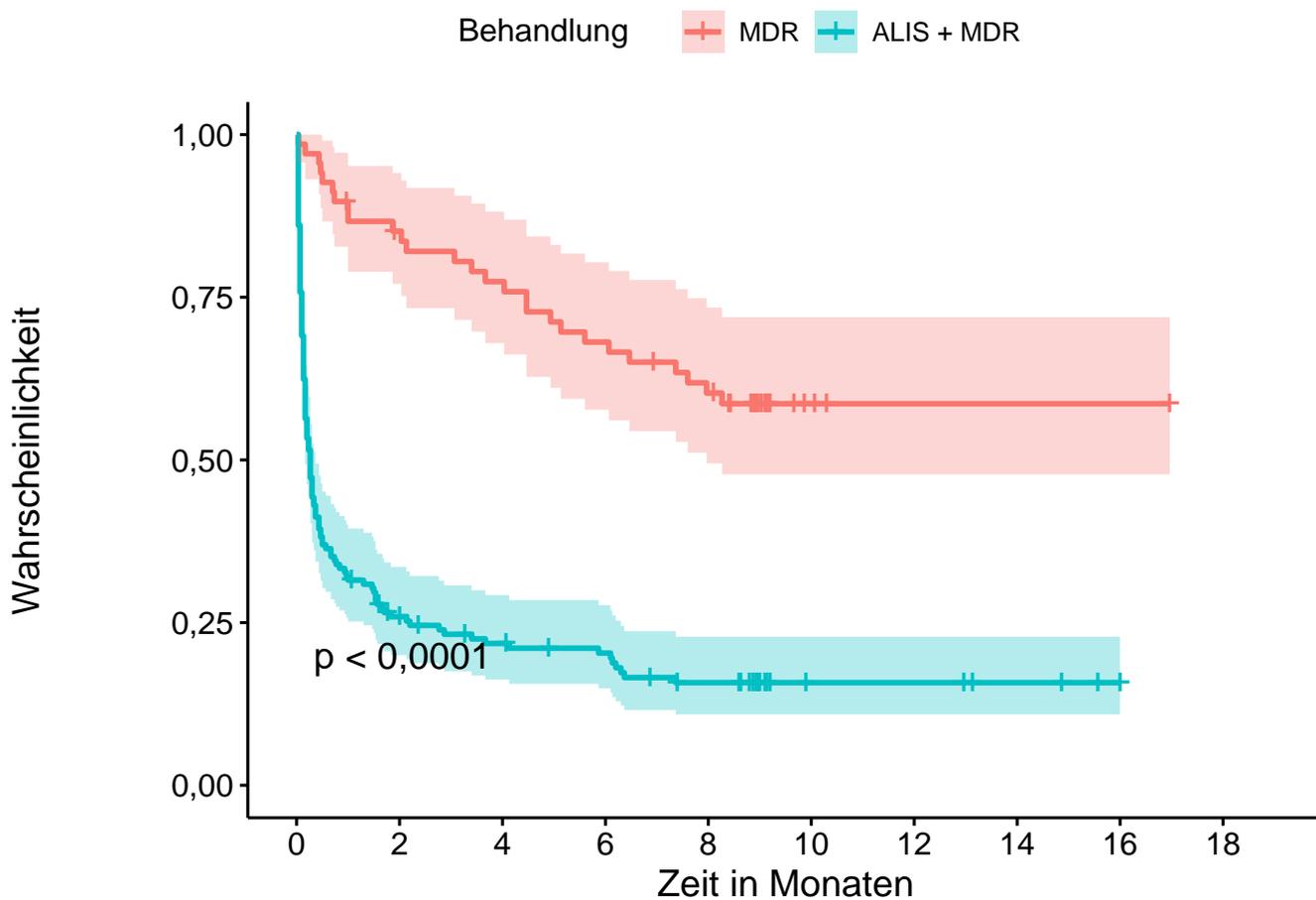
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	44	39	34	30	2	1	1	0
ALIS + MDR	104	33	25	22	15	3	3	0	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_F



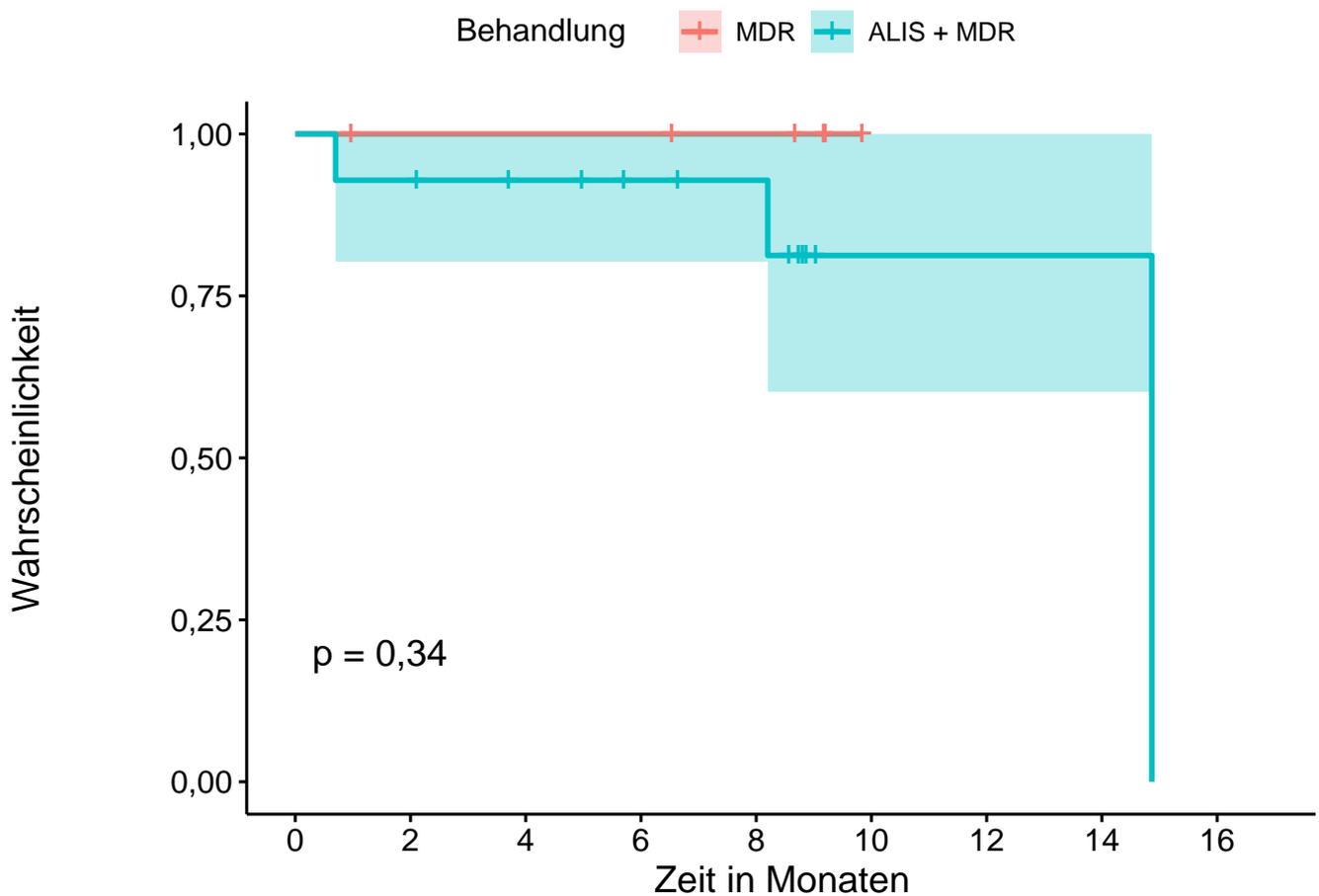
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	55	50	44	38	3	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	40	31	27	19	5	5	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Asia (excluding Japan)

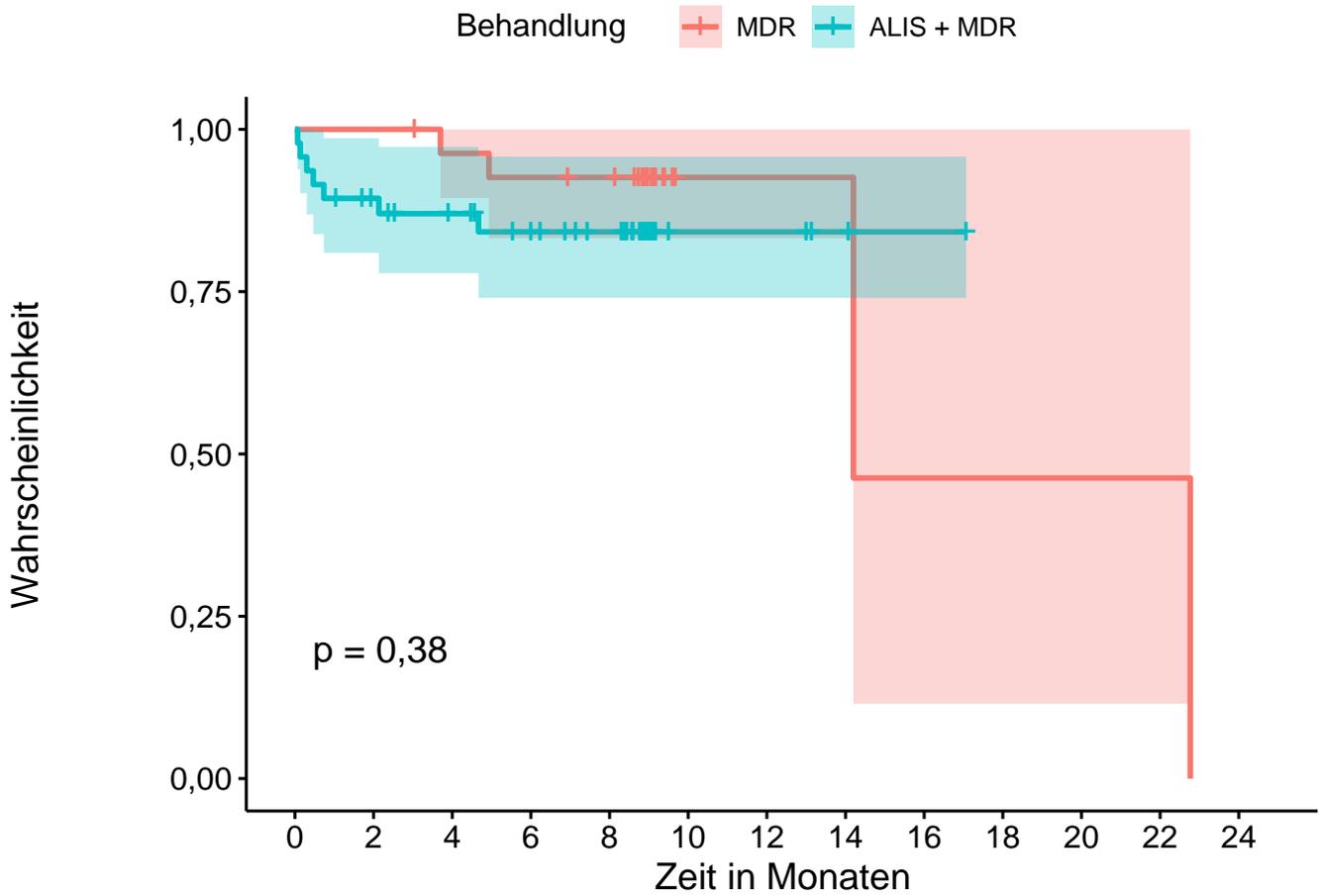


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16
	Zeit in Monaten								

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Europe

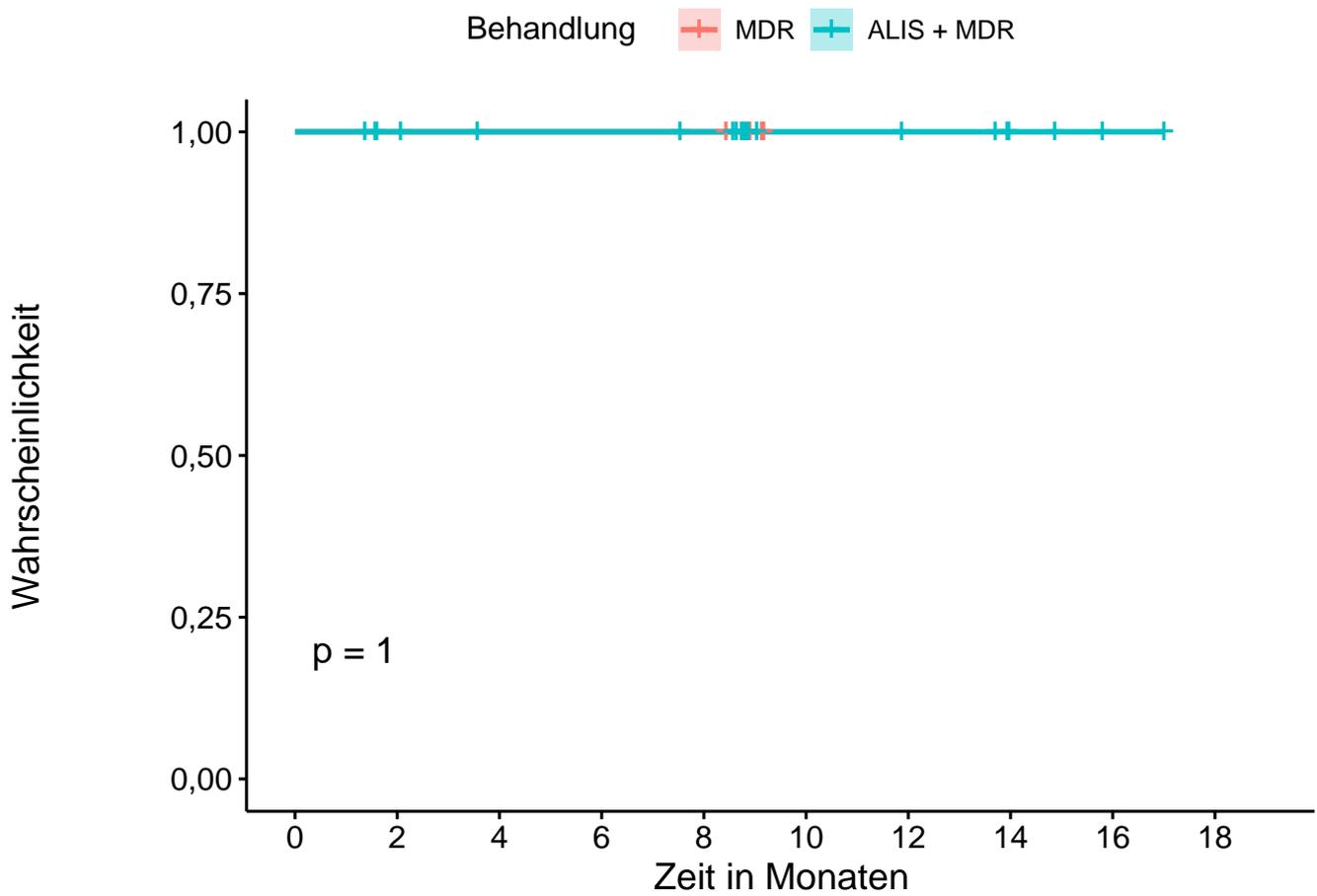


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	26	25	24	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	38	34	29	24	4	4	2	1	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Japan



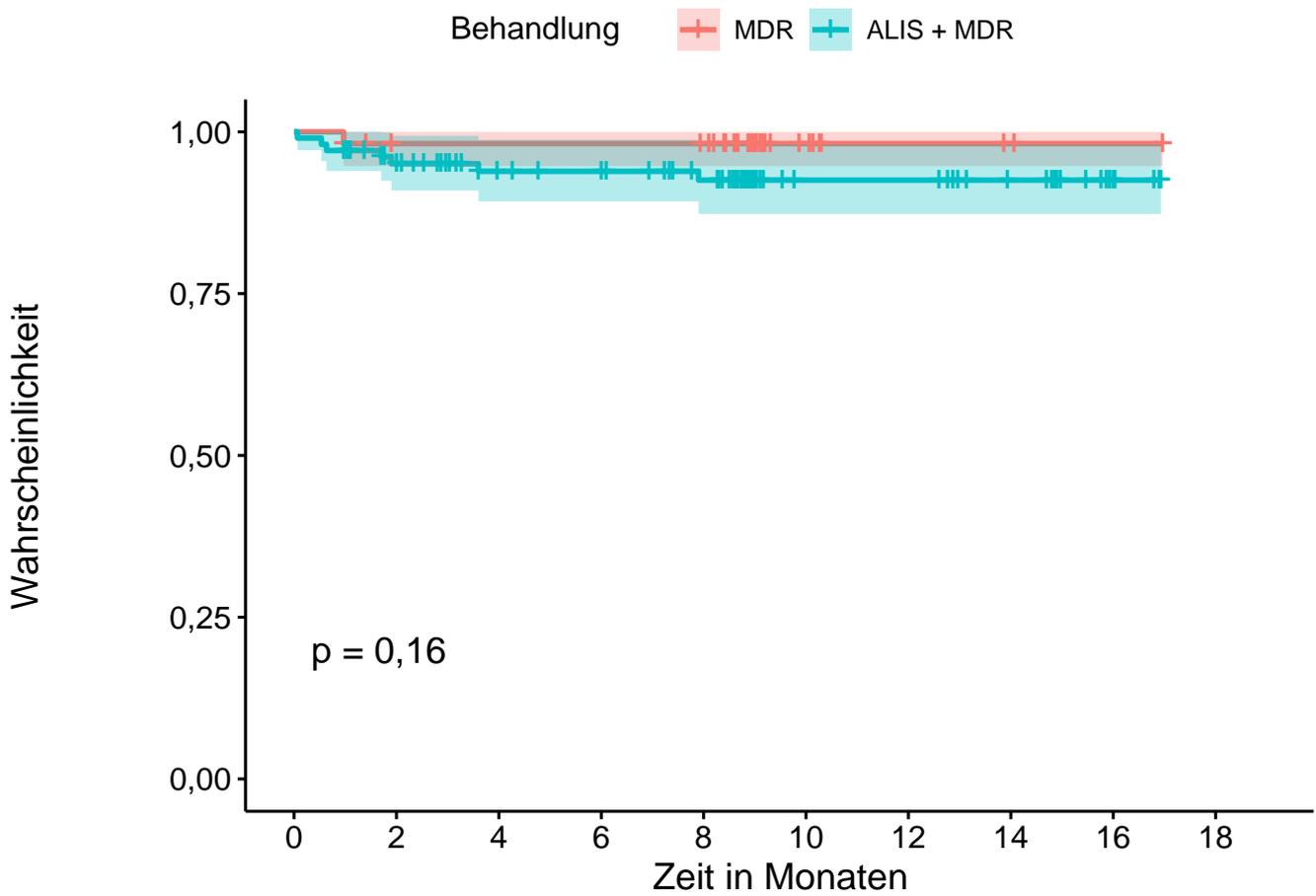
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_North America



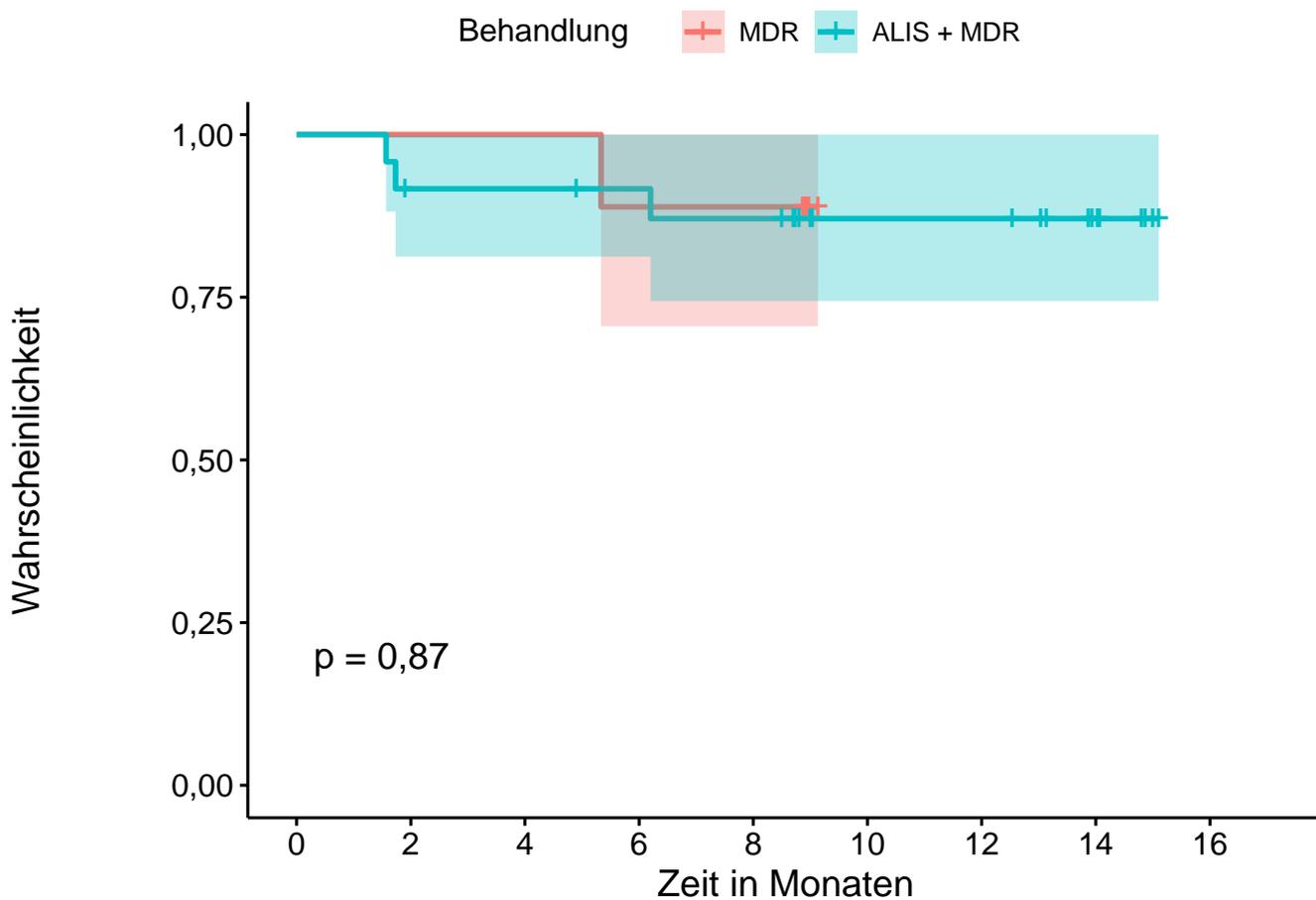
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	51	51	51	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	92	78	76	68	25	25	19	6	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Oceana



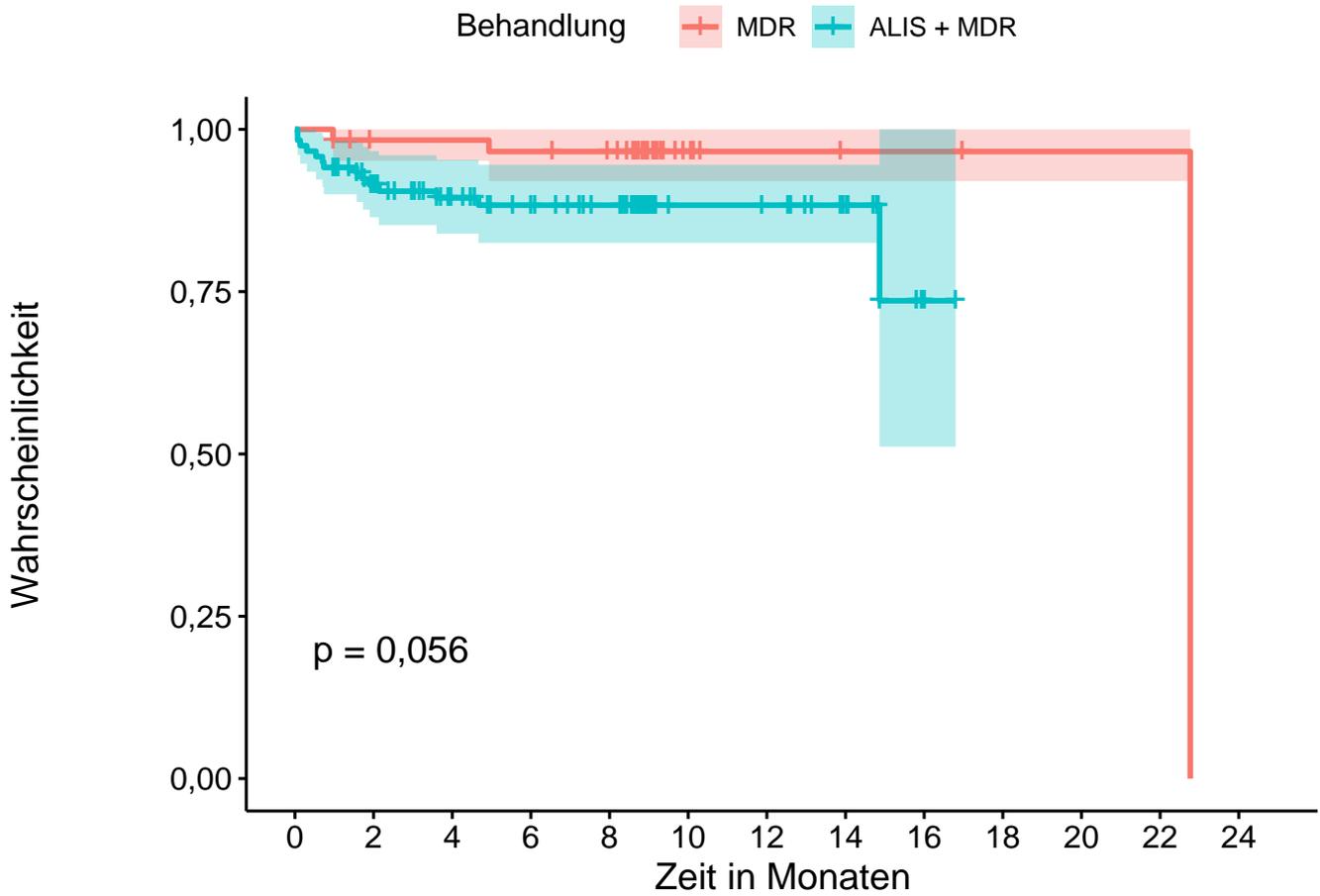
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	21	21	20	19	12	12	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16

Zeit in Monaten

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_ABV

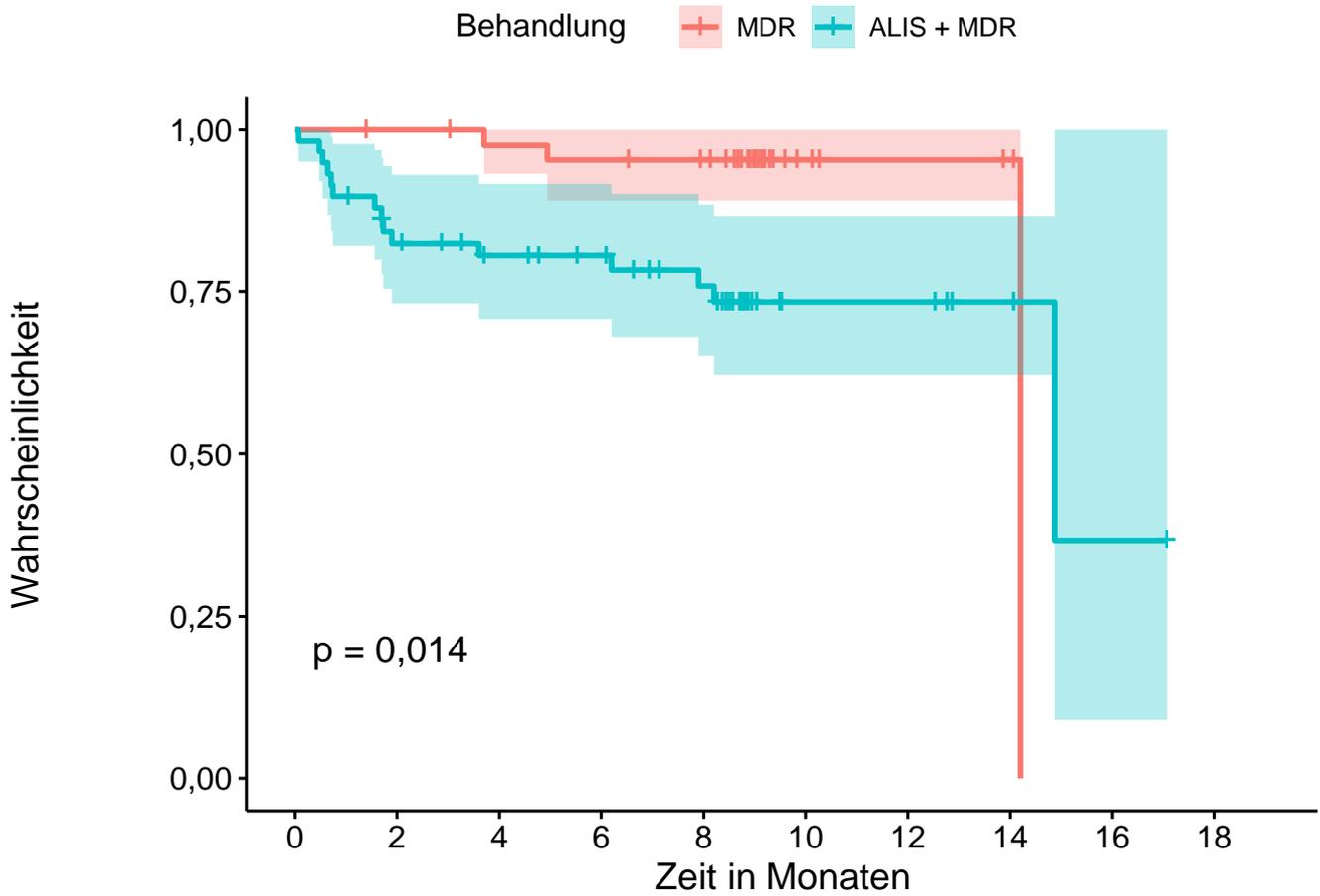


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	56	56	55	53	6	3	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	99	83	76	68	21	20	14	2	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_M



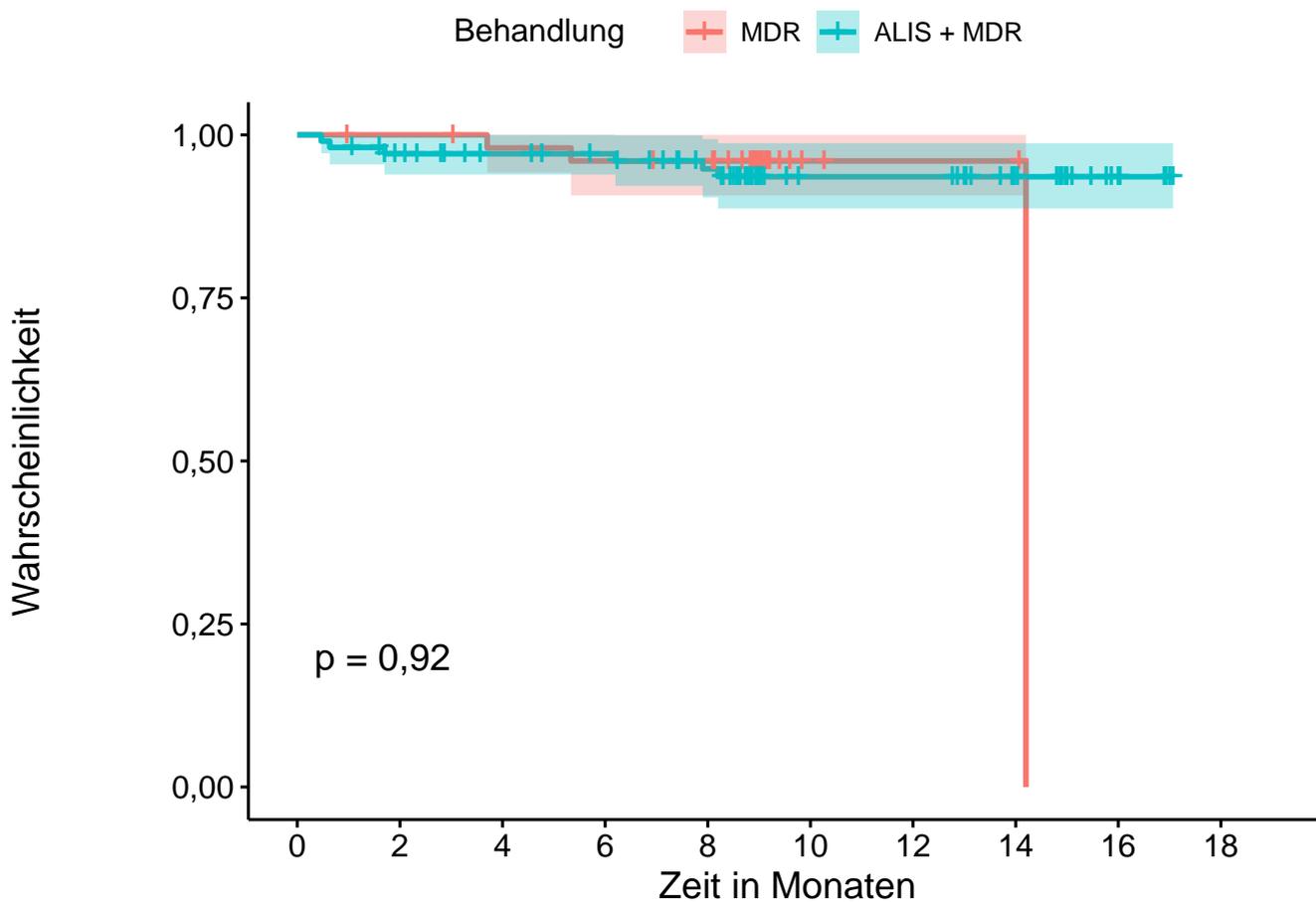
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	41	40	38	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	45	40	37	31	6	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_BLW



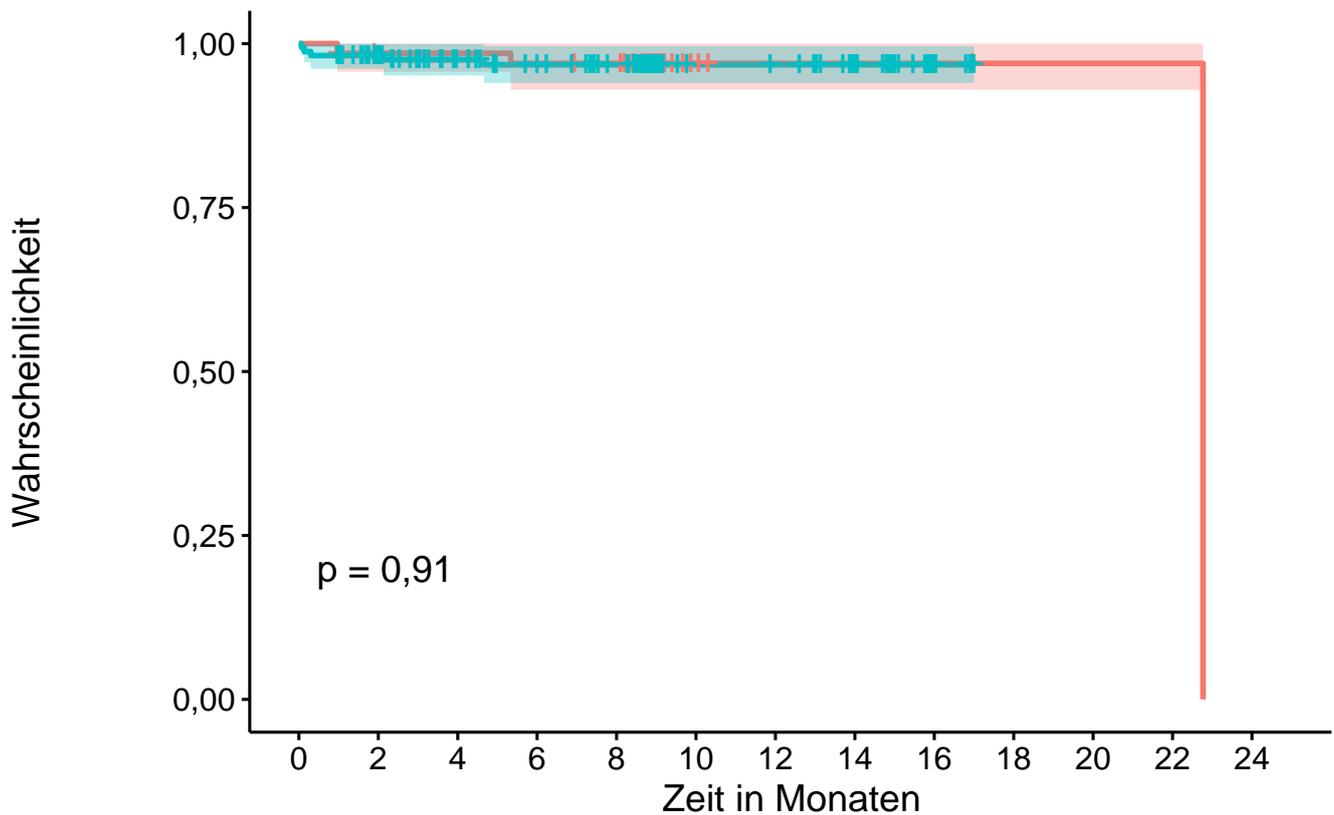
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	49	48	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	96	90	87	79	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Any AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

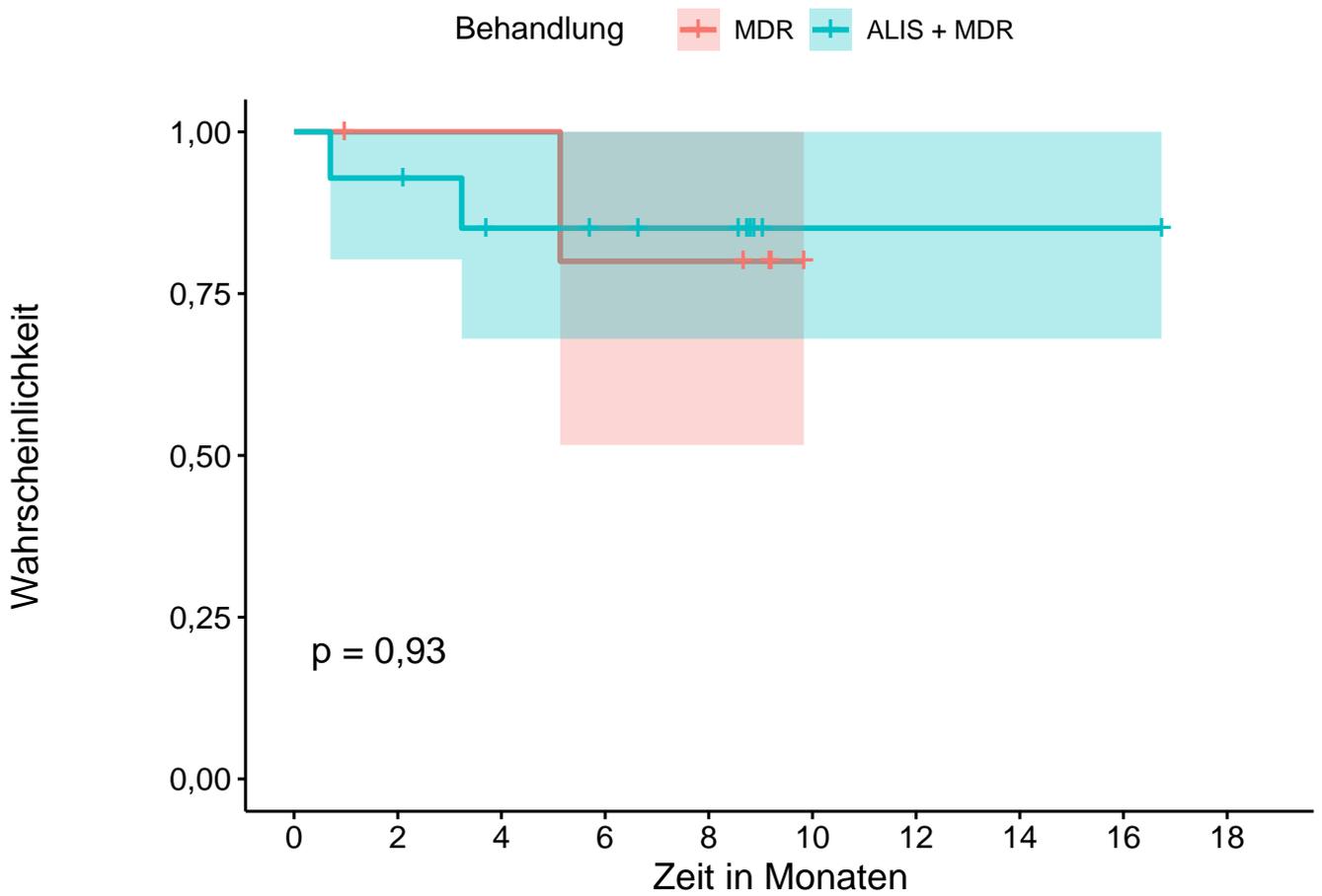


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	68	64	64	63	62	4	2	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	150	133	126	116	43	42	29	7	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Asi



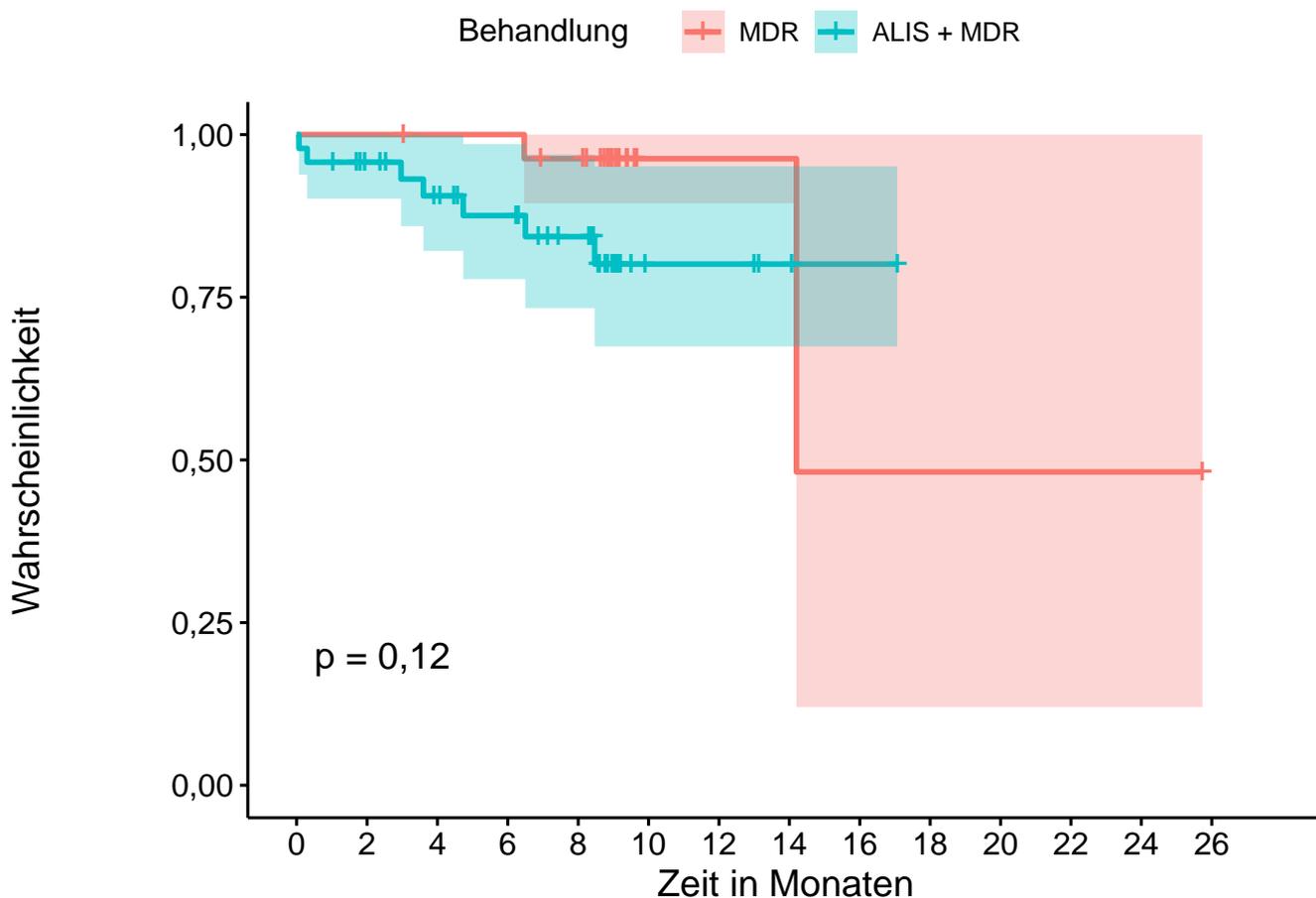
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	10	9	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Eu

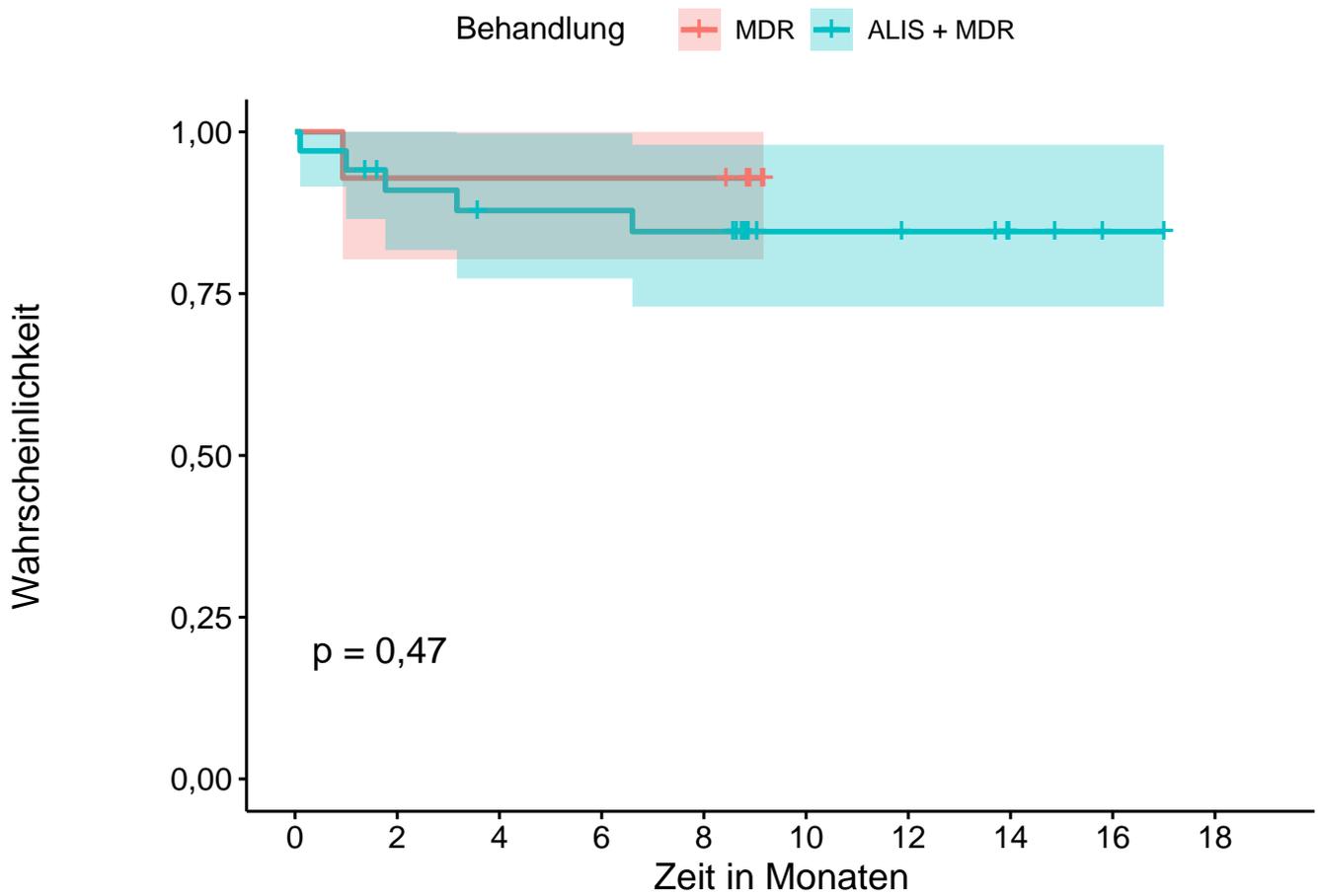


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	25	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	40	34	29	23	4	4	2	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Jap



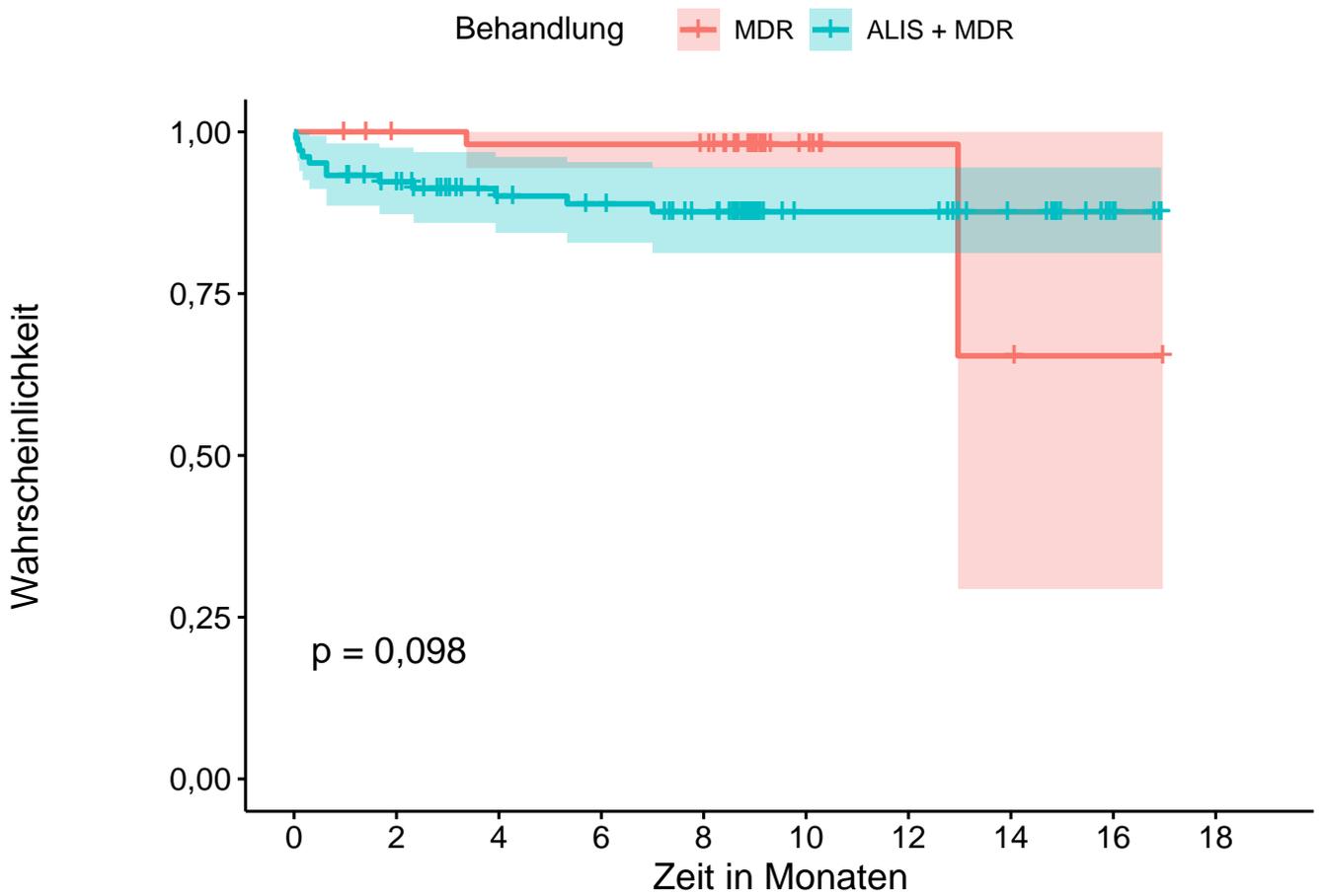
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	29	27	27	26	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_No



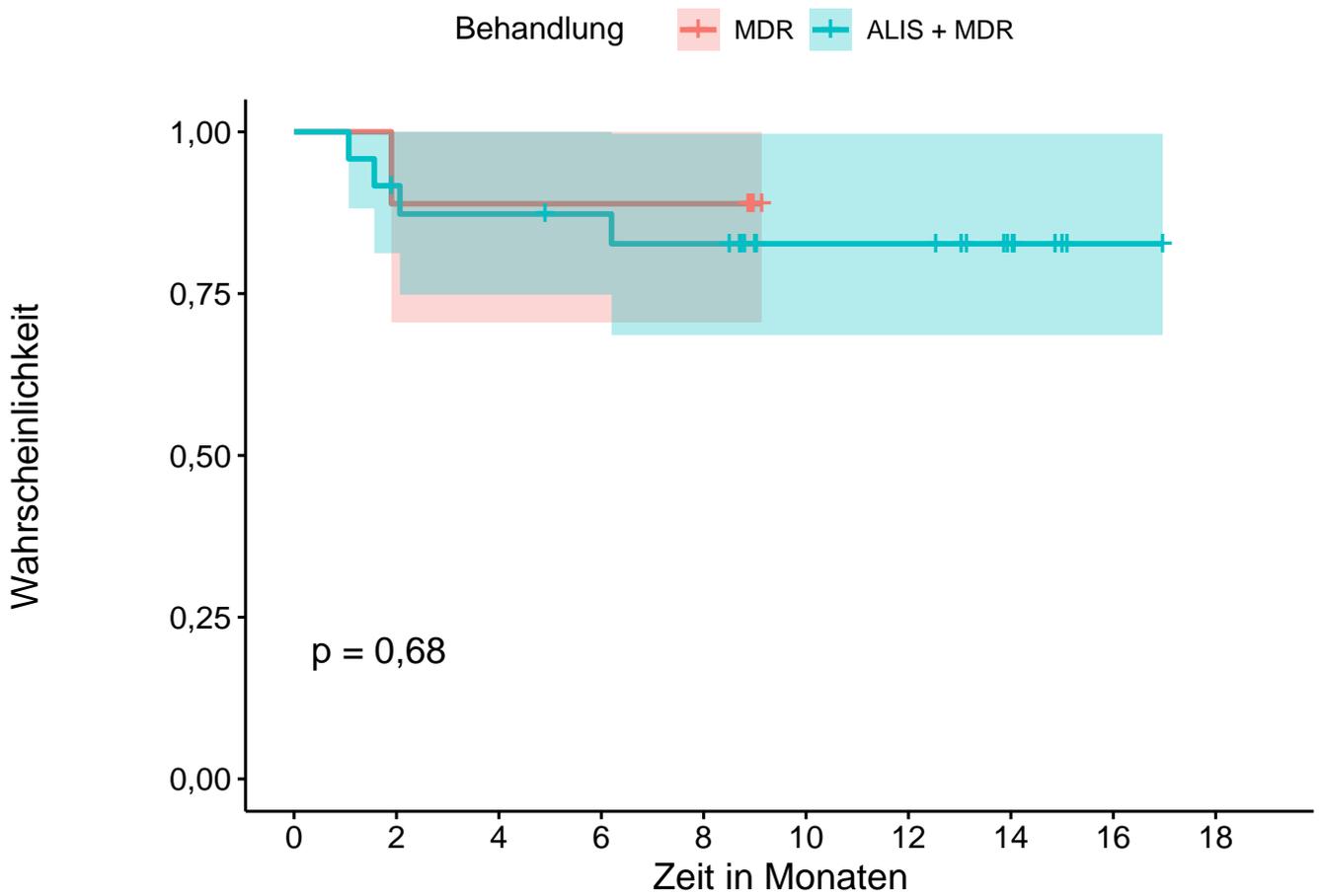
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	51	51	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	92	76	73	66	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_Oc



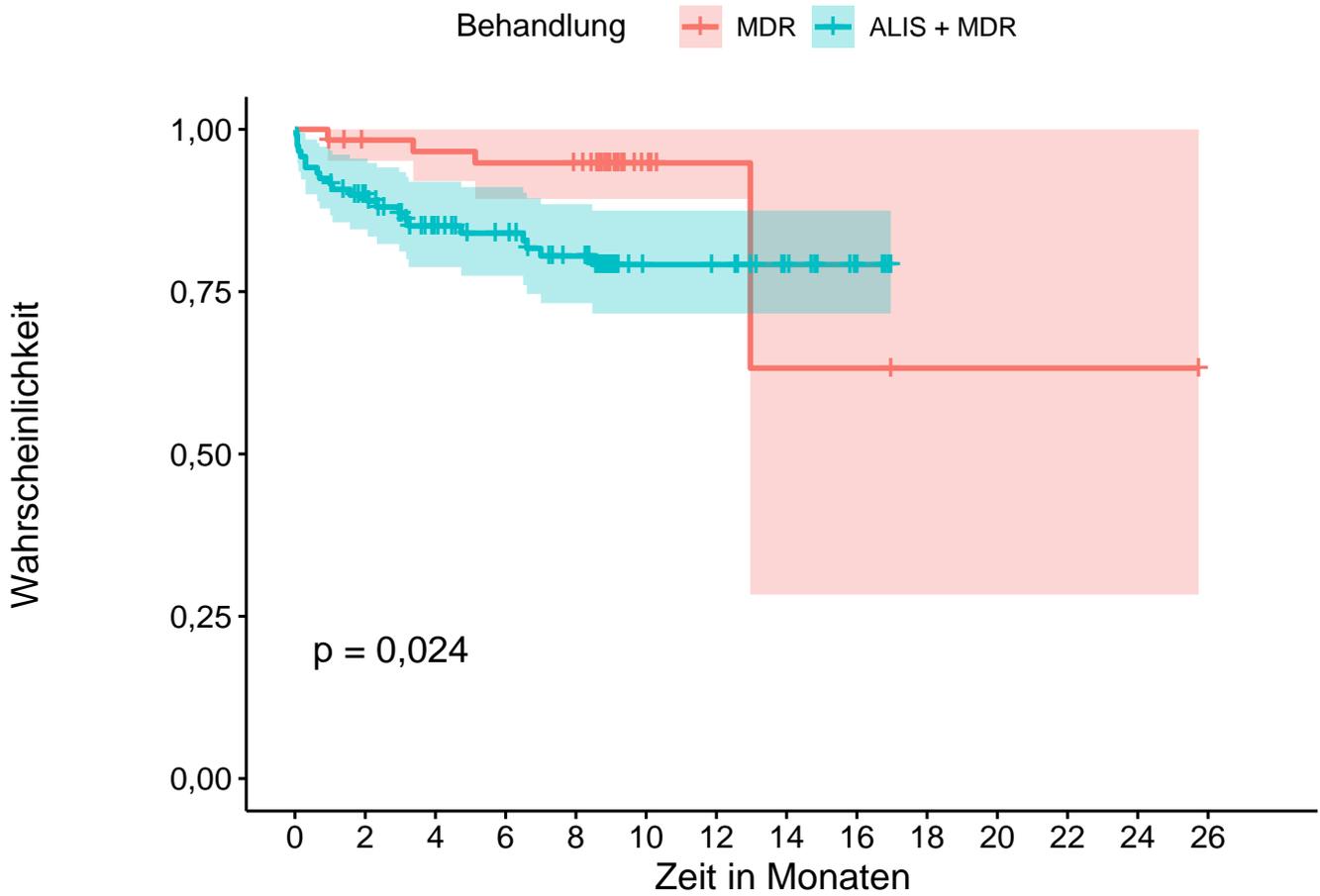
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	21	20	19	18	11	11	6	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_AB

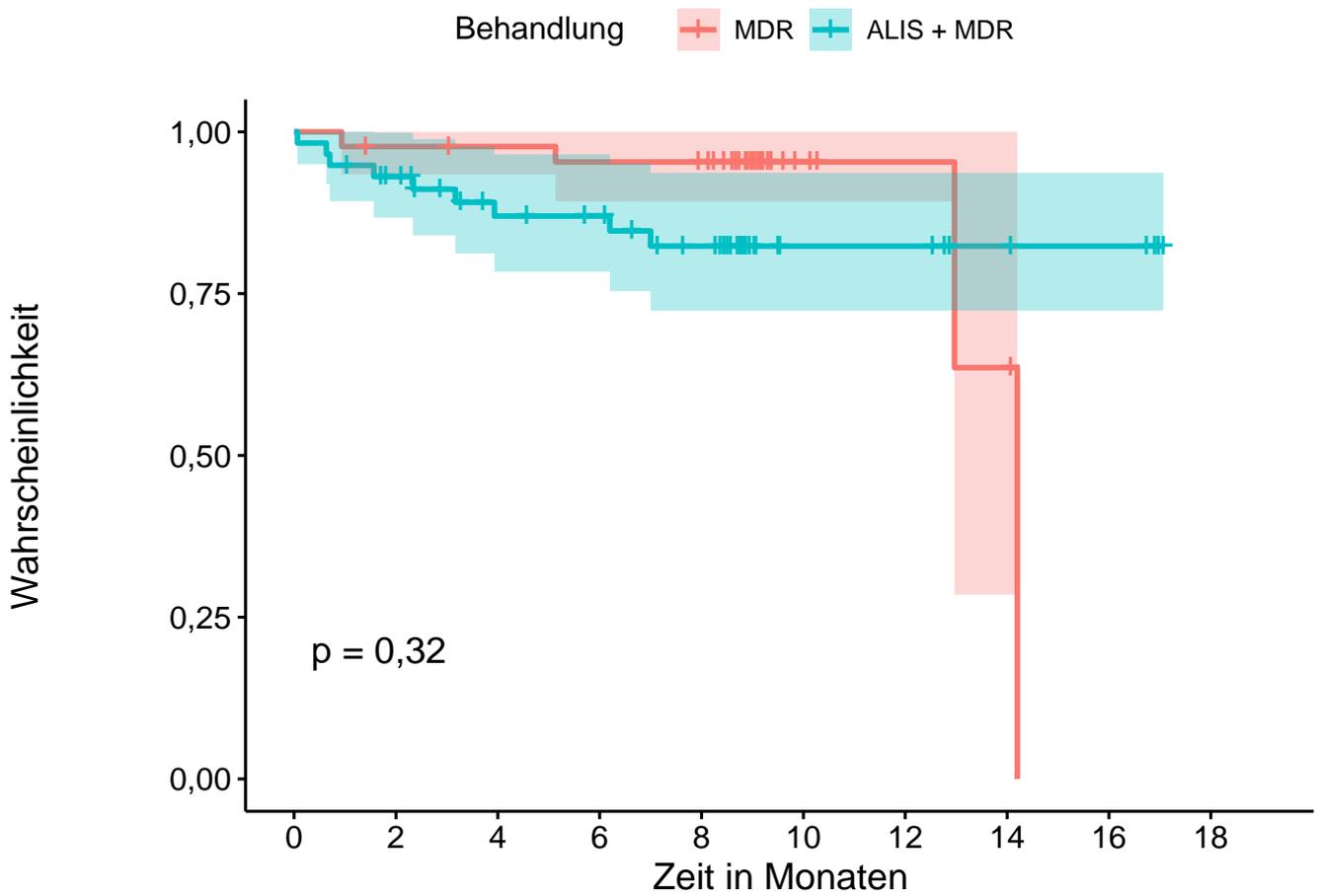


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	56	55	54	53	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	100	81	74	65	21	20	14	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_M



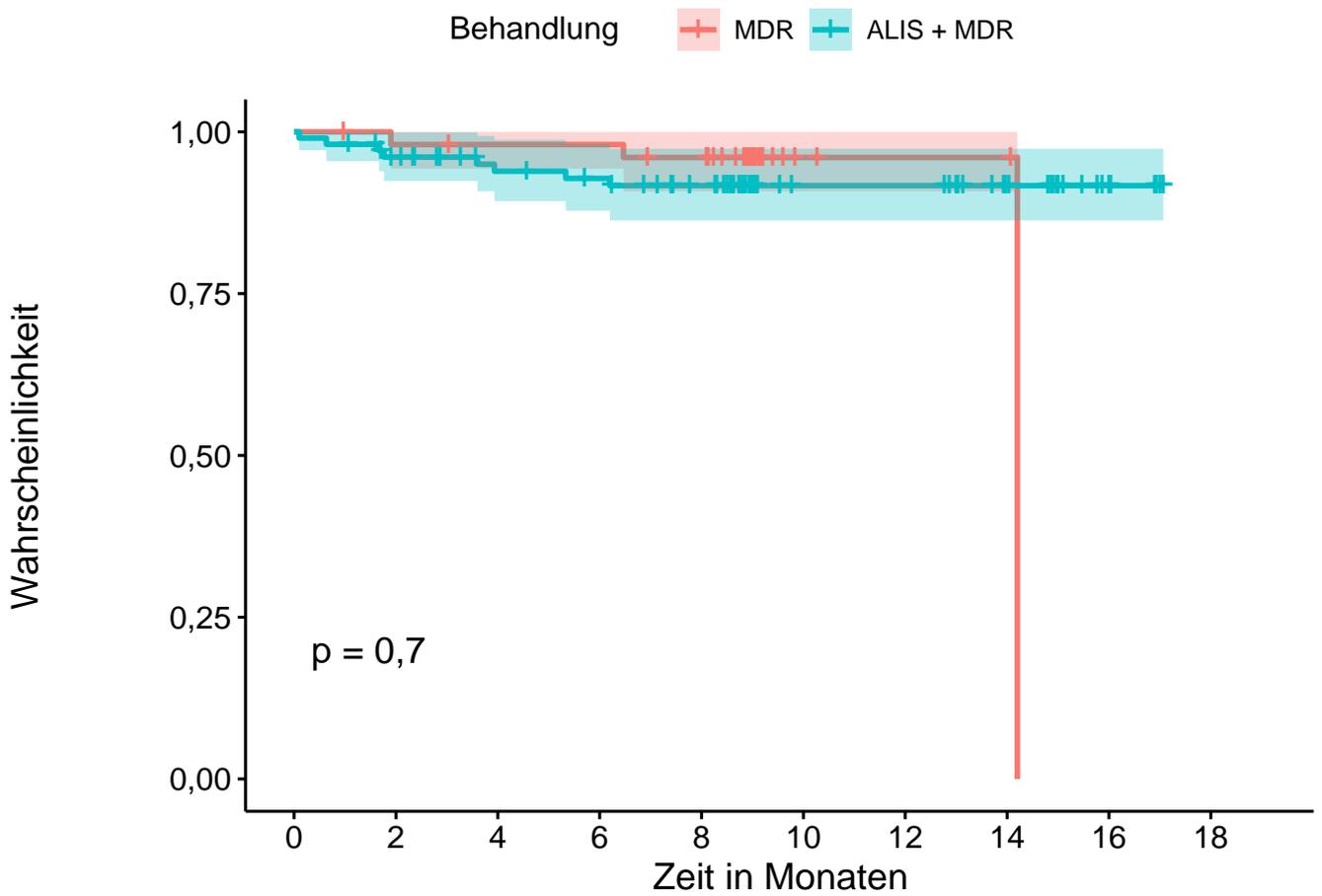
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	42	41	40	39	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	50	41	39	33	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_BLV

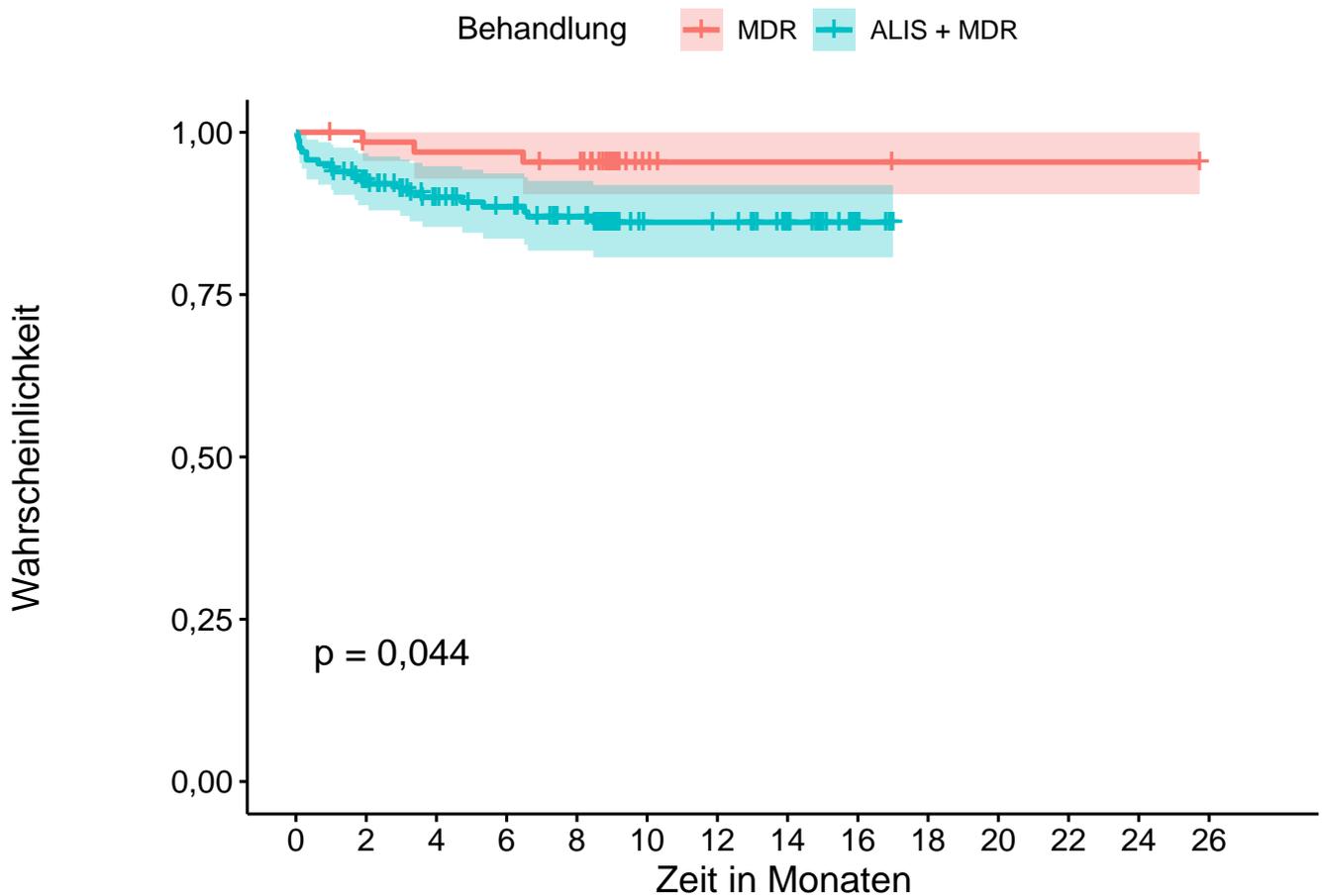


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	50	49	49	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	95	86	83	76	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_Respiratory, thoracic and mediastinal disorders\_F



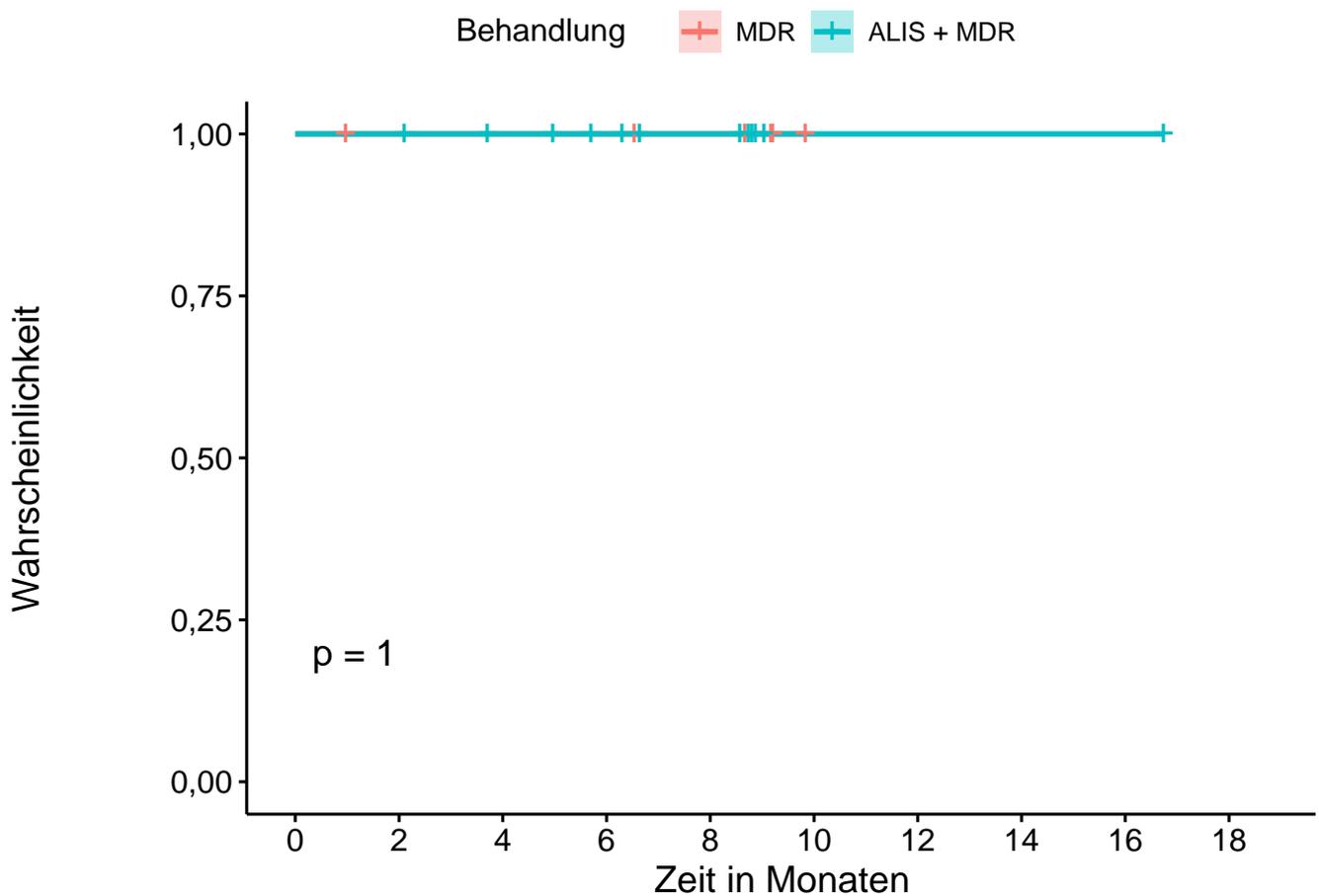
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	64	63	63	61	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	145	126	118	108	41	40	27	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Asia (excluding Japan)



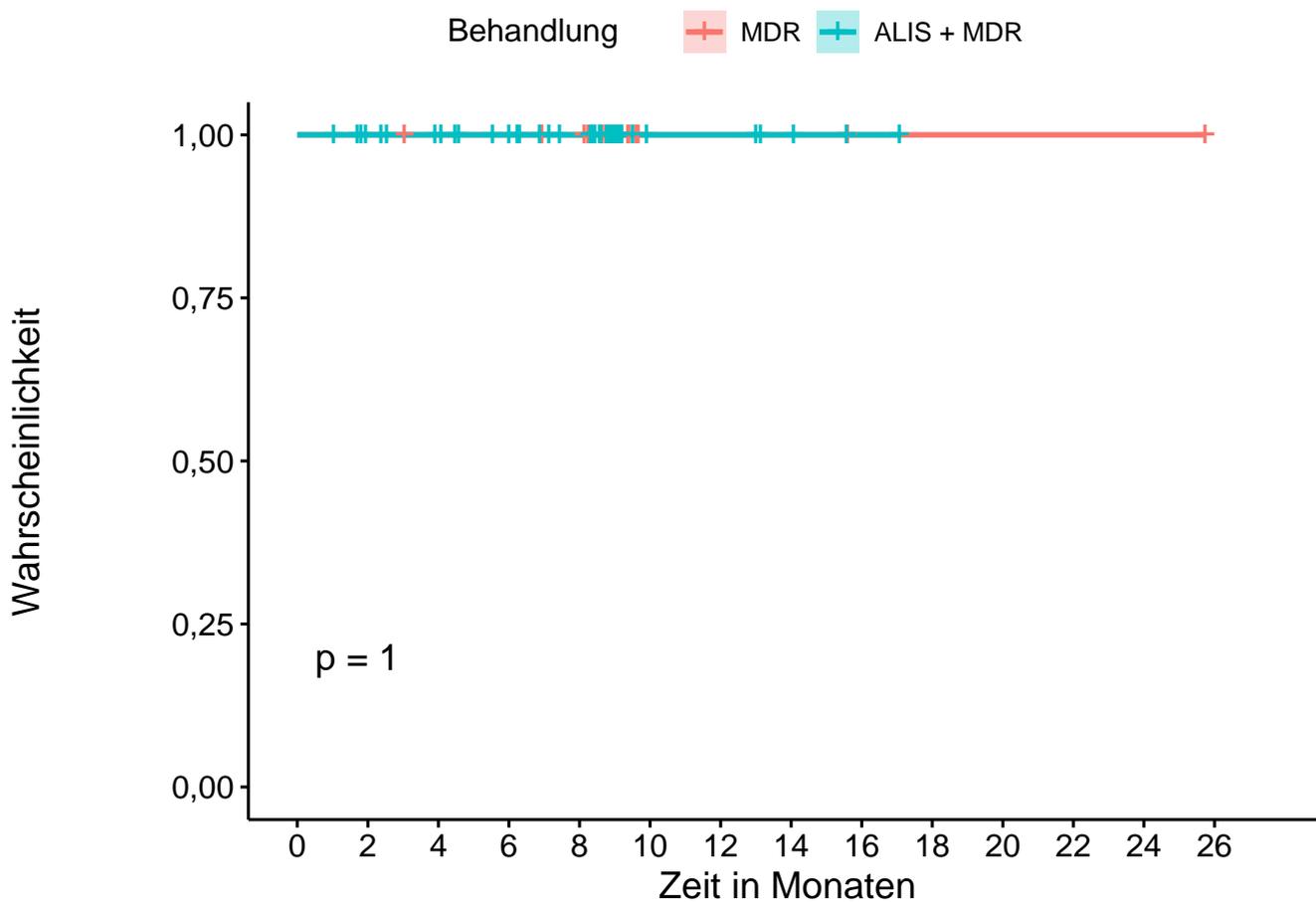
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Europe

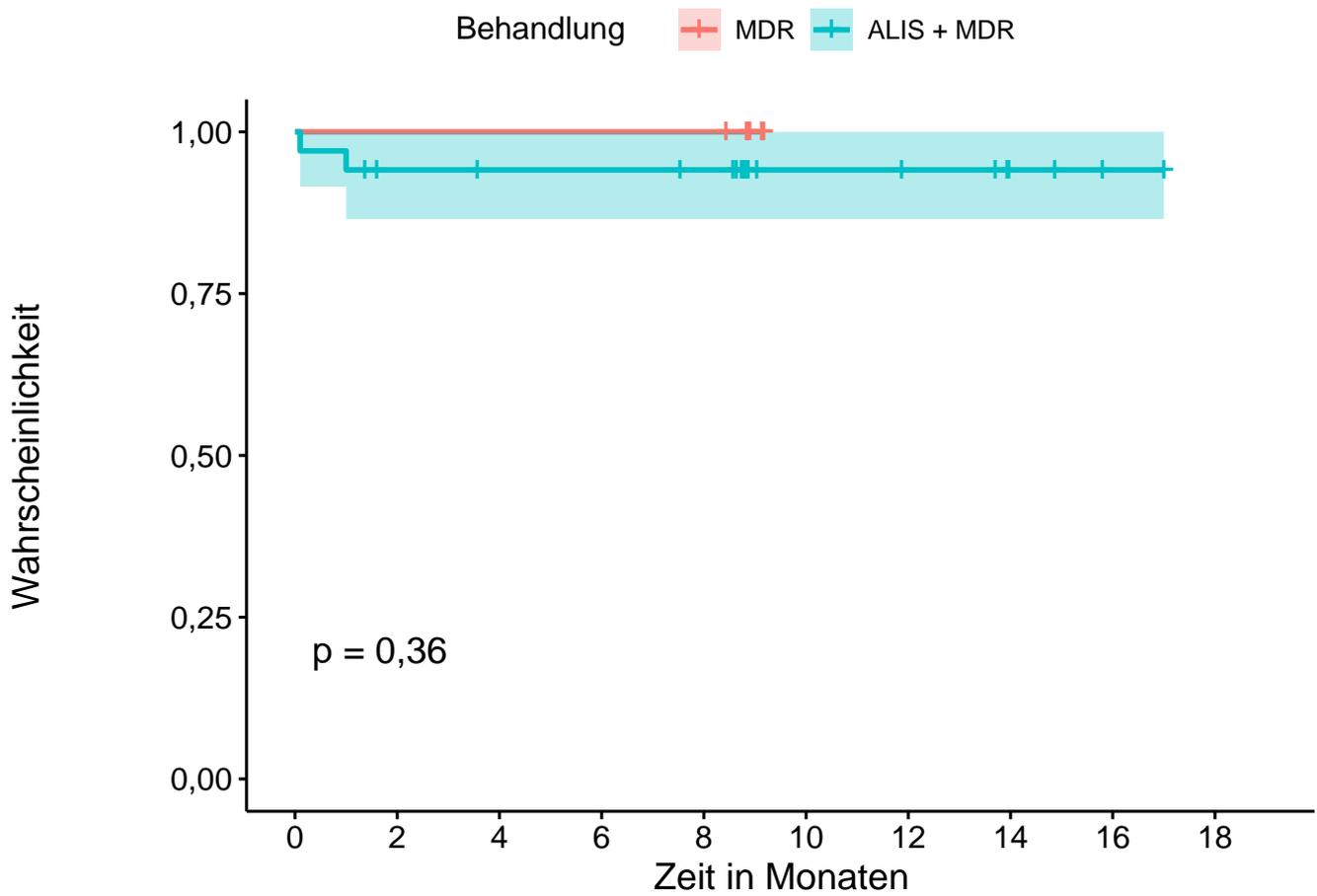


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Japan



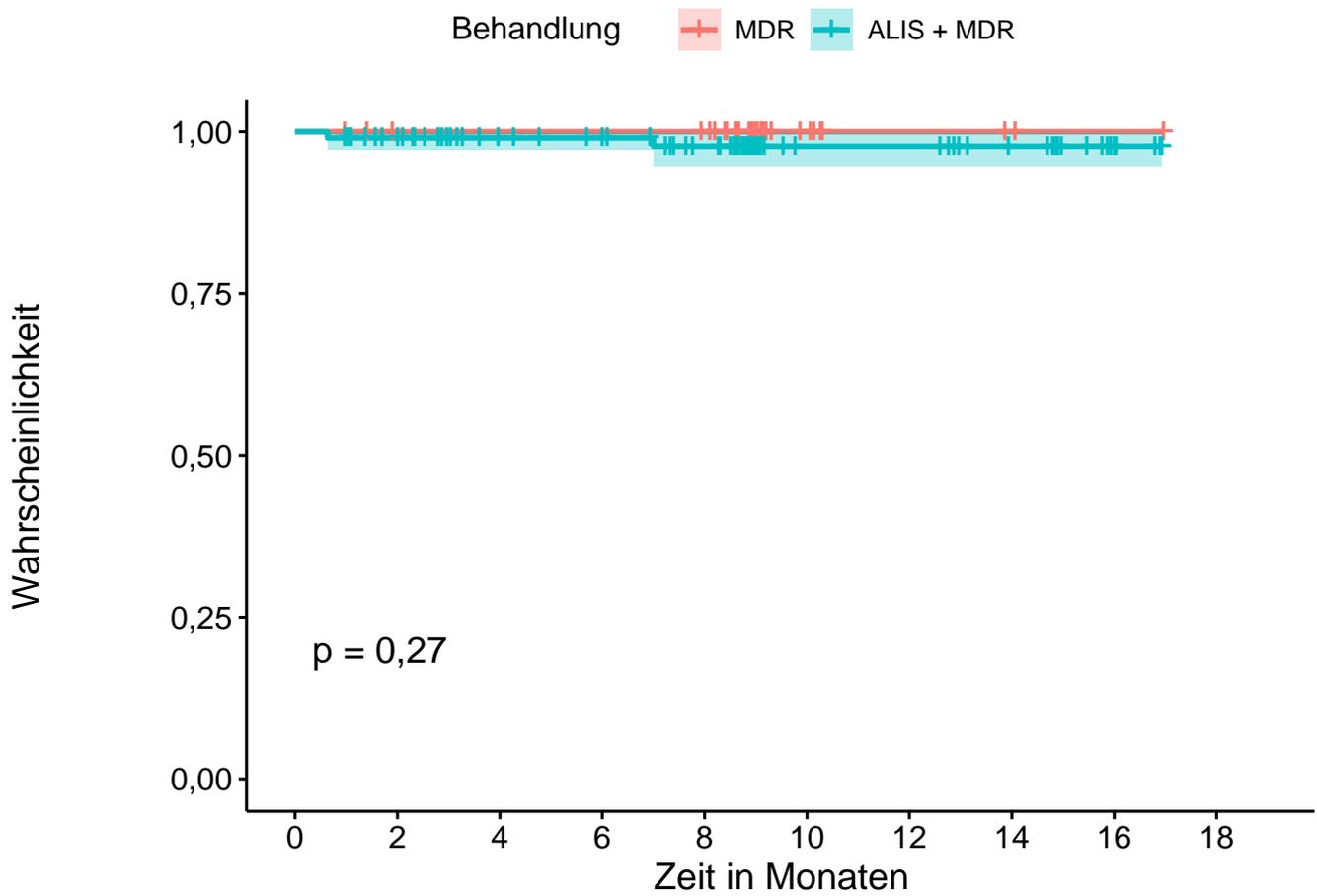
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	29	29	28	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_North America

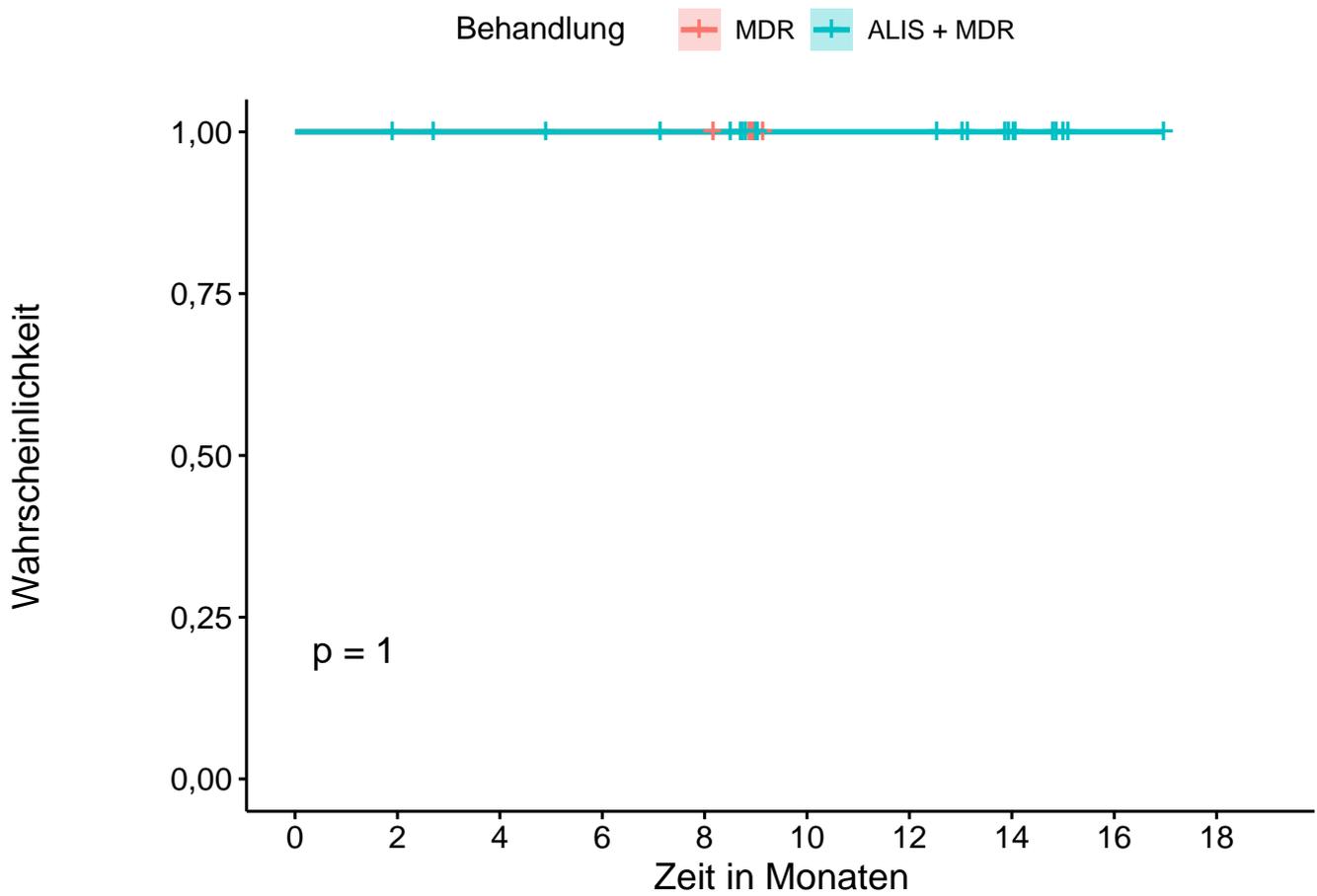


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	70	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Oceana

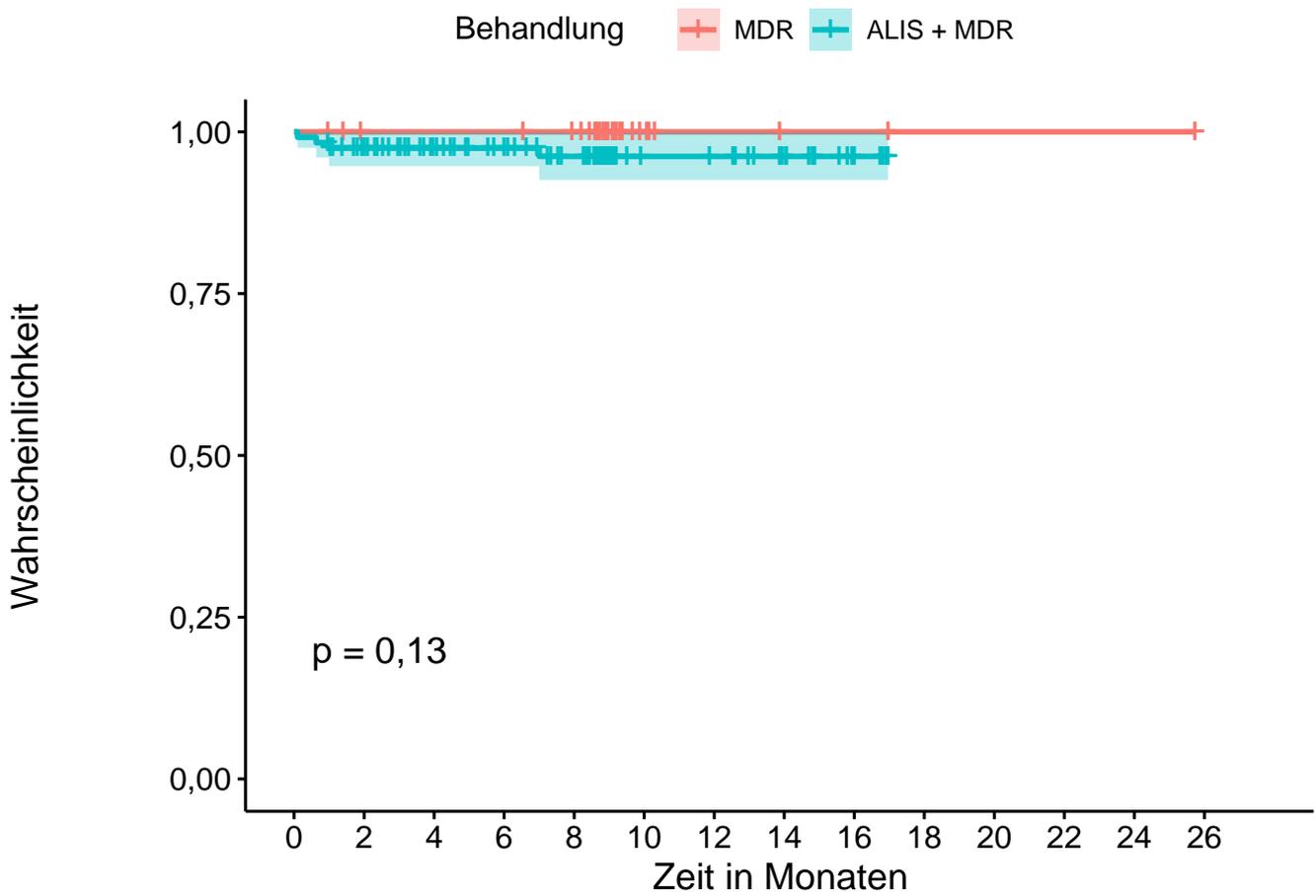


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_ABV

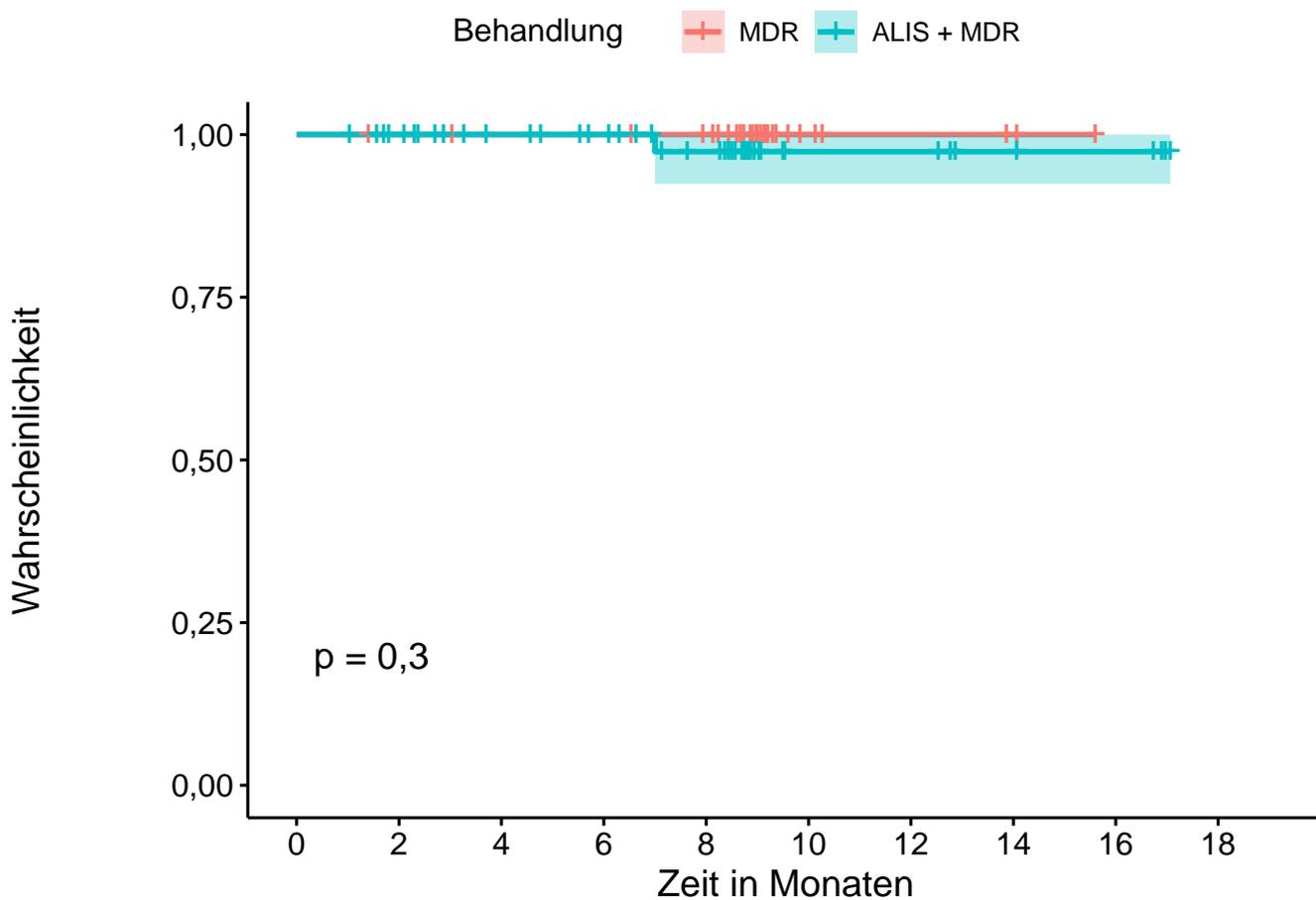


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	107	92	84	72	24	23	17	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_M



Behandlung

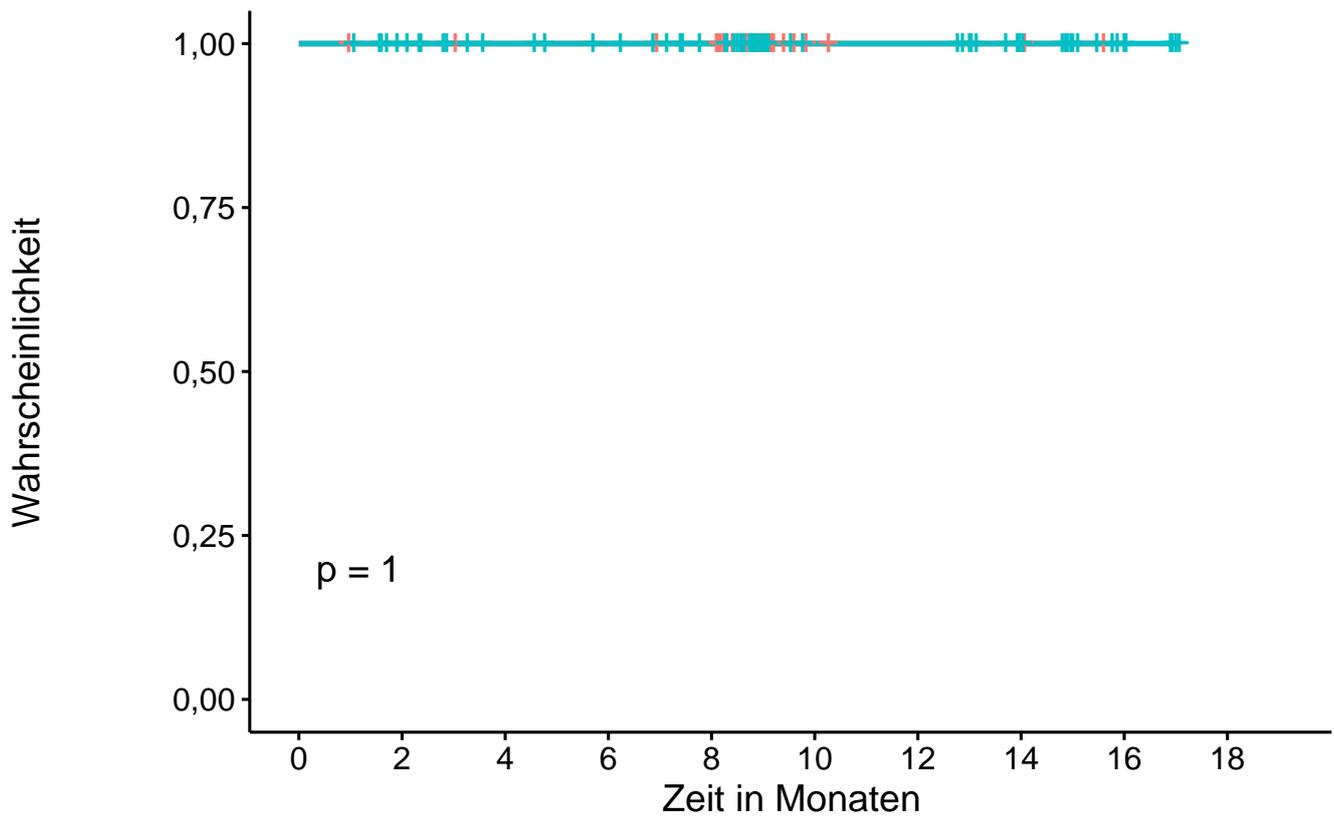
Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	34	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

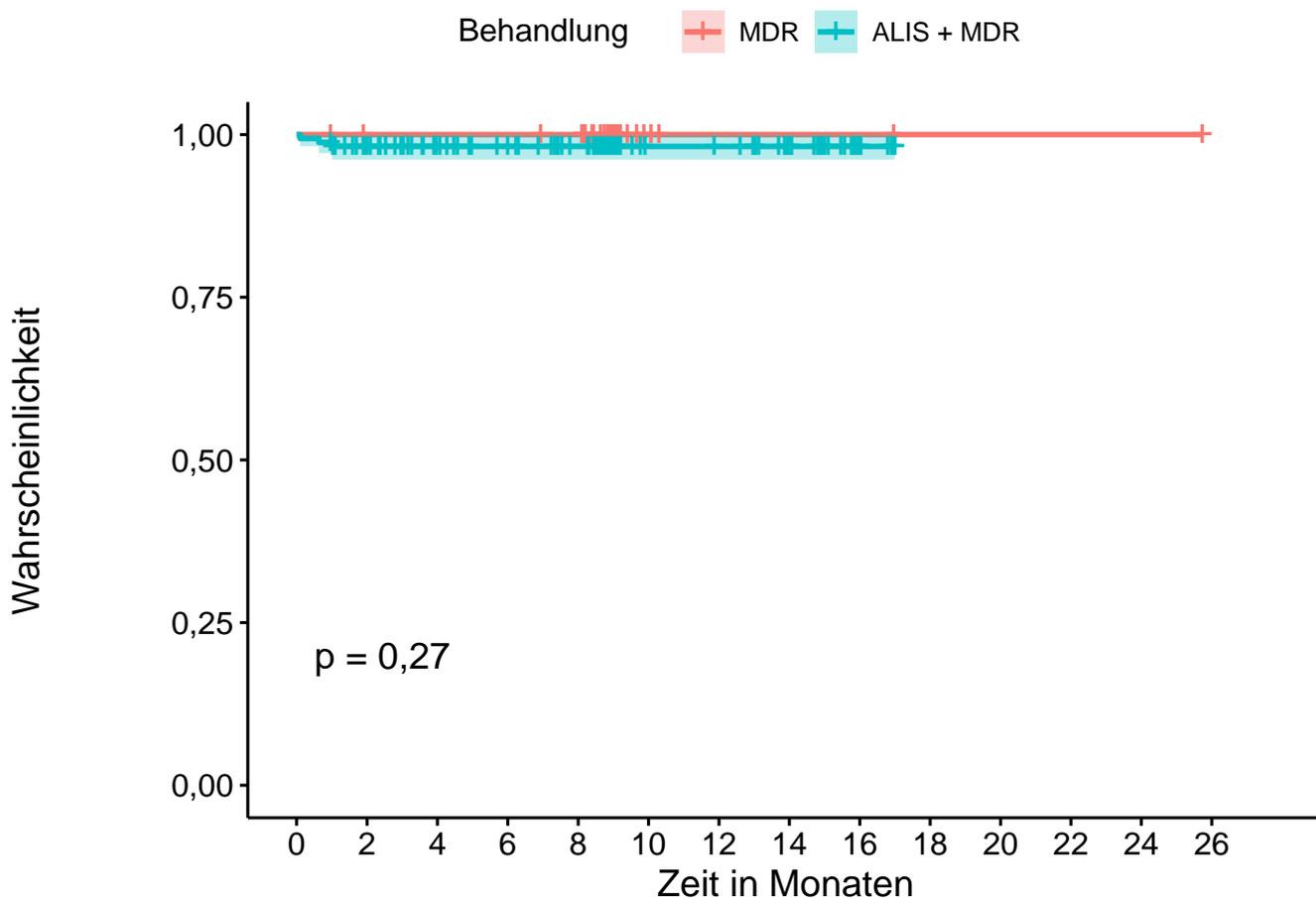


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_F

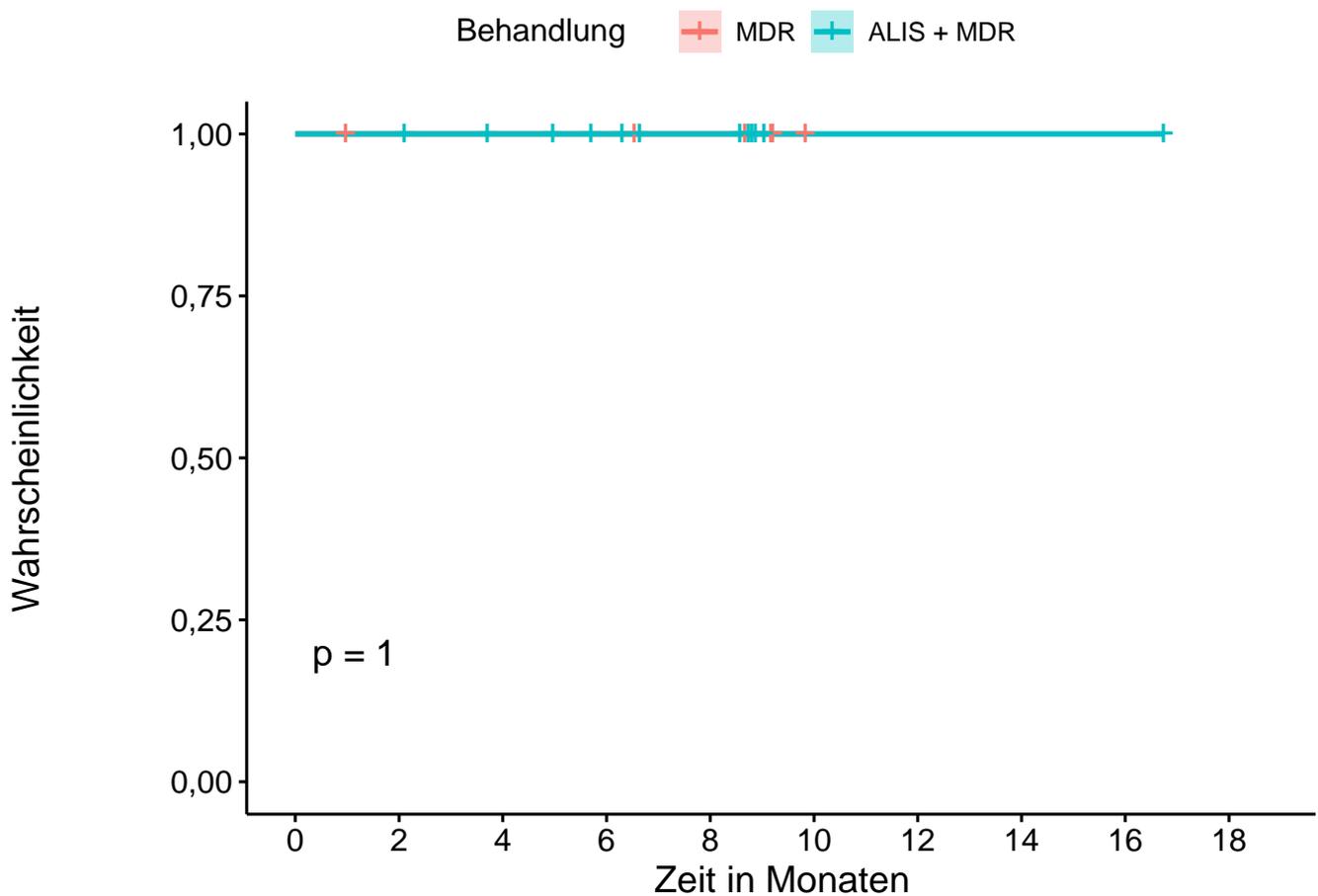


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_Asia (excluding Japan)



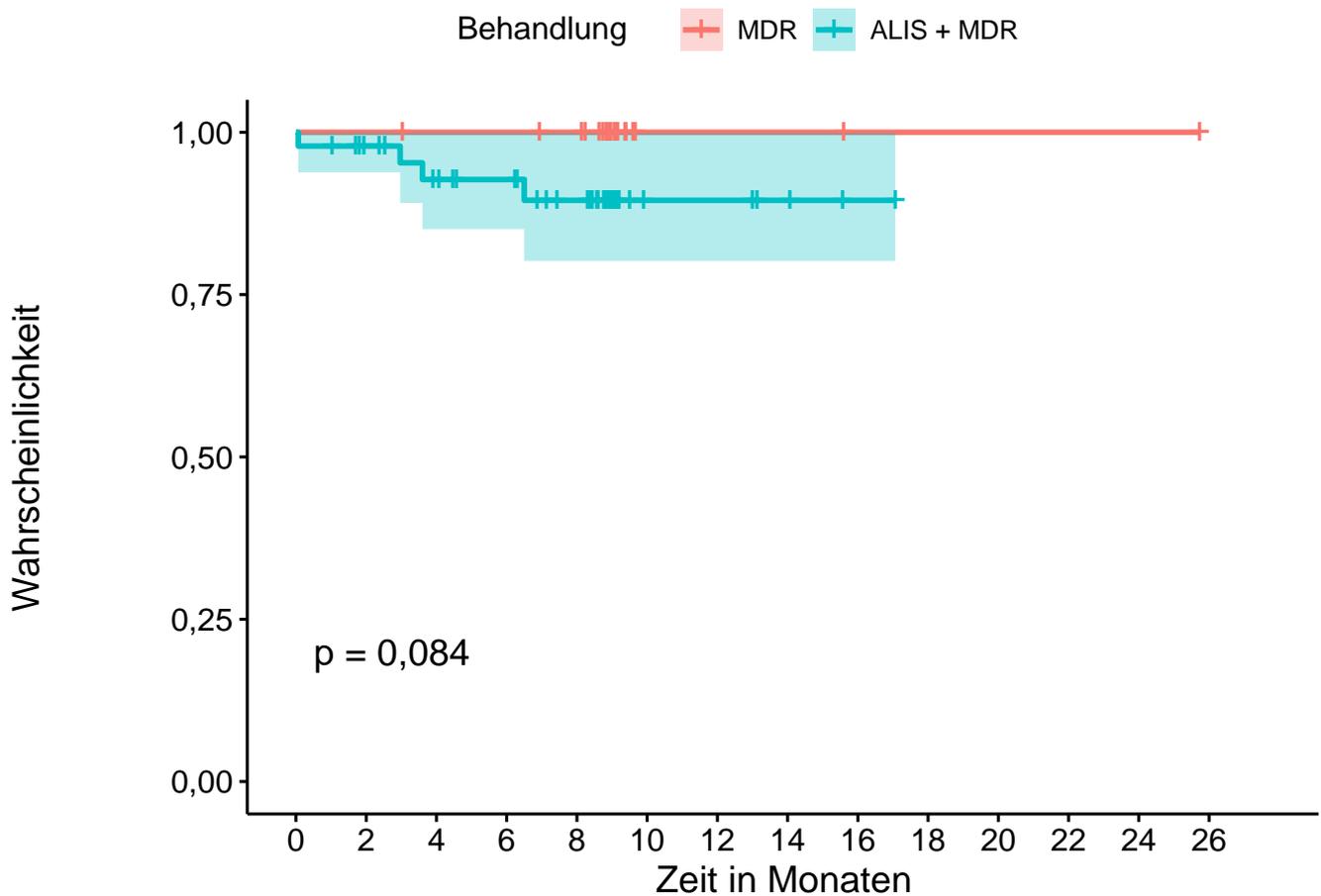
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_Europe

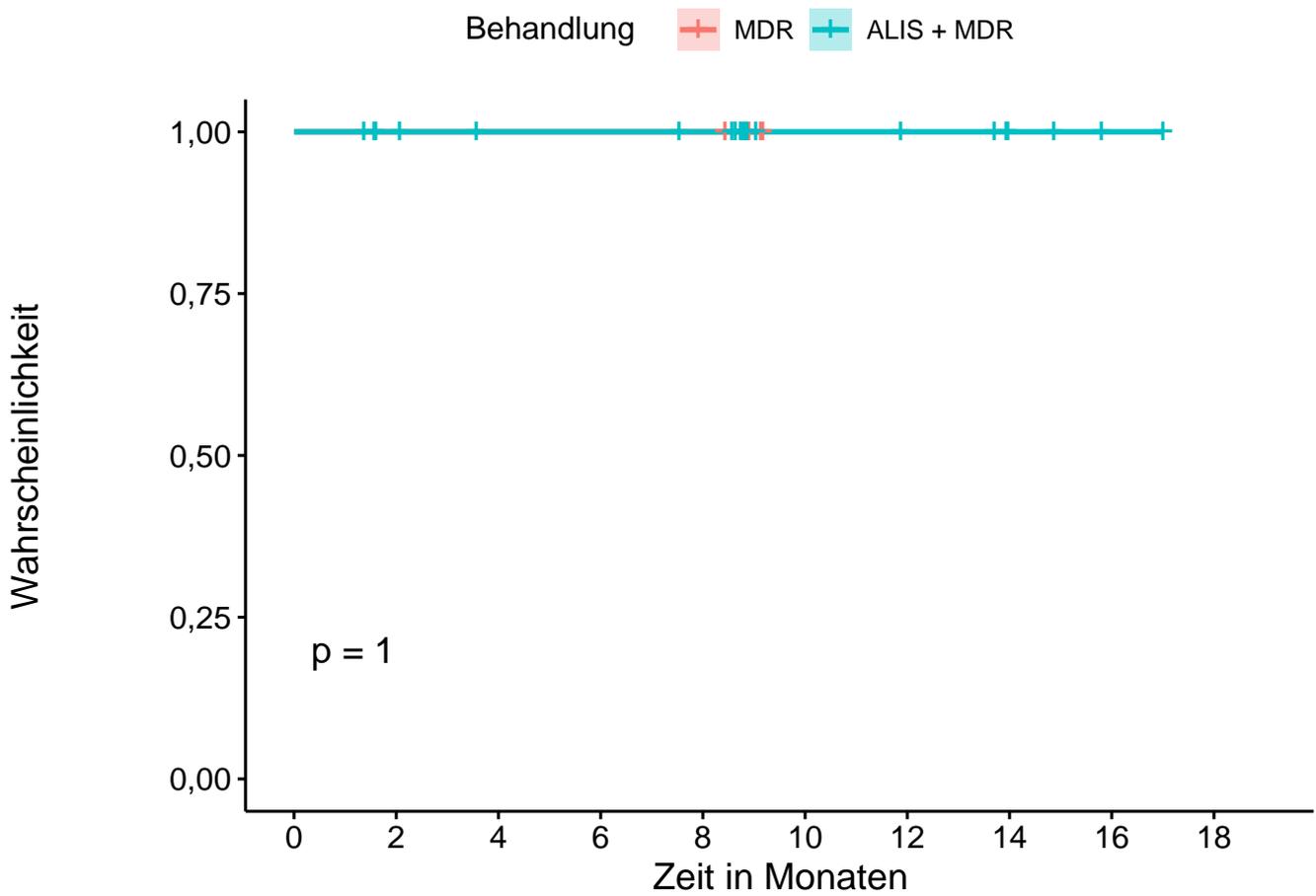


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	41	35	31	25	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_Japan



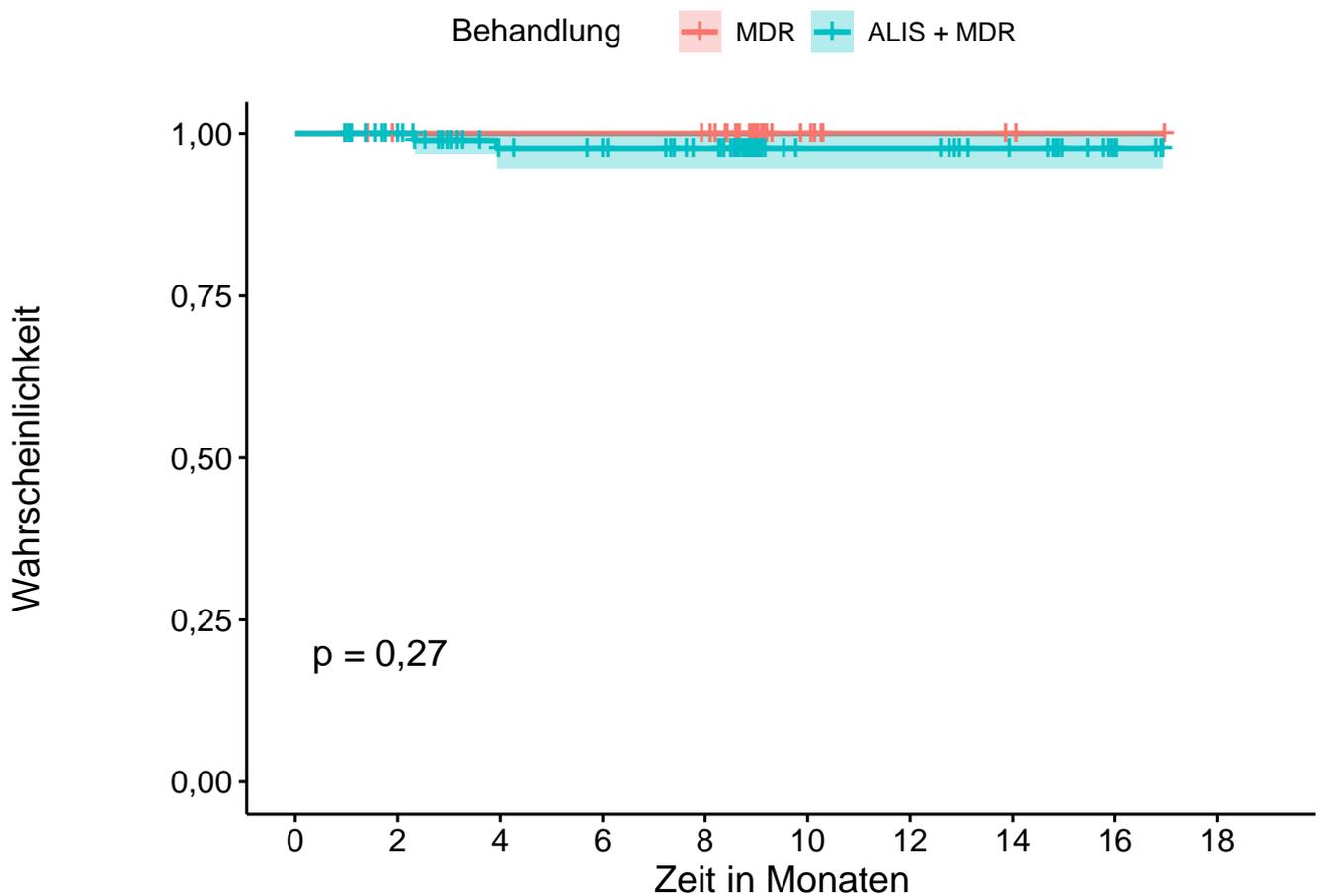
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_North America

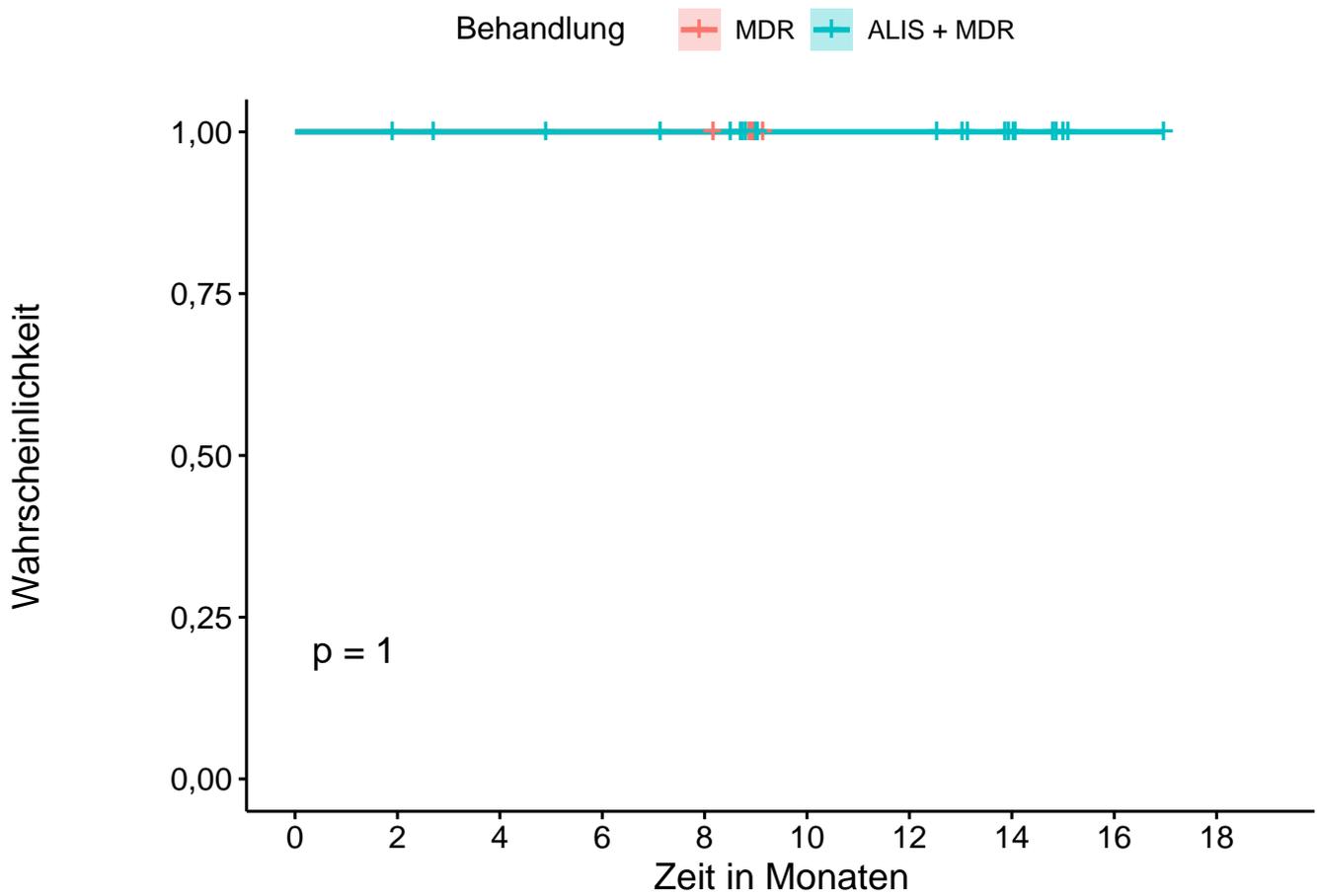


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	80	78	71	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_Oceana

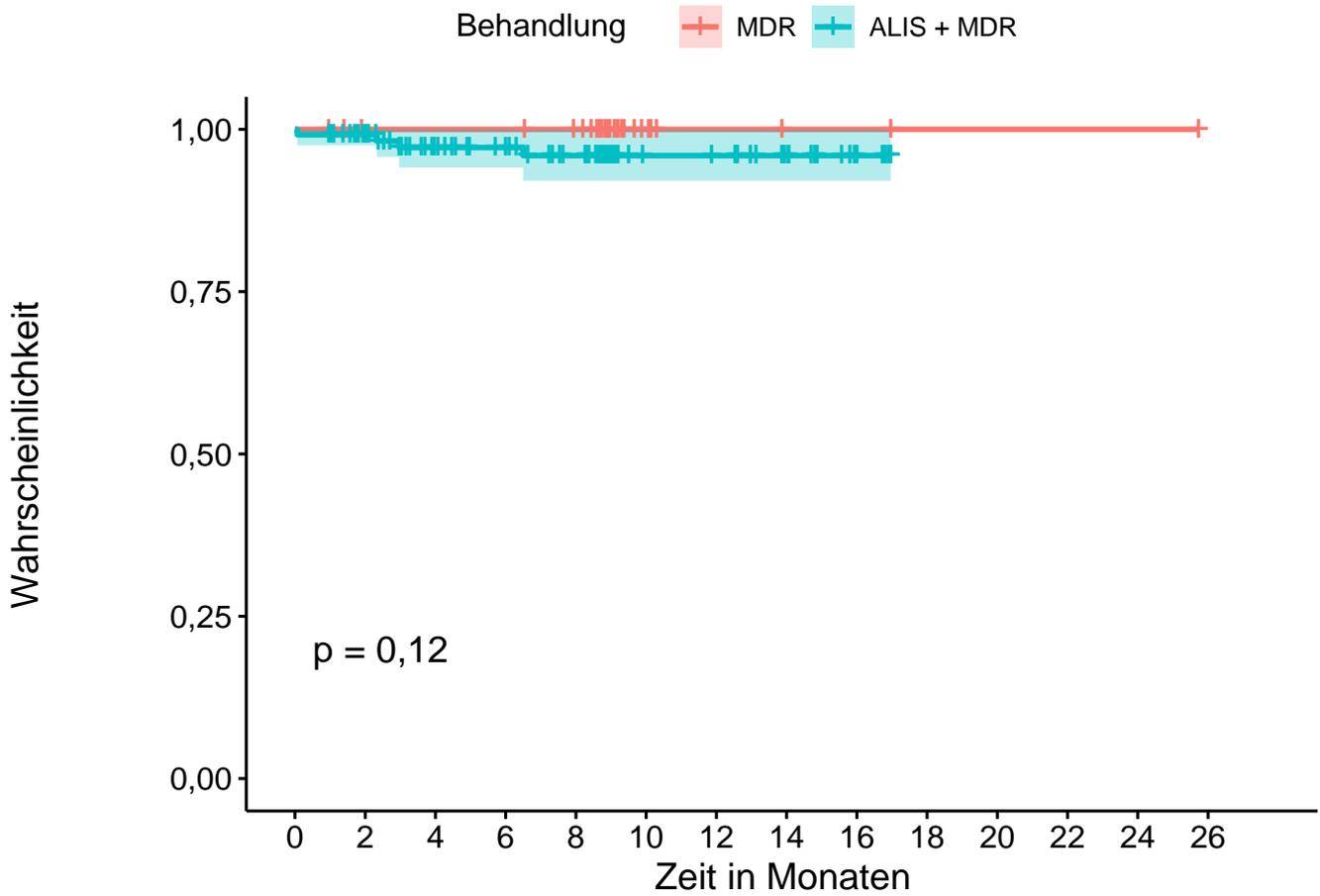


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_ABV

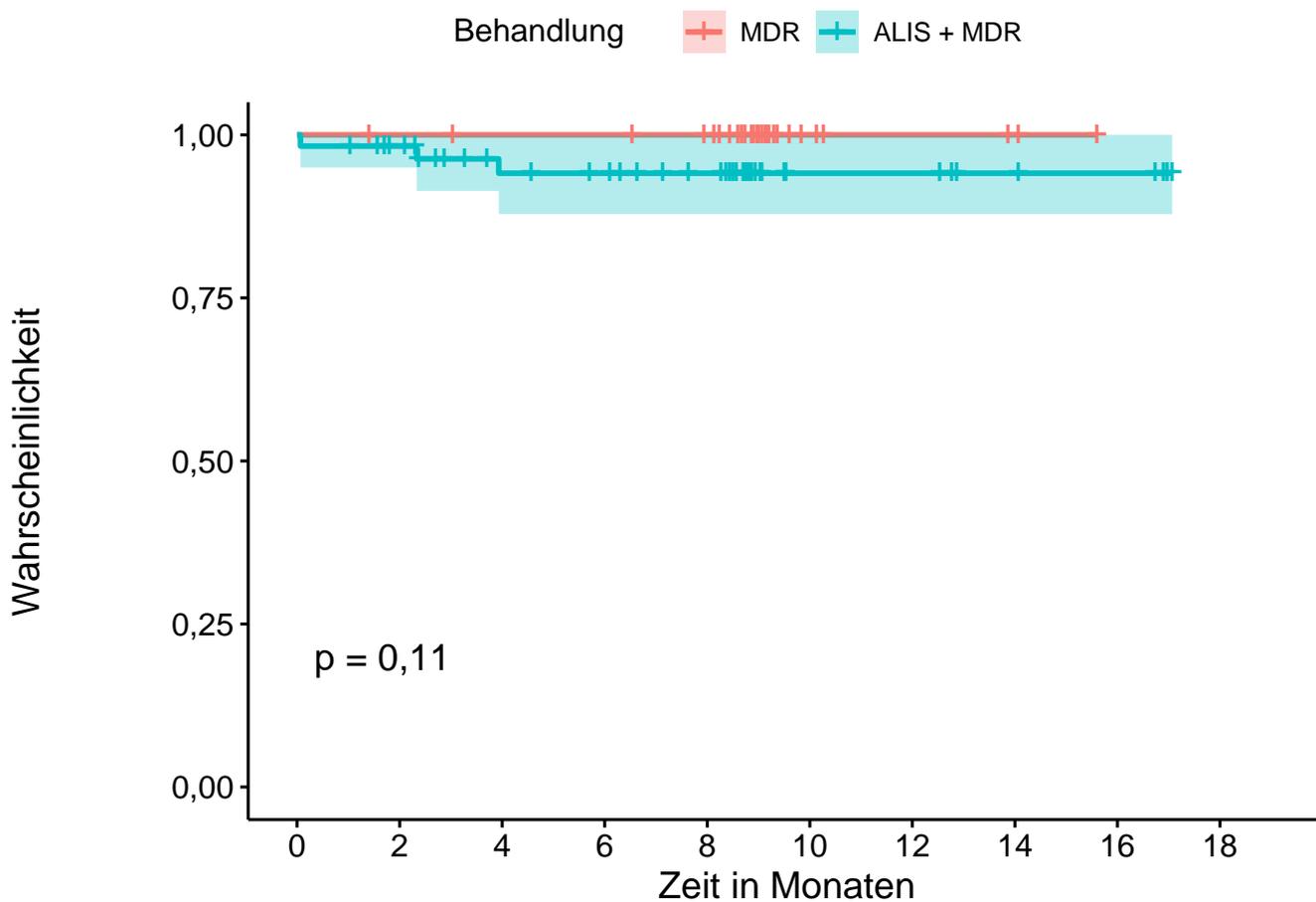


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	107	89	82	72	24	23	17	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_M

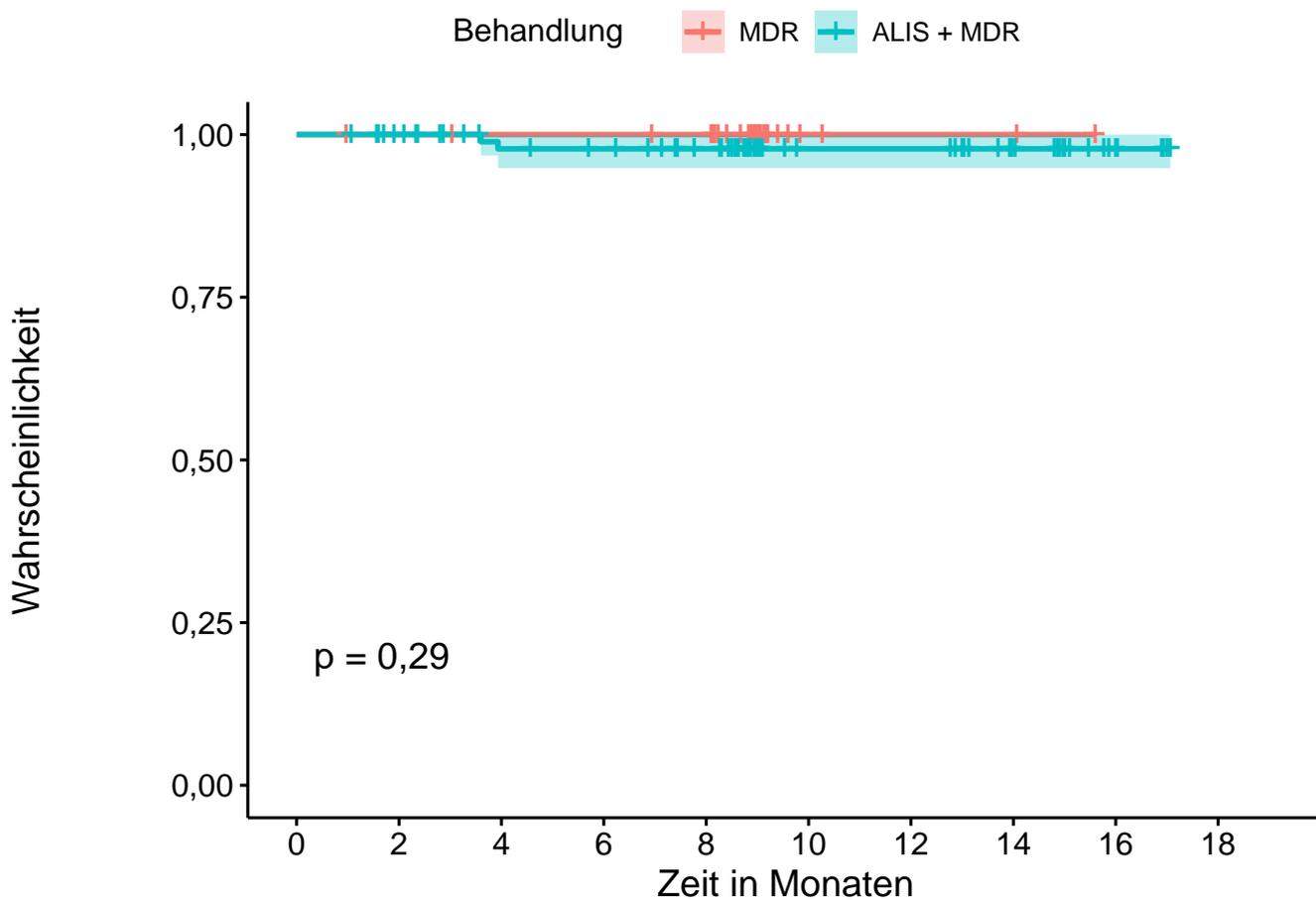


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	52	43	41	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_BLW

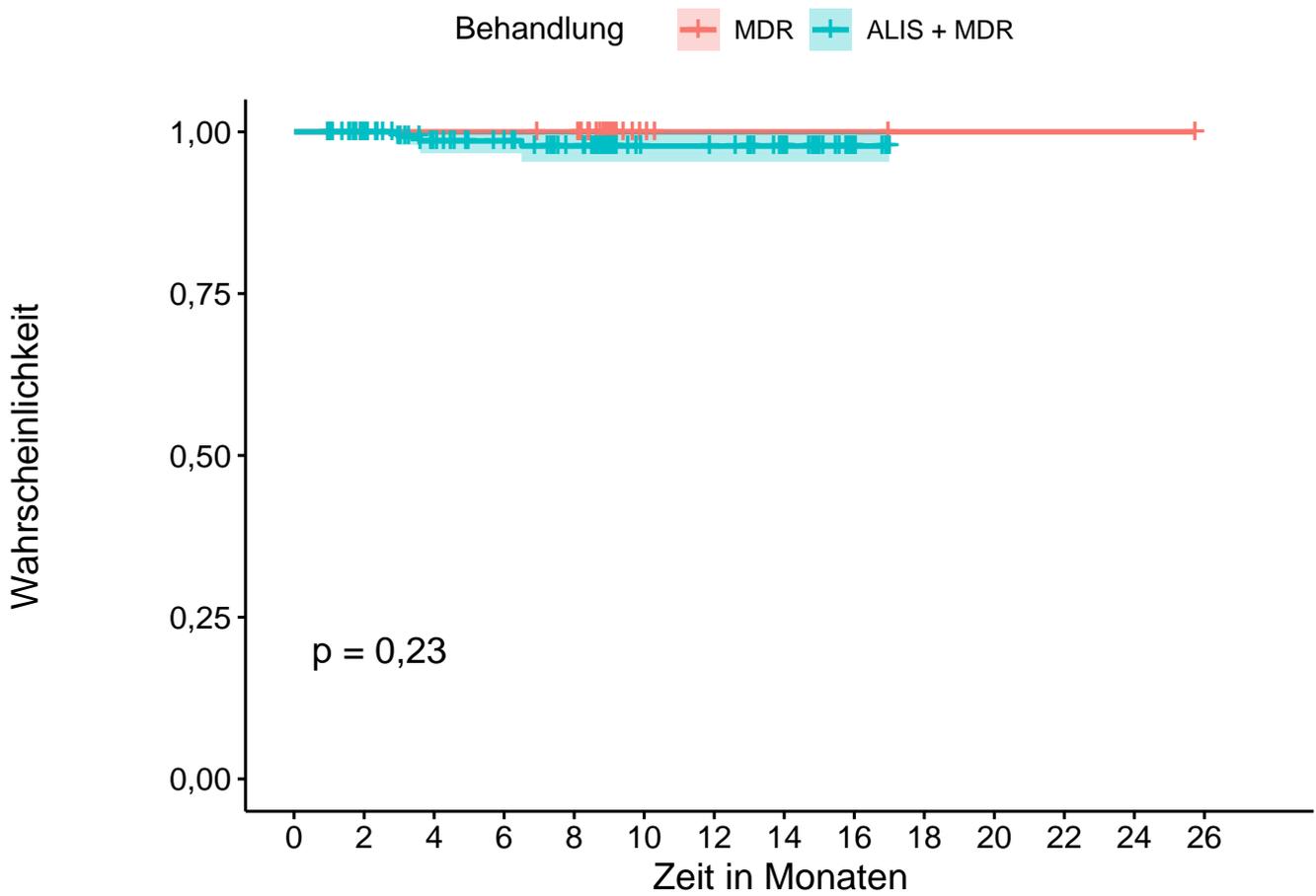


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	89	87	80	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_BRONCHOSPASM\_F



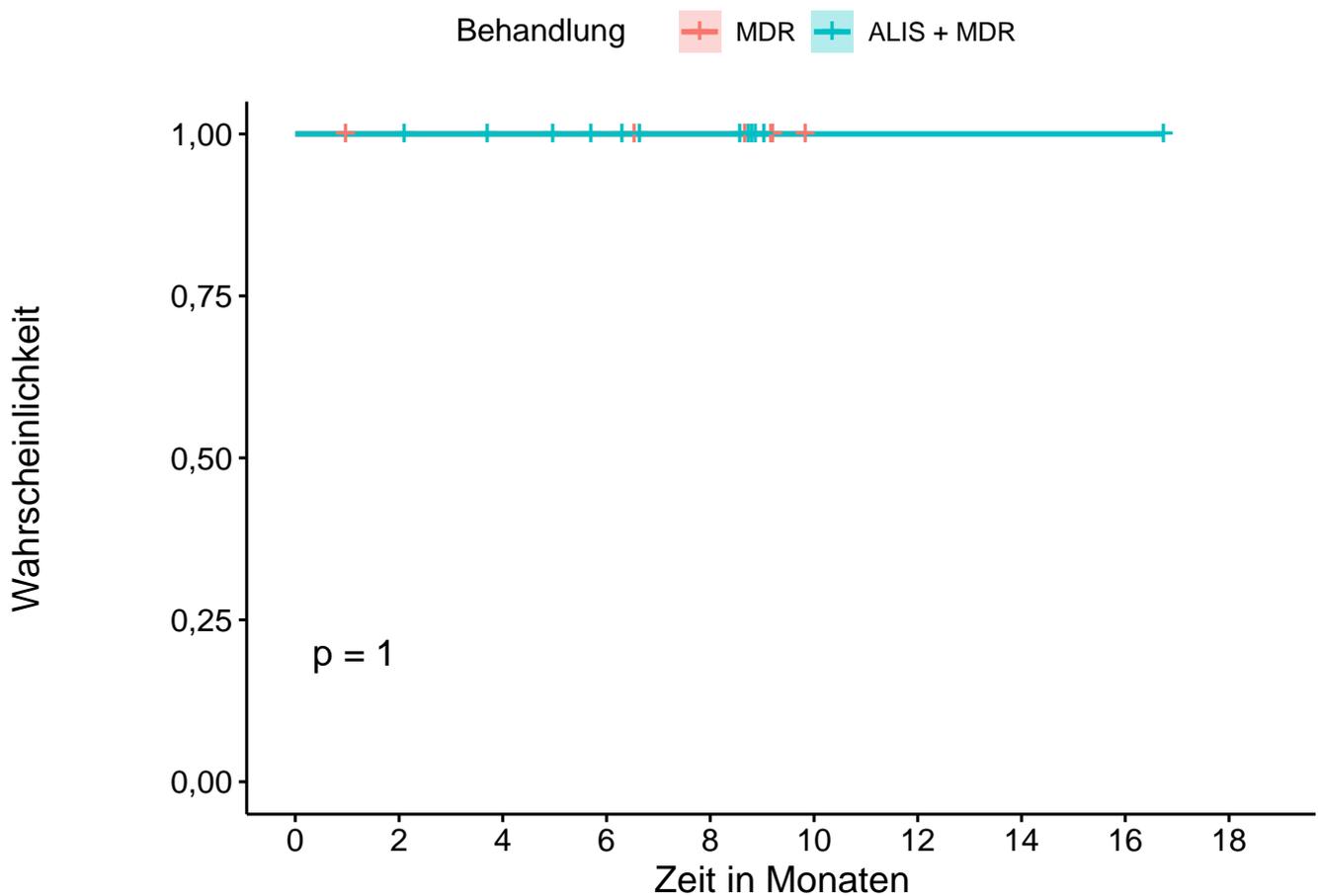
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	135	128	117	44	43	30	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_Asia (excluding Japan)



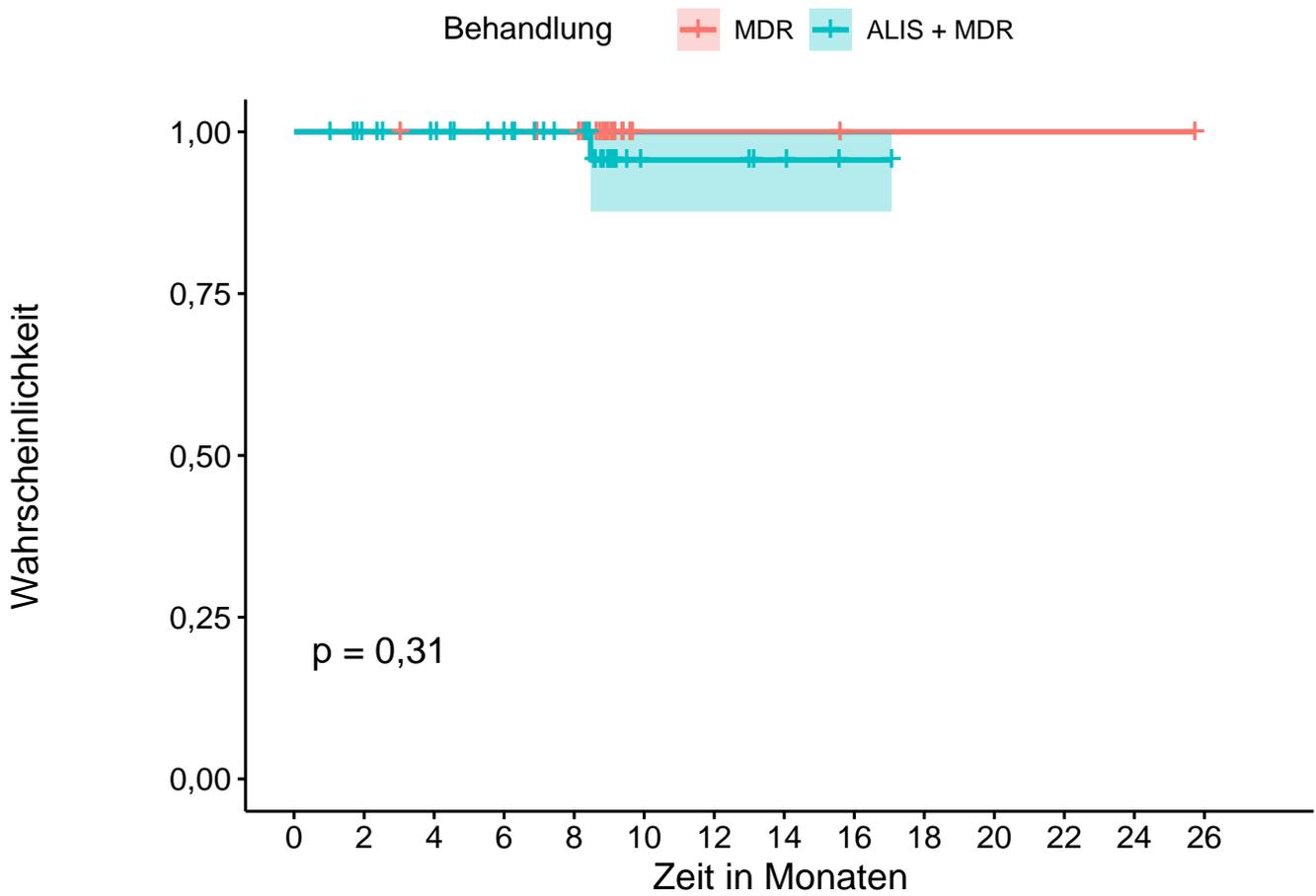
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_Europe

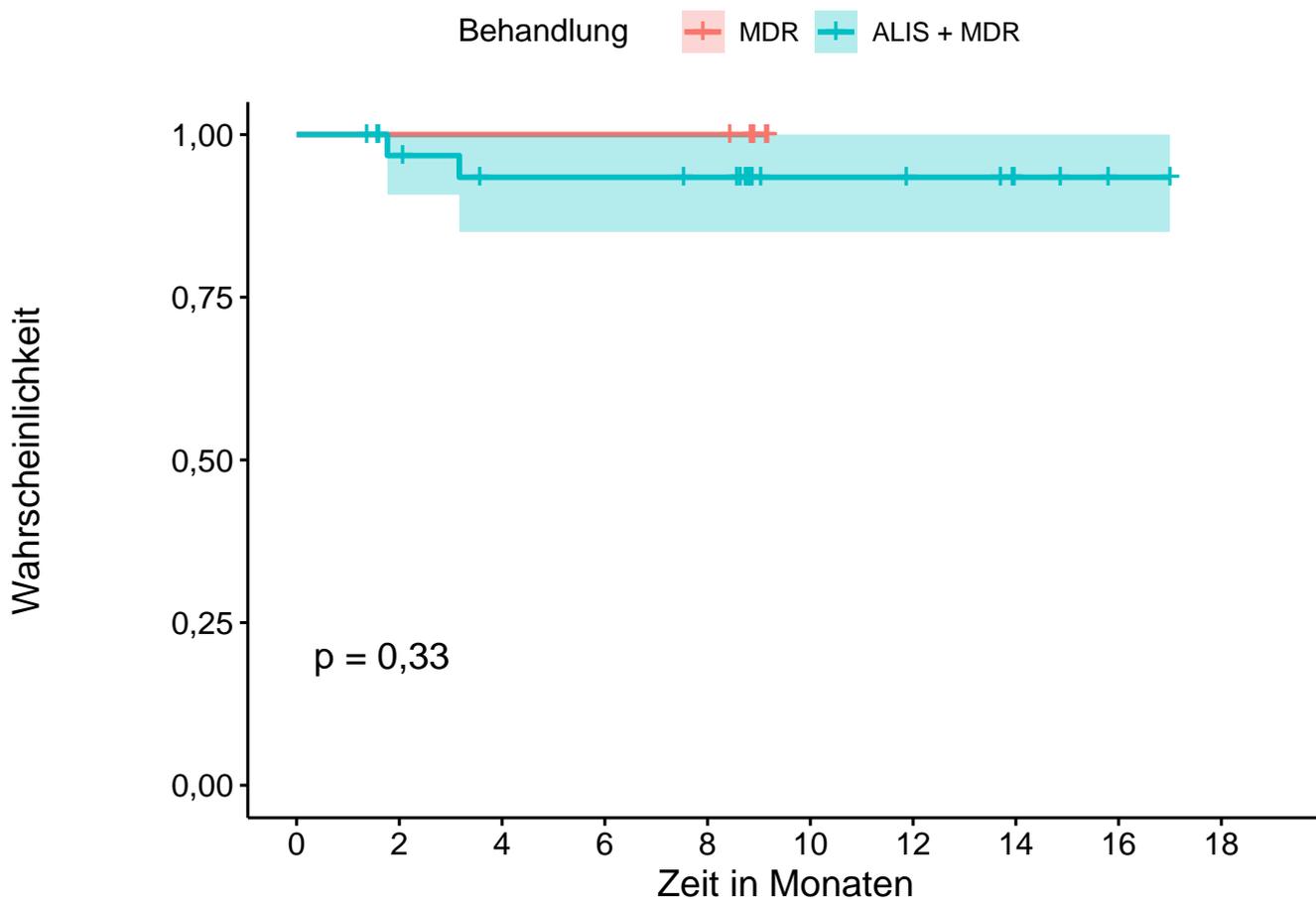


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_Japan

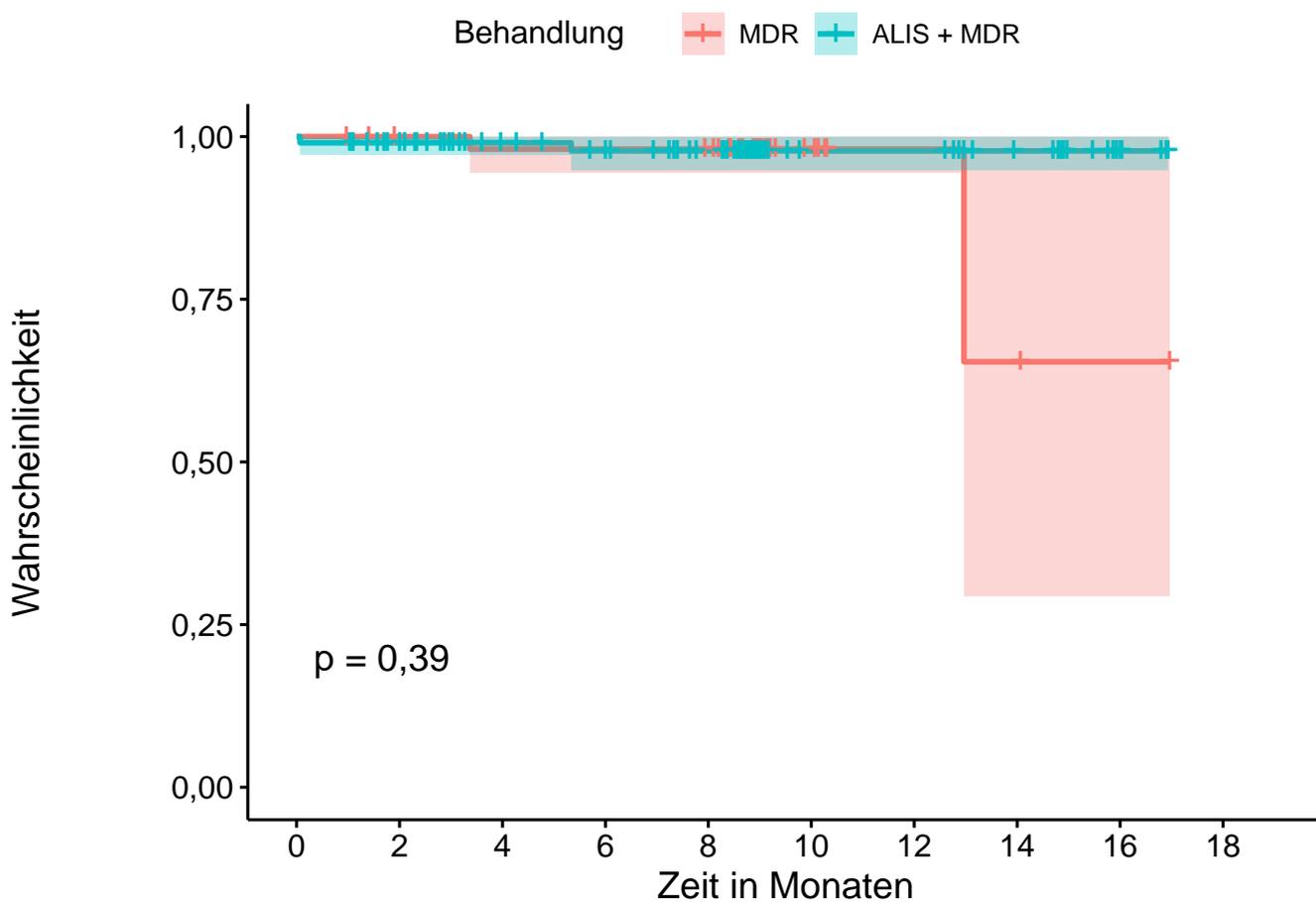


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	27	27	26	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_North America

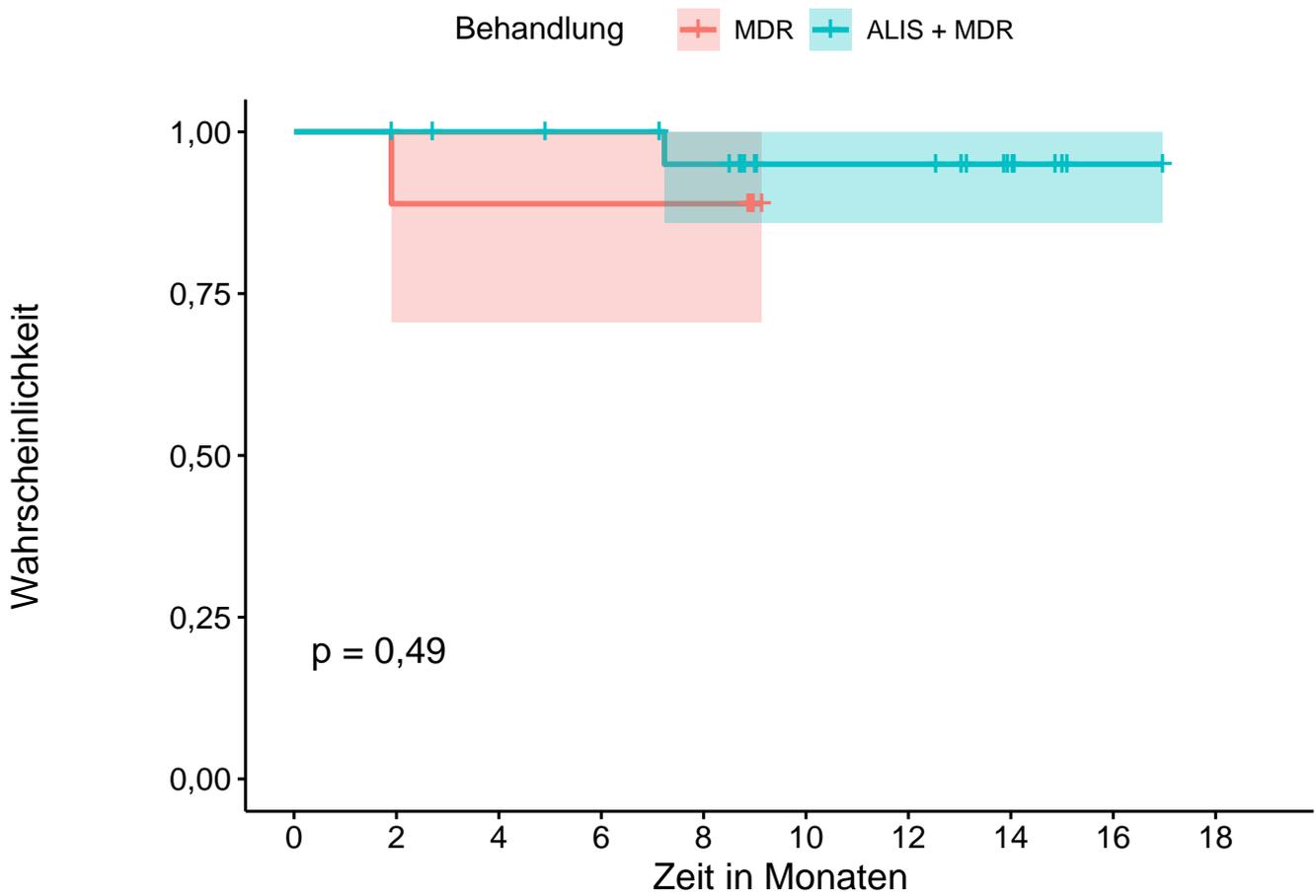


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	51	51	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	78	70	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_Oceana

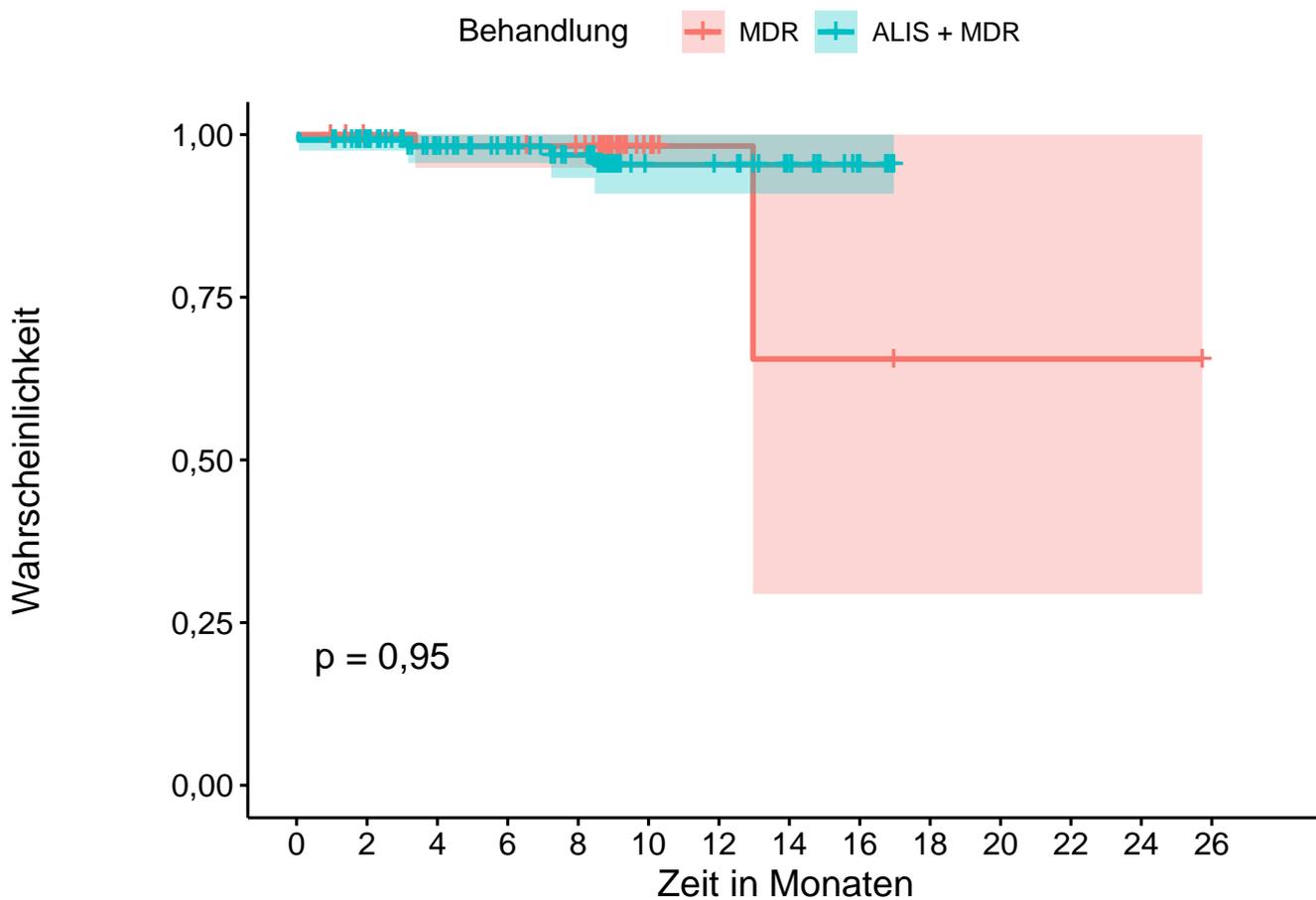


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	19	12	12	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_ABV

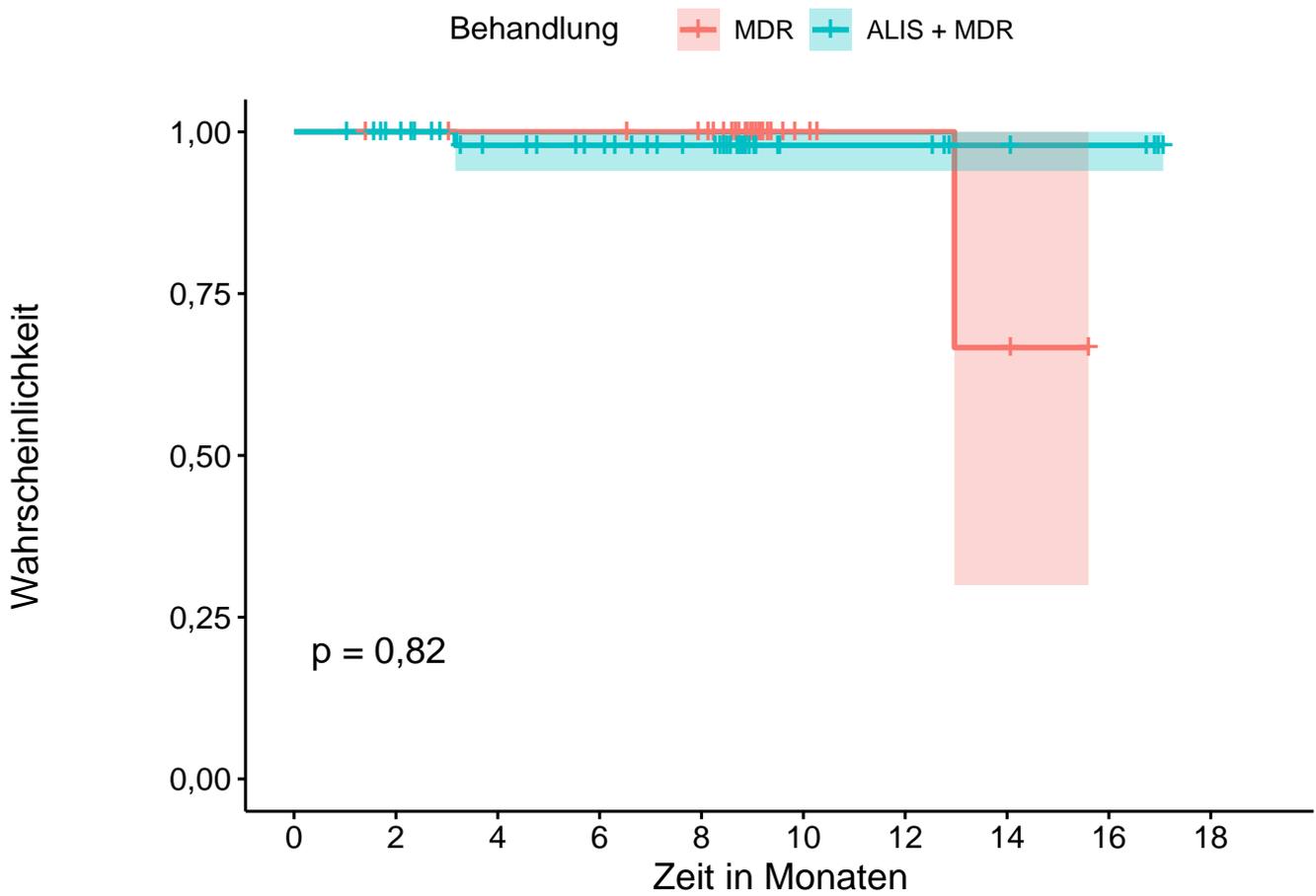


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	56	56	54	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	91	83	71	23	22	16	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_M

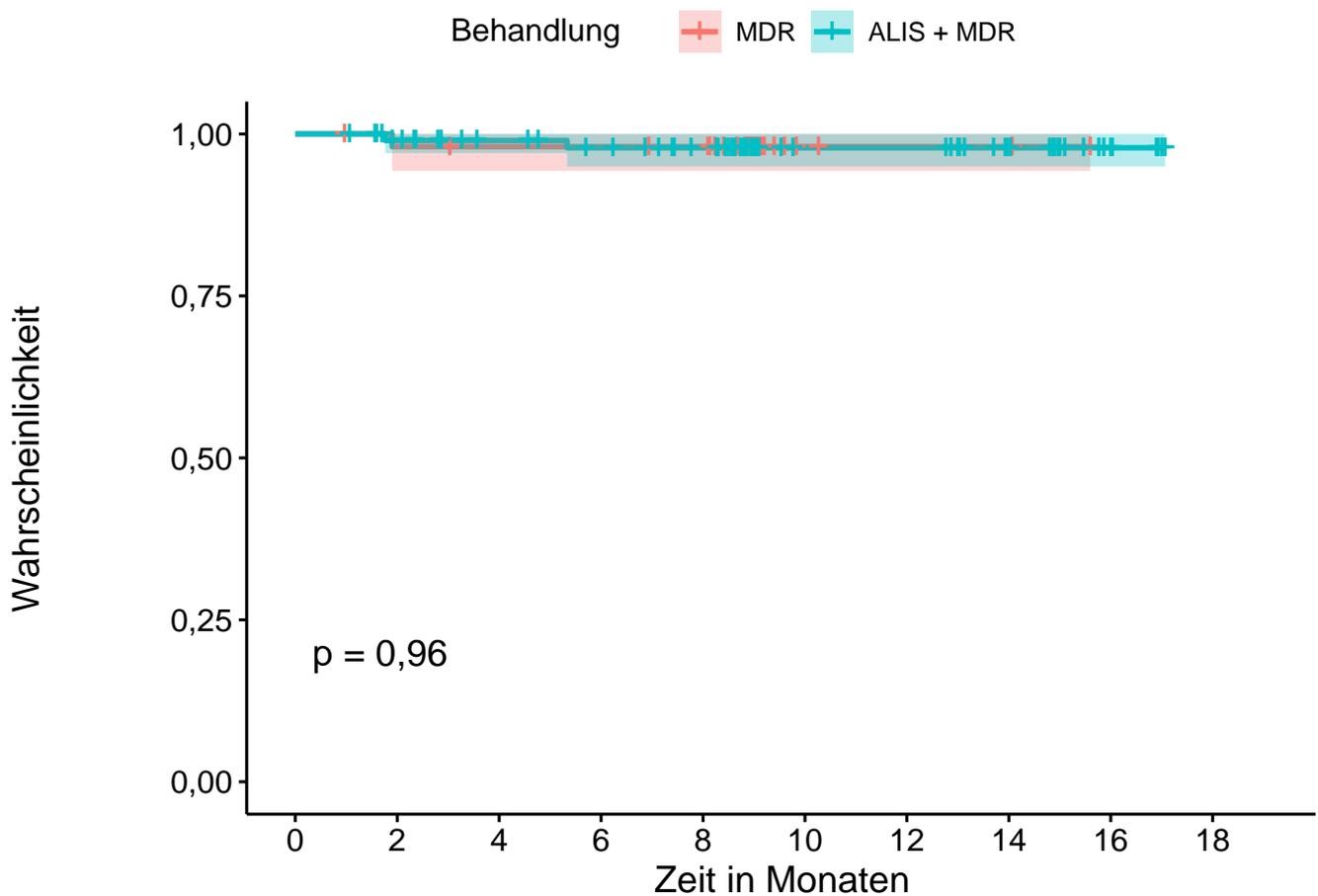


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	45	41	34	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_BLW



Behandlung

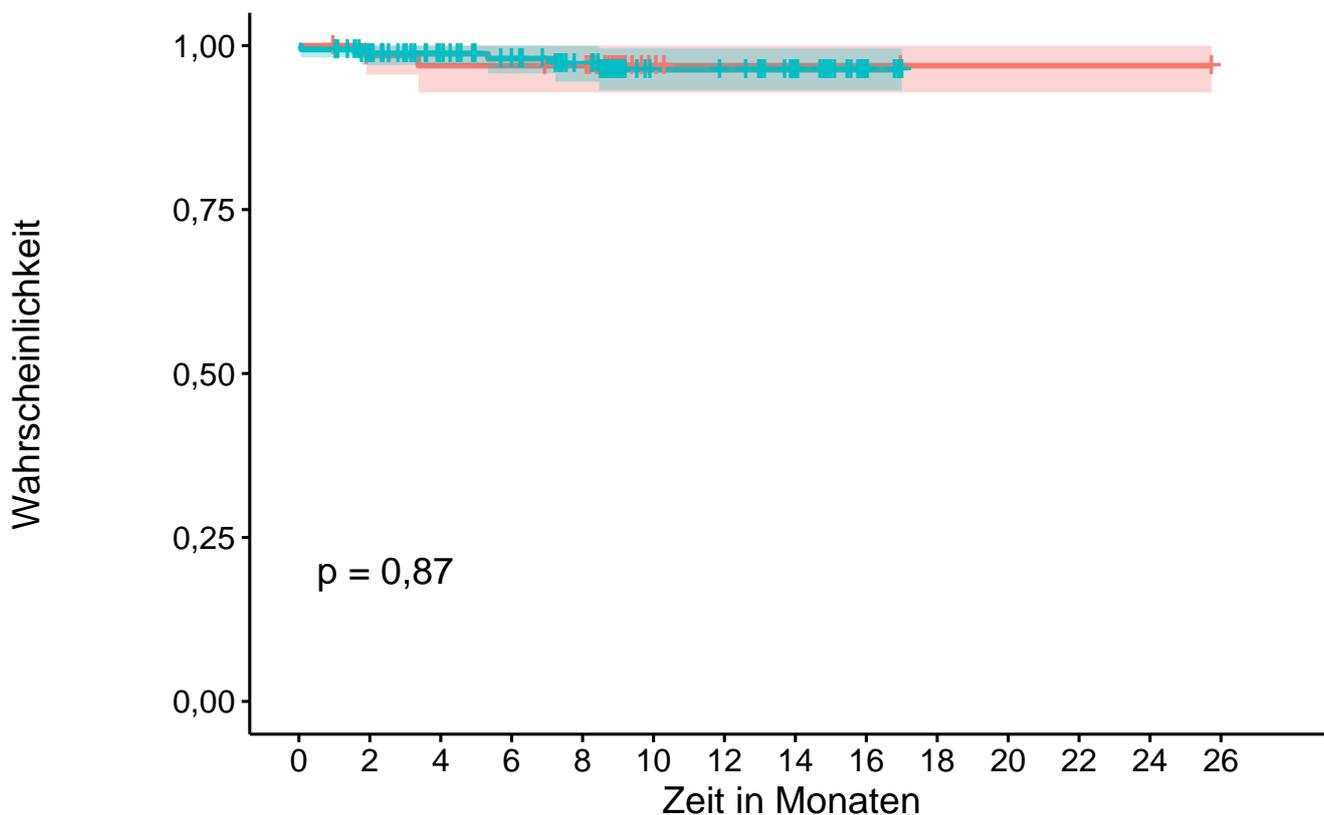
Patienten unter Risiko

MDR	52	50	49	49	48	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	97	90	86	79	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_HAEMOPTYSIS\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

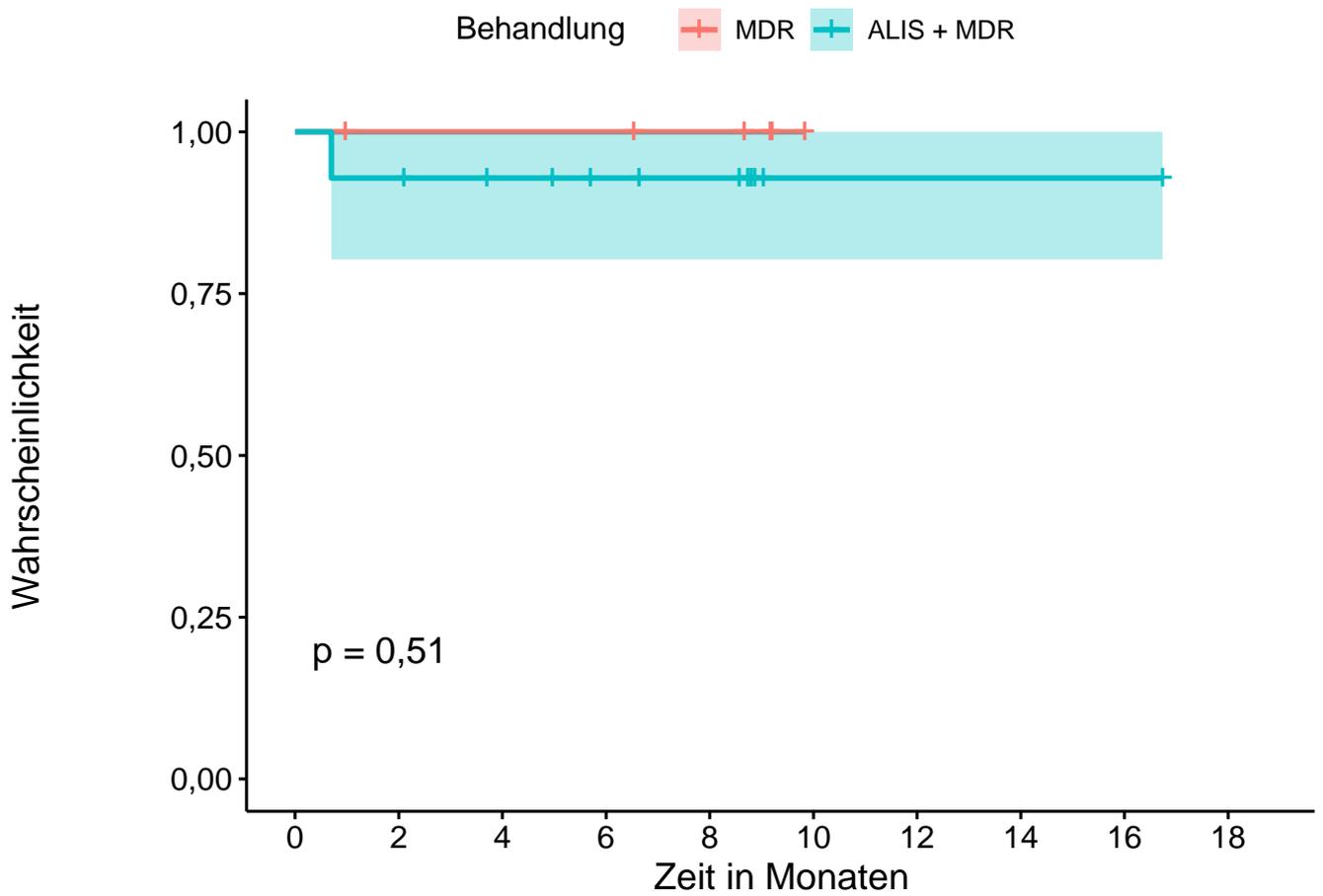


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	64	63	63	62	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	136	128	116	43	42	29	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Asia (excluding Jap



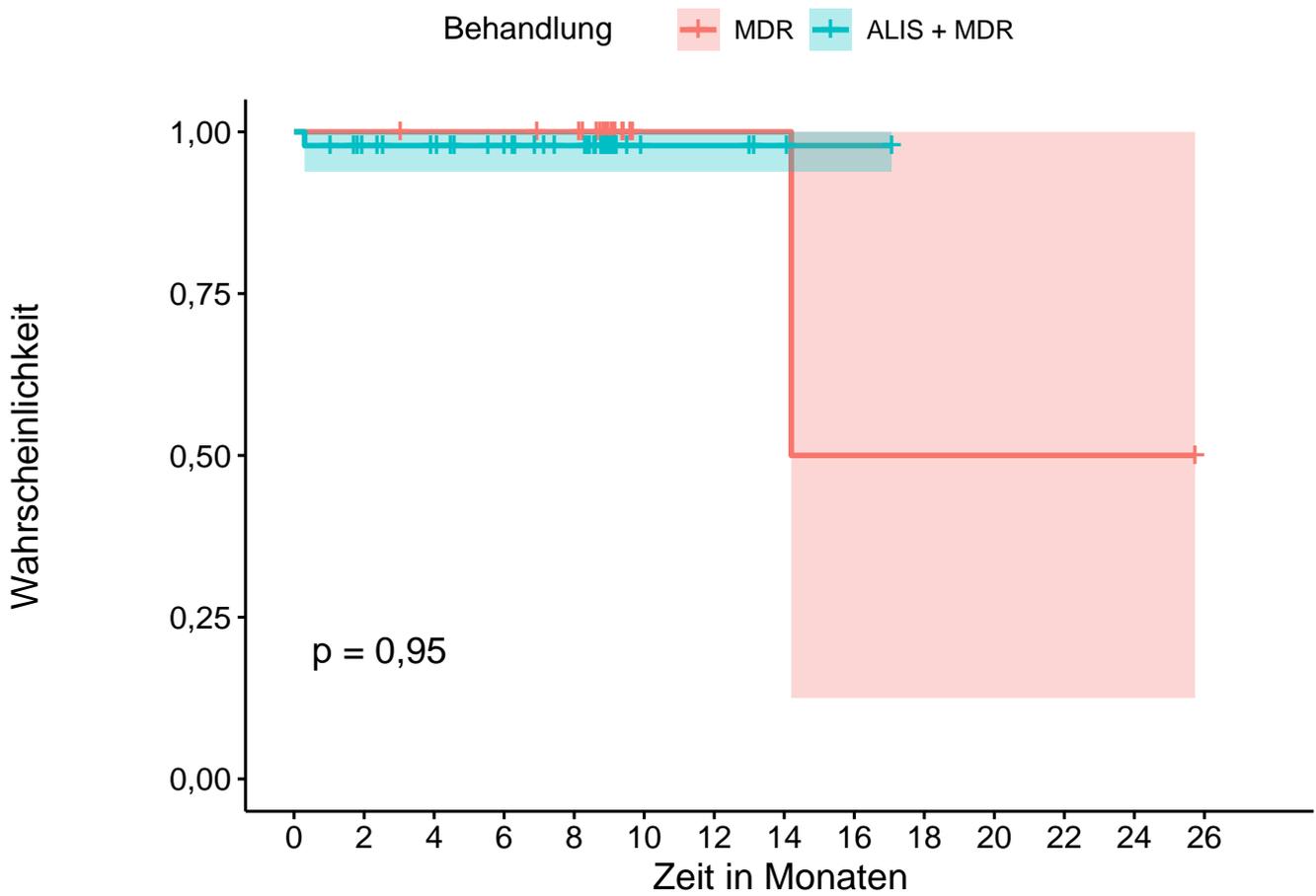
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Europe

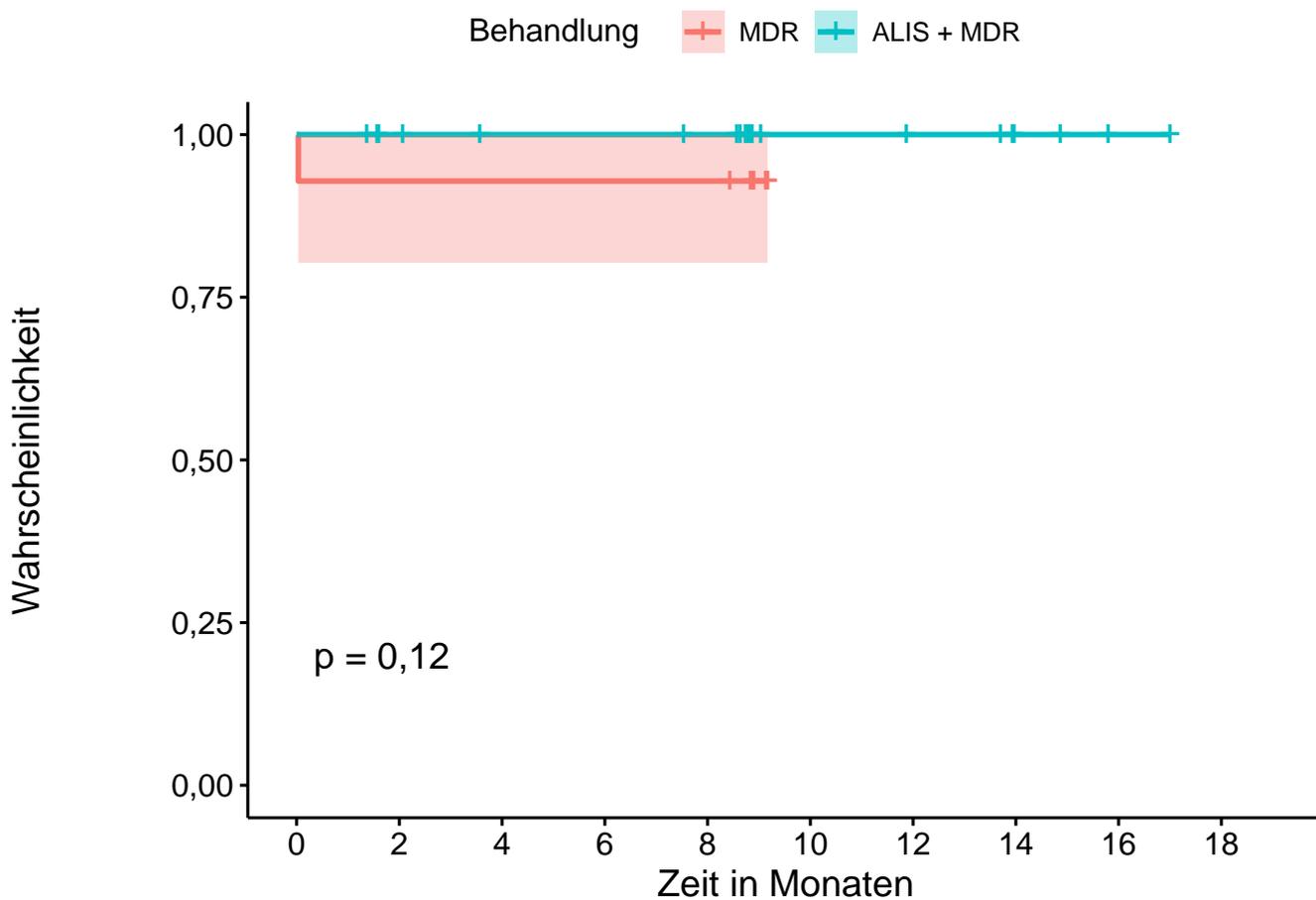


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	41	37	32	26	4	4	2	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Japan



Behandlung

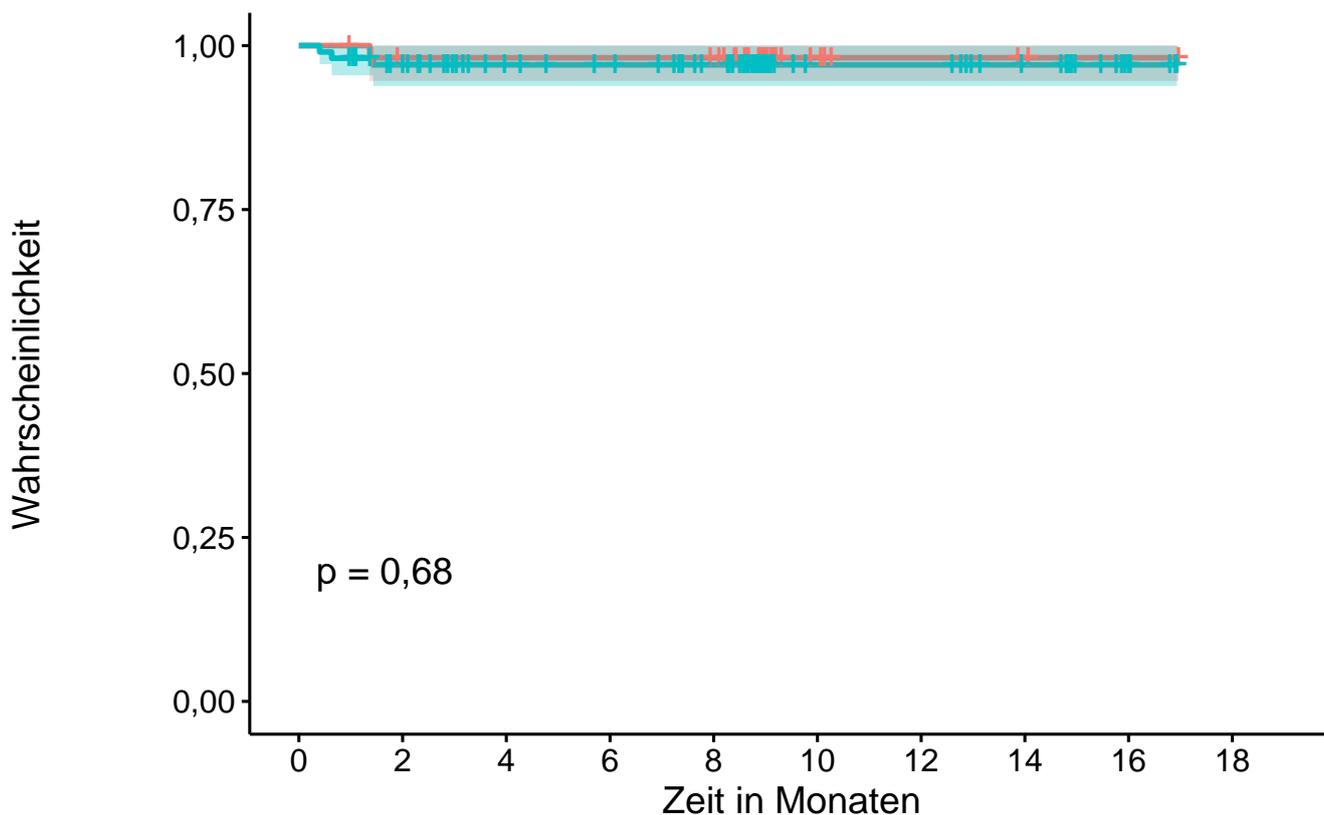
Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_North America

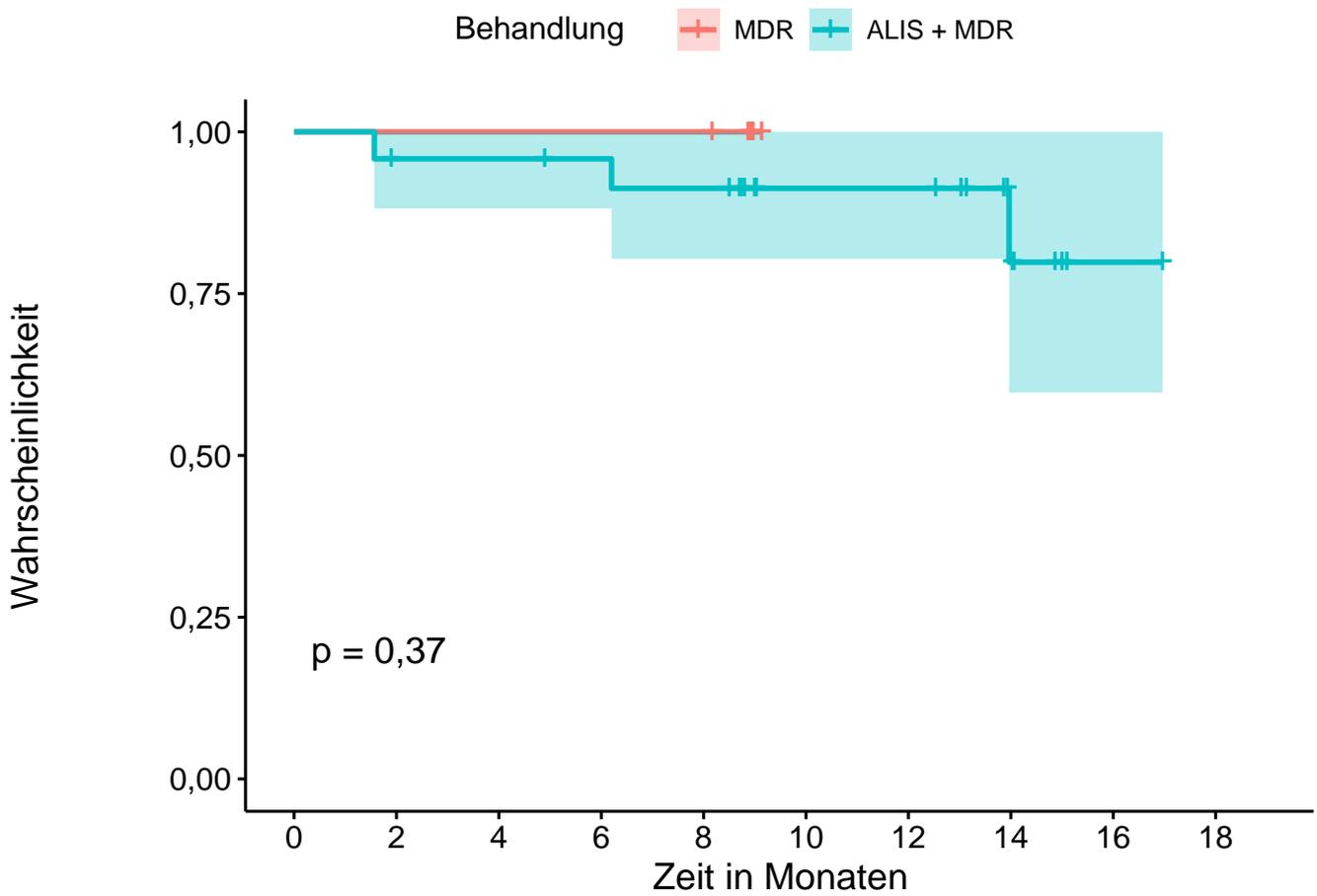
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



#### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	51	51	51	50	6	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	94	81	78	71	26	26	20	7	0

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Oceana



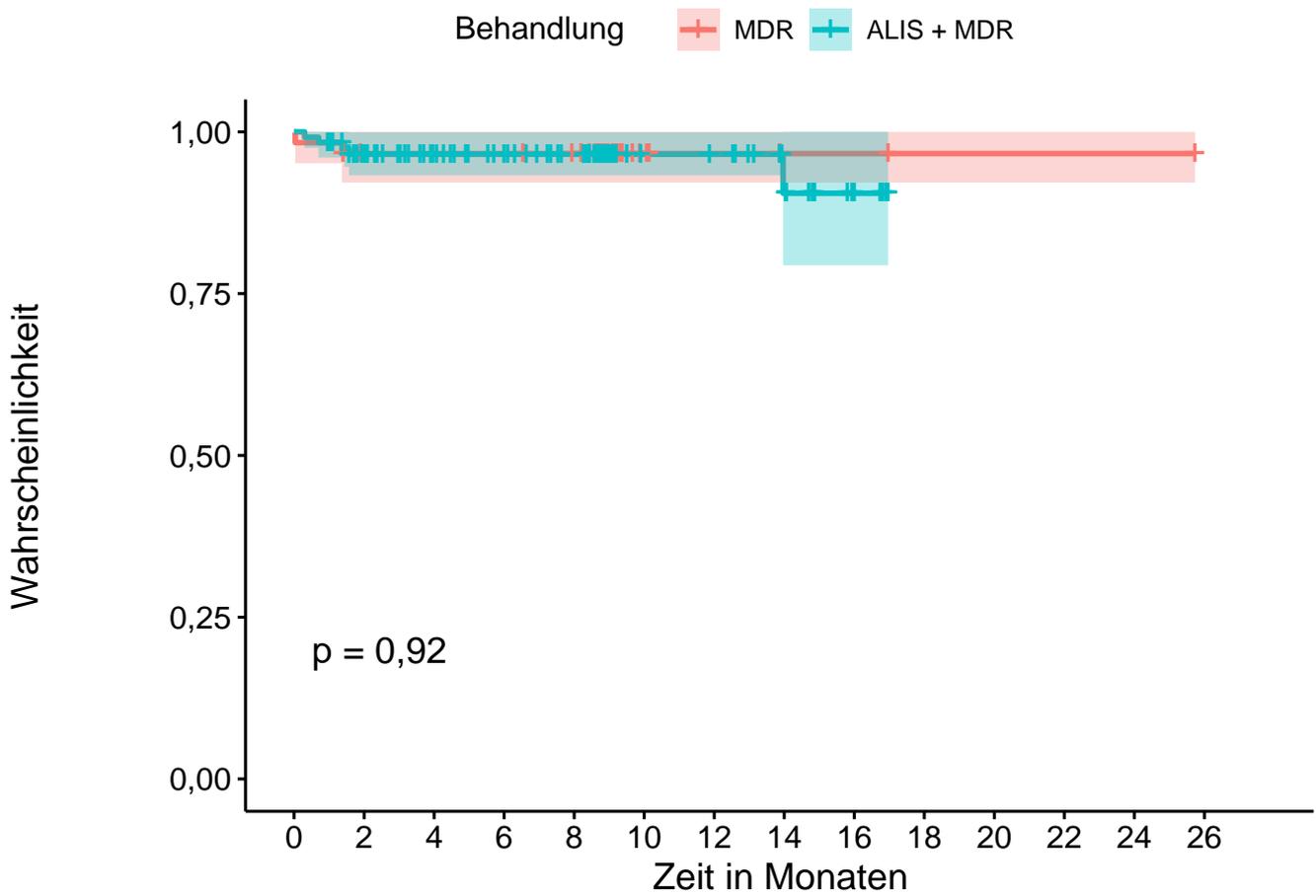
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	22	21	20	13	13	7	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_ABV

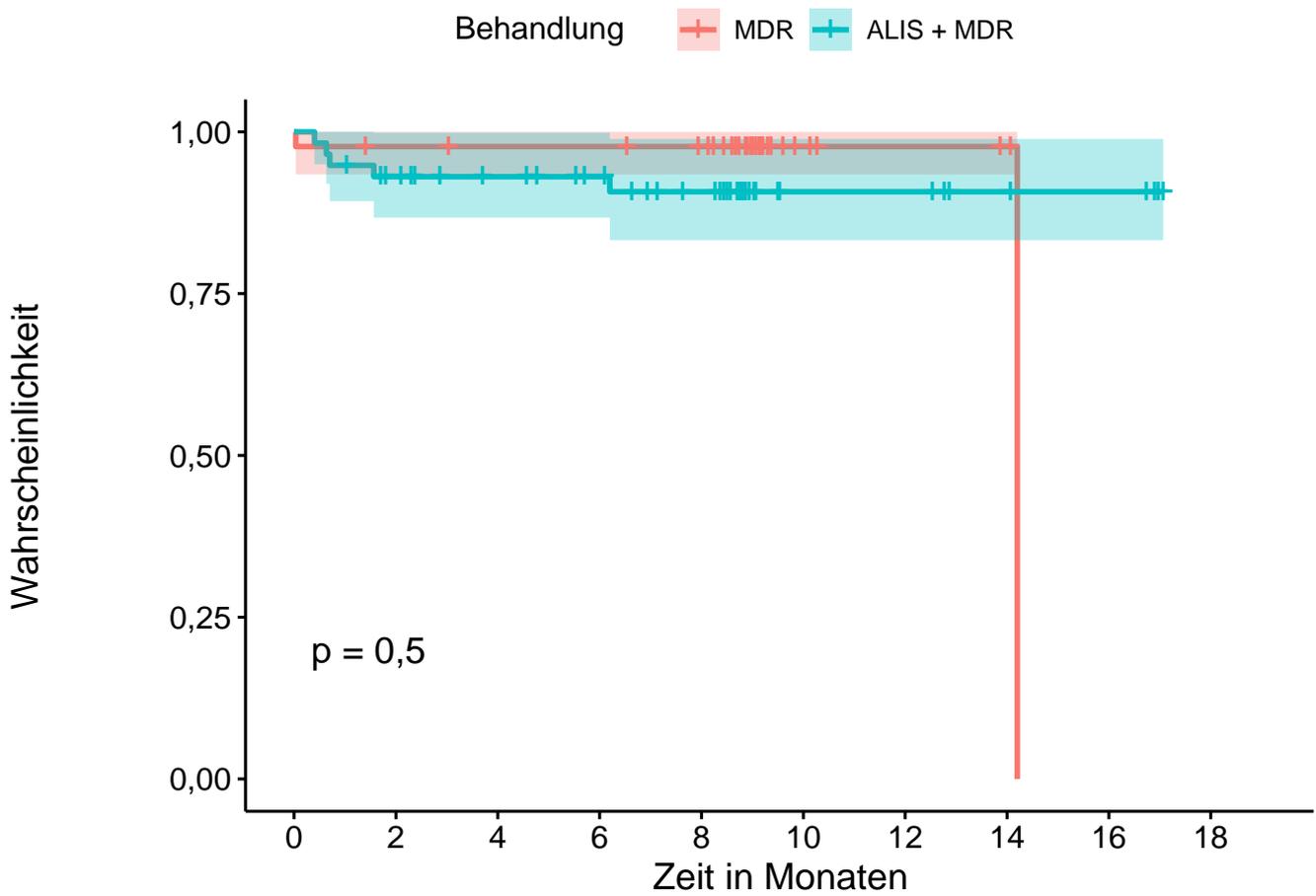


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	55	55	53	5	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	104	89	81	72	23	22	15	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_M

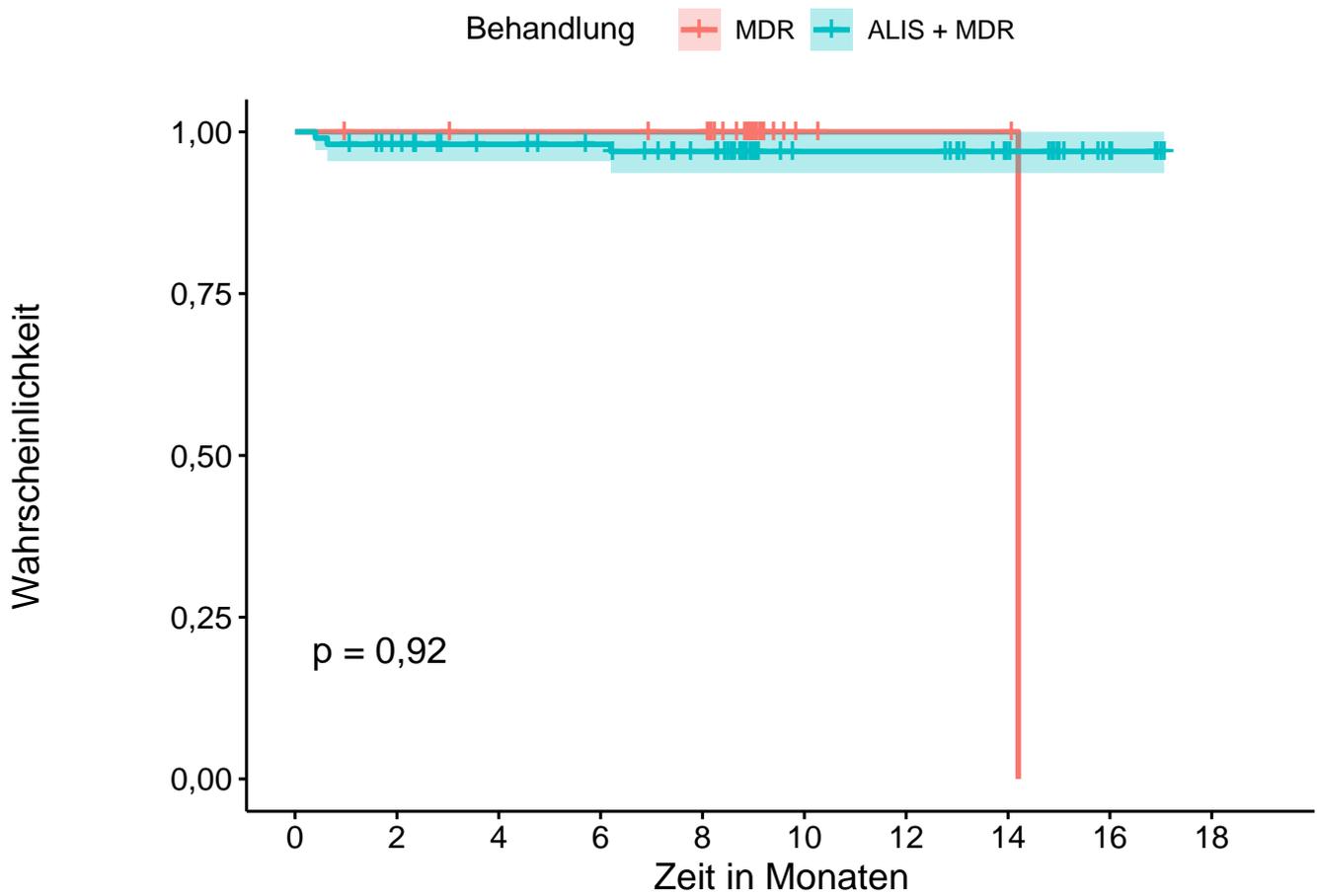


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	42	41	41	39	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	50	45	41	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_BLW

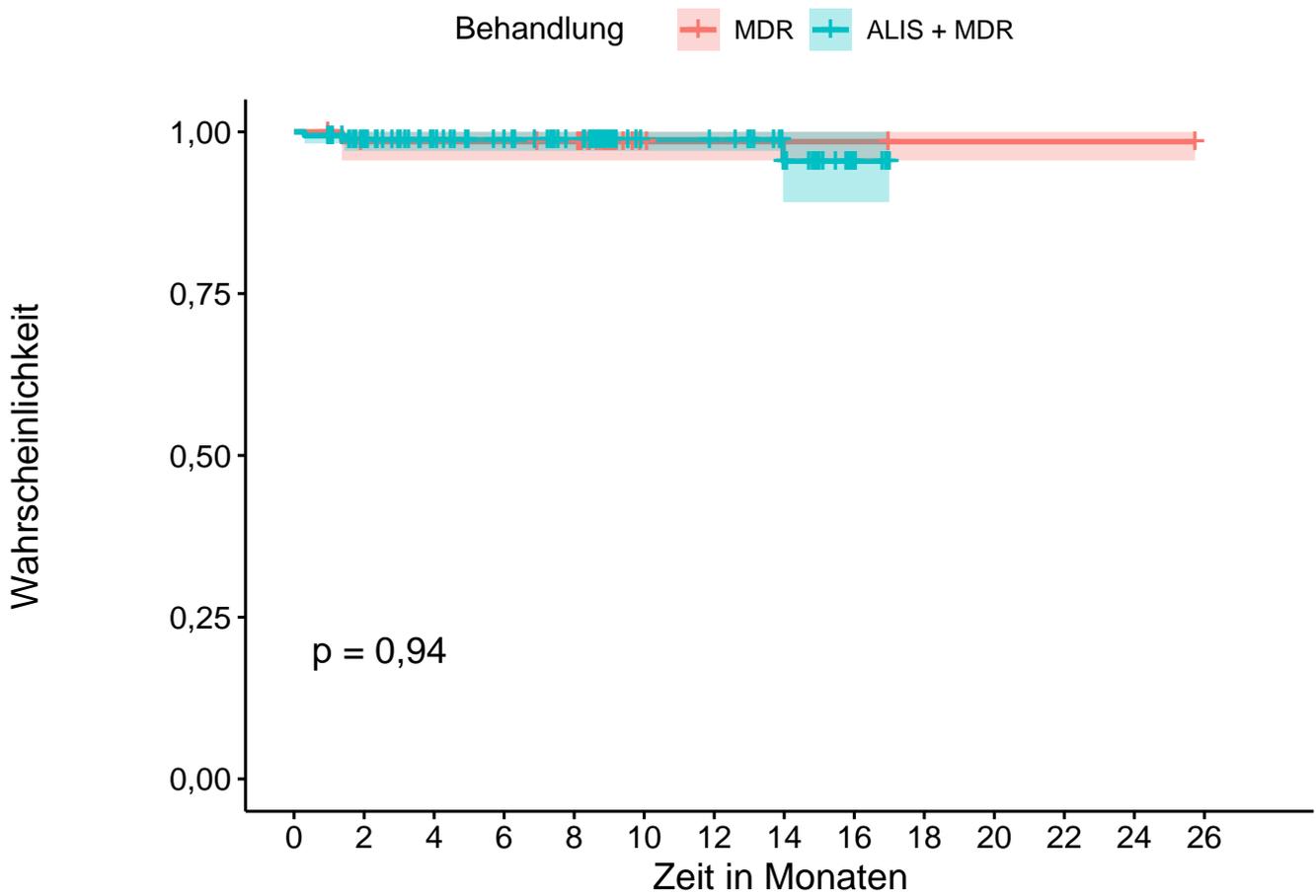


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	97	91	88	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_F



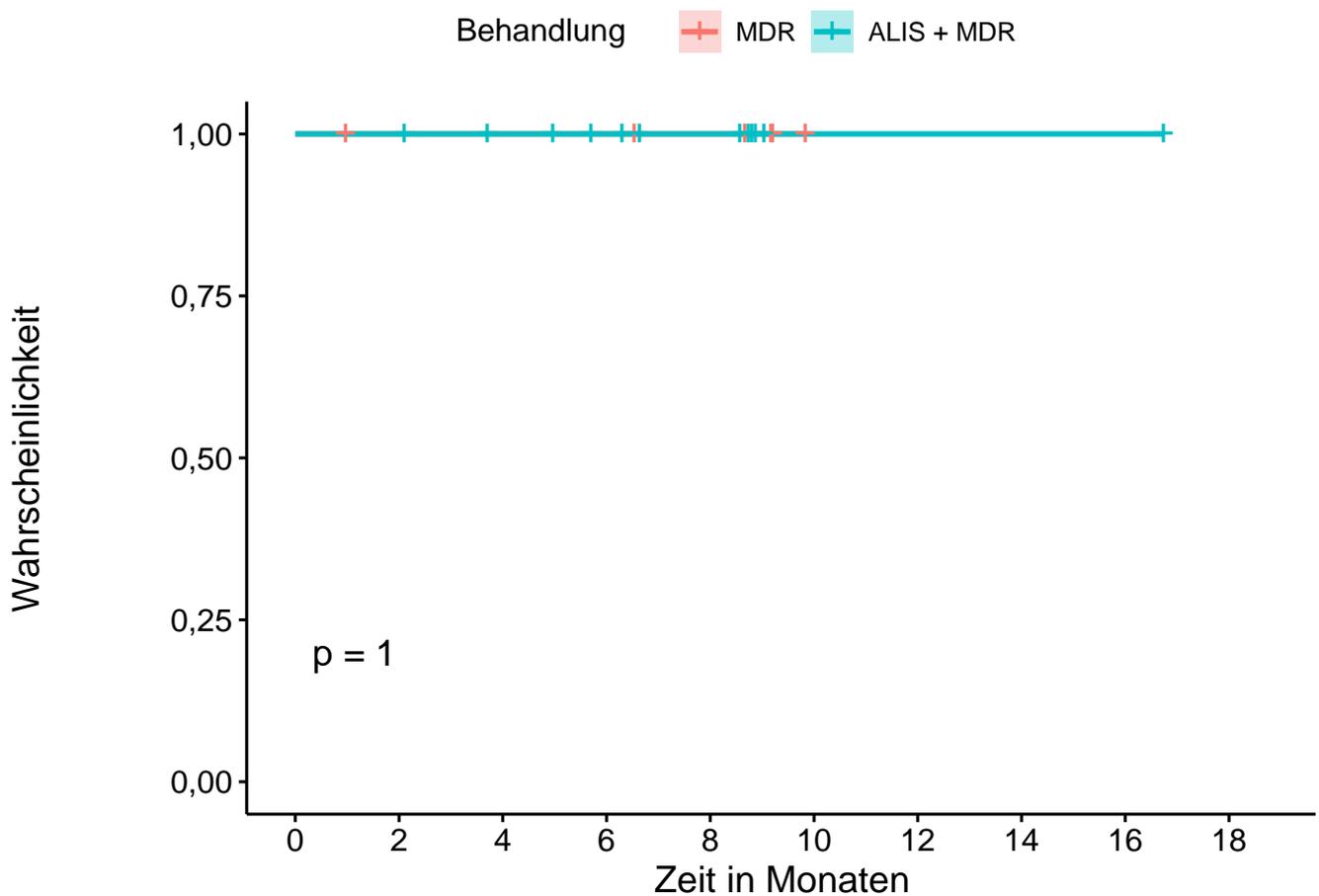
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	64	64	64	63	3	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	151	135	128	118	43	42	28	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_Asia (excluding Japan)



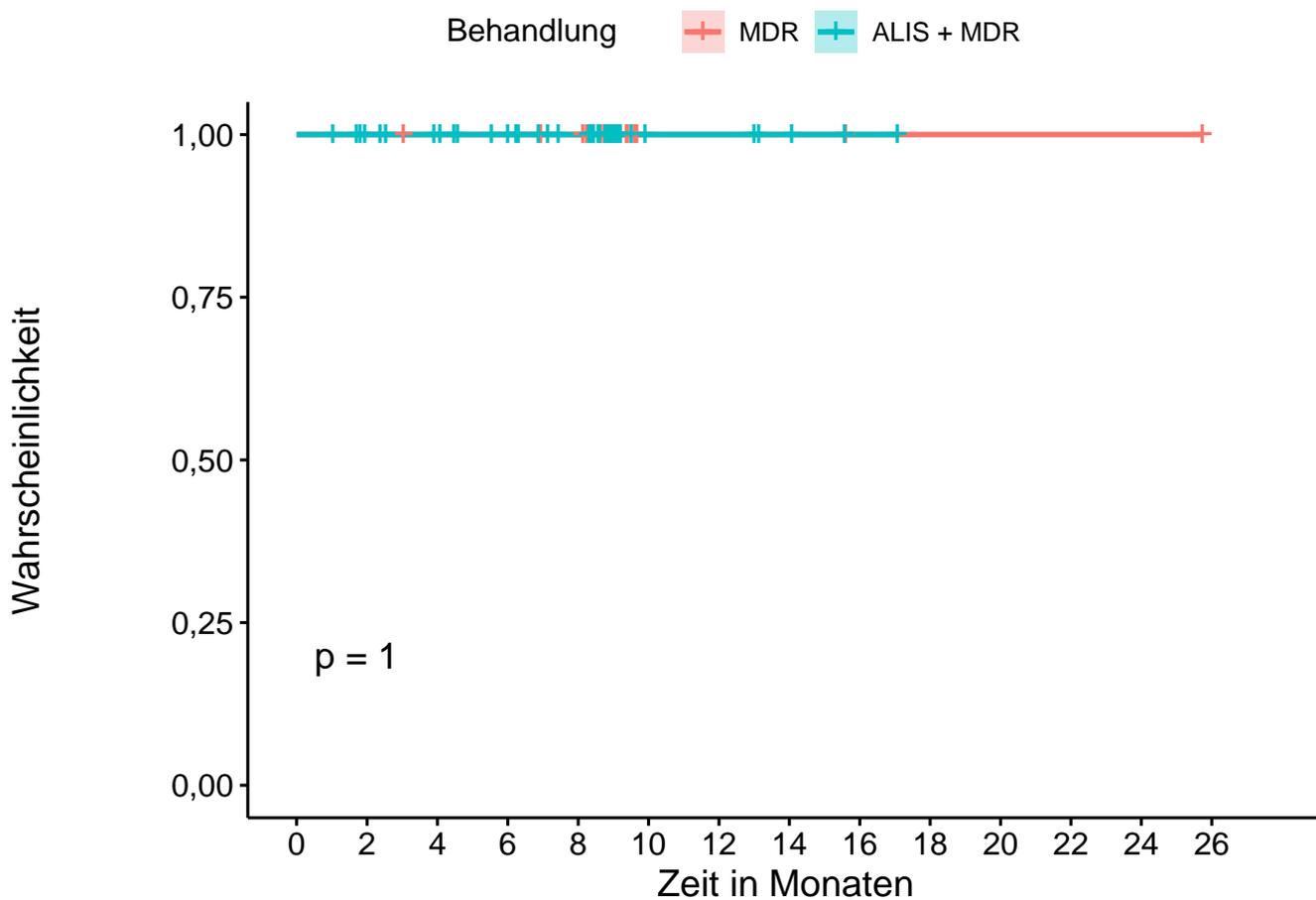
Behandlung

Patienten unter Risiko

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_Europe

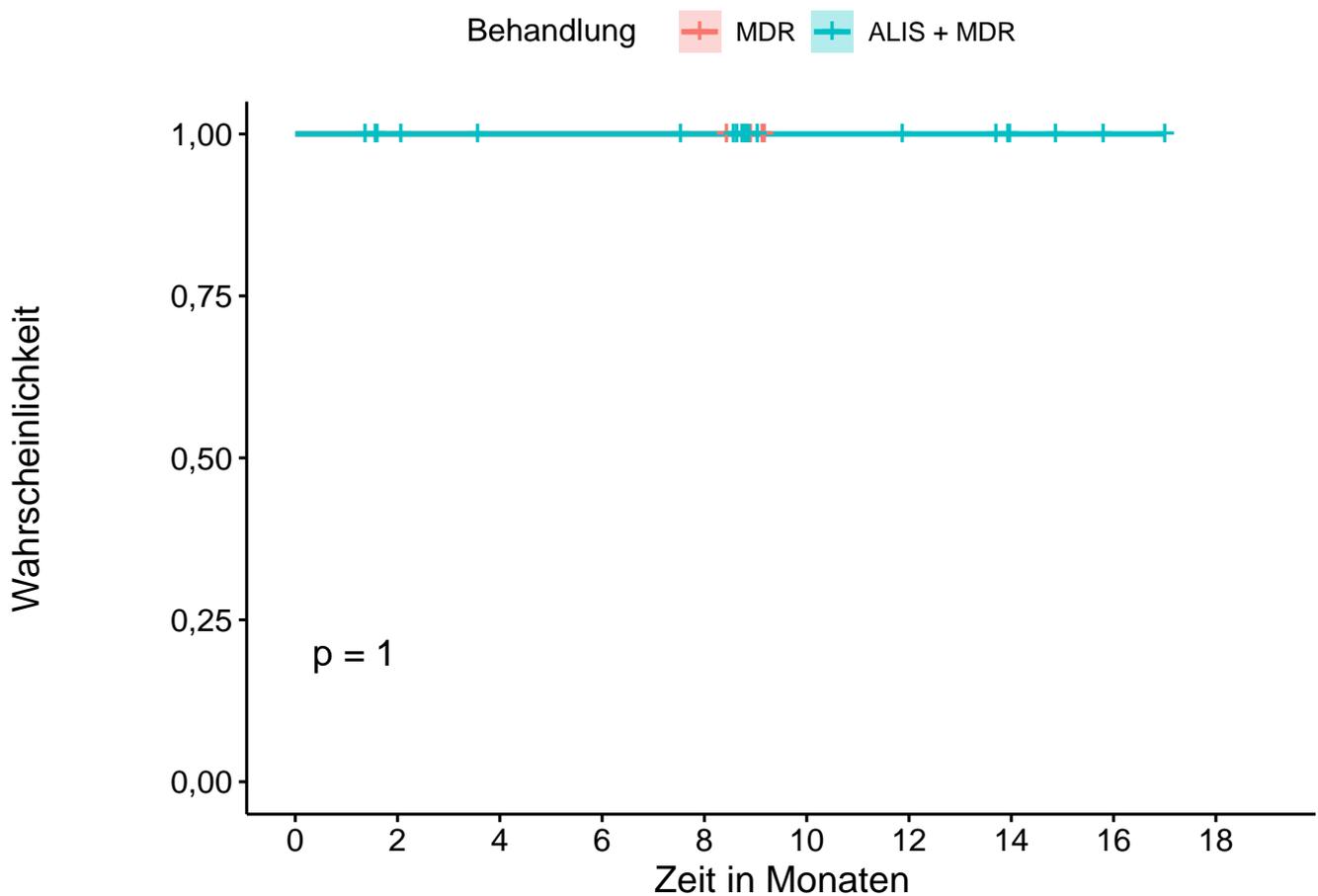


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_Japan



Behandlung

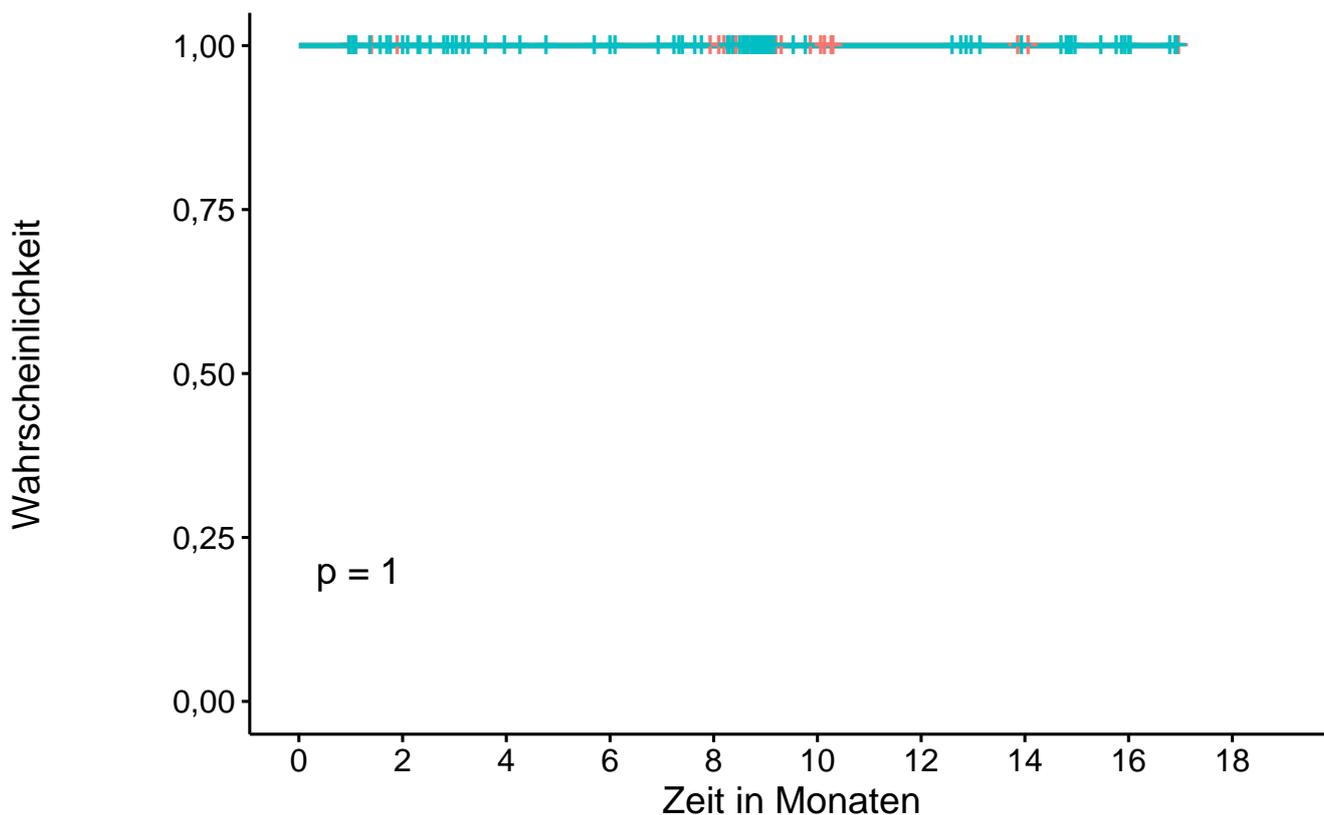
Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_North America

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

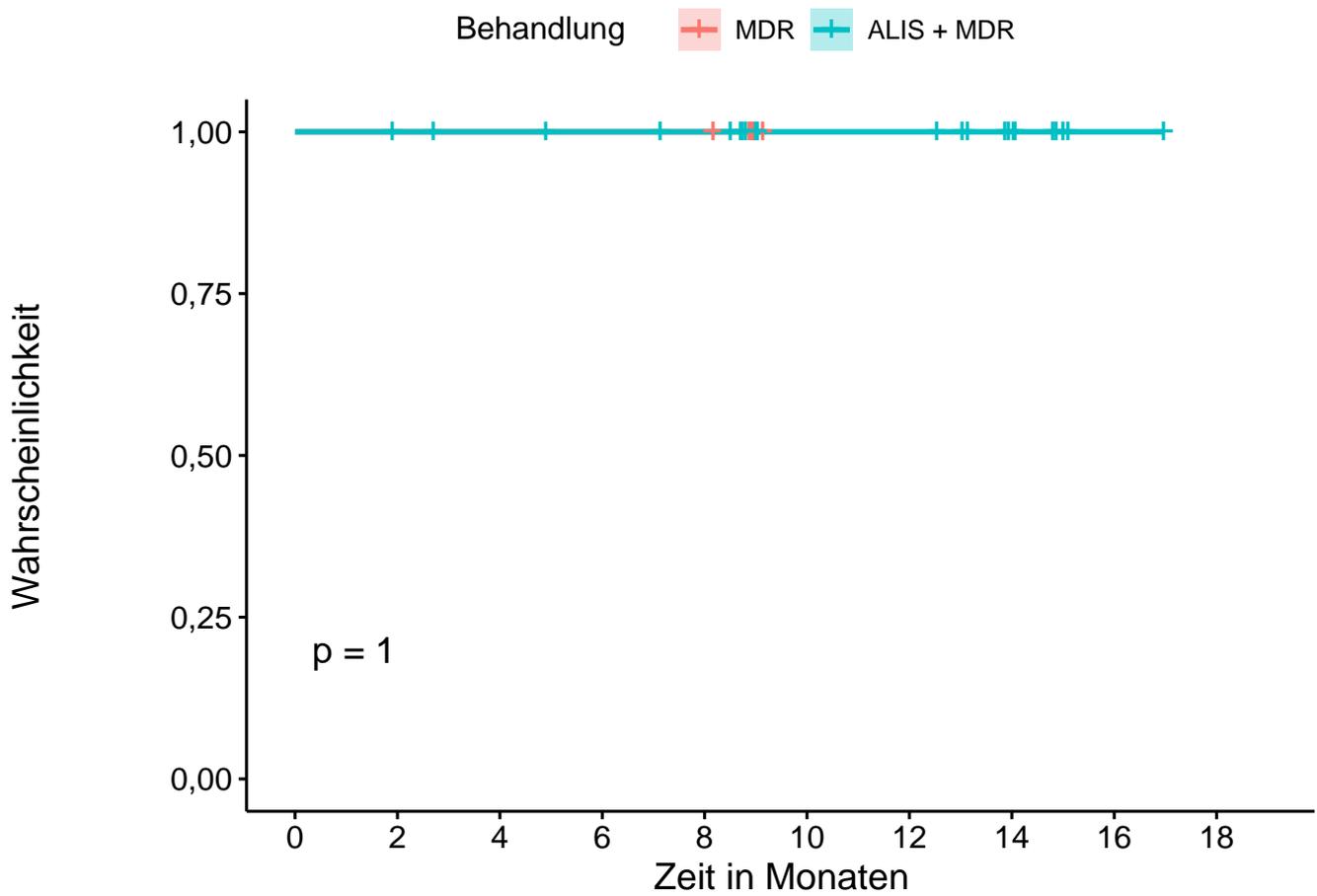


#### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_Oceana



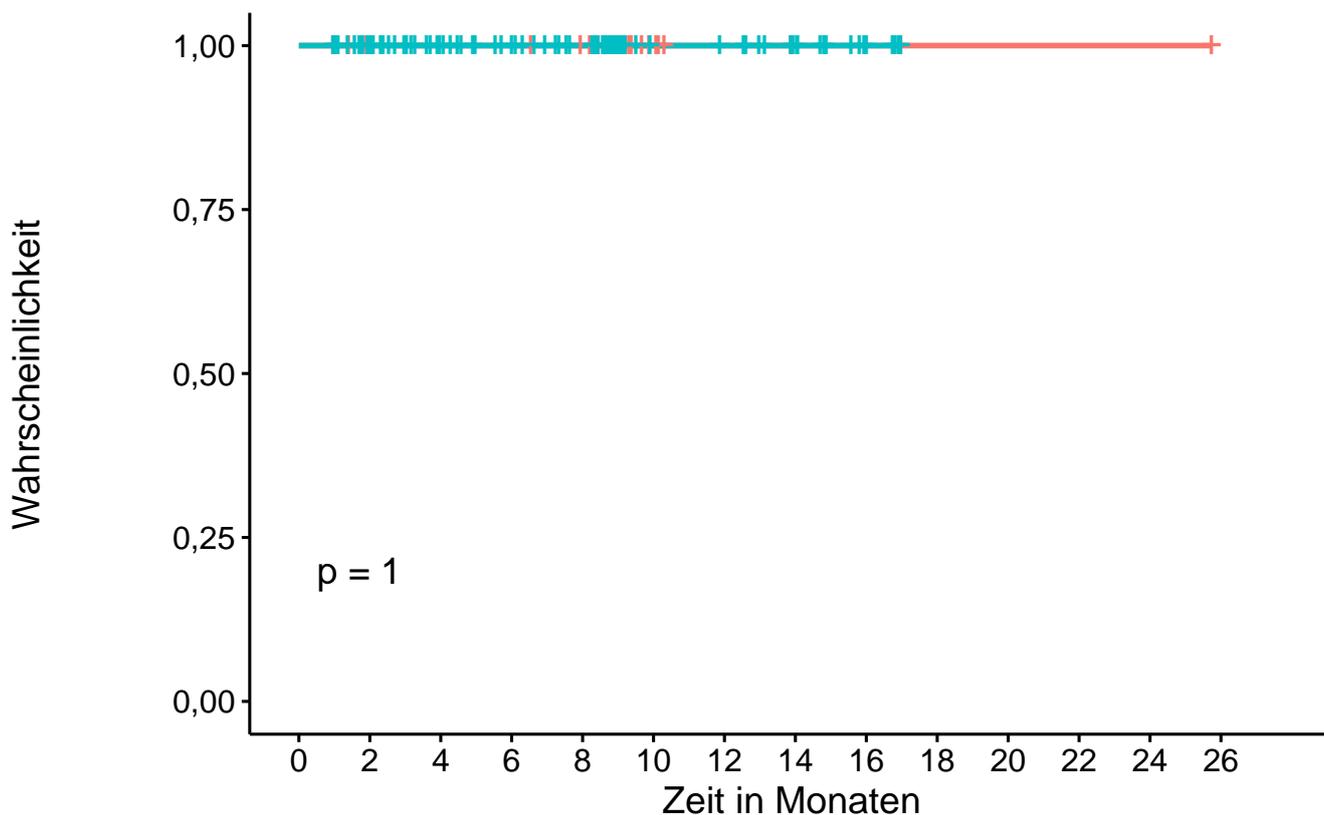
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

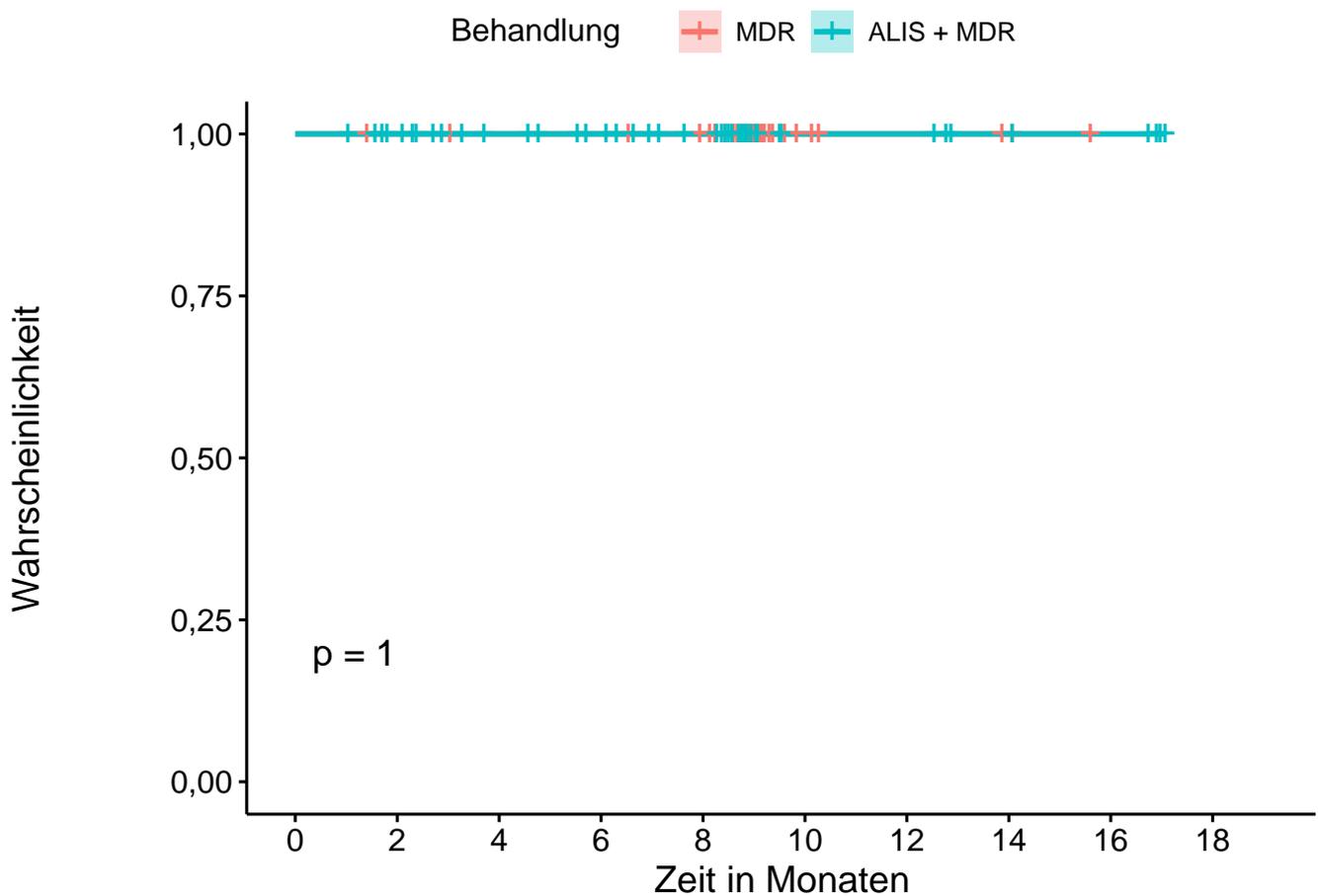


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	92	84	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_M

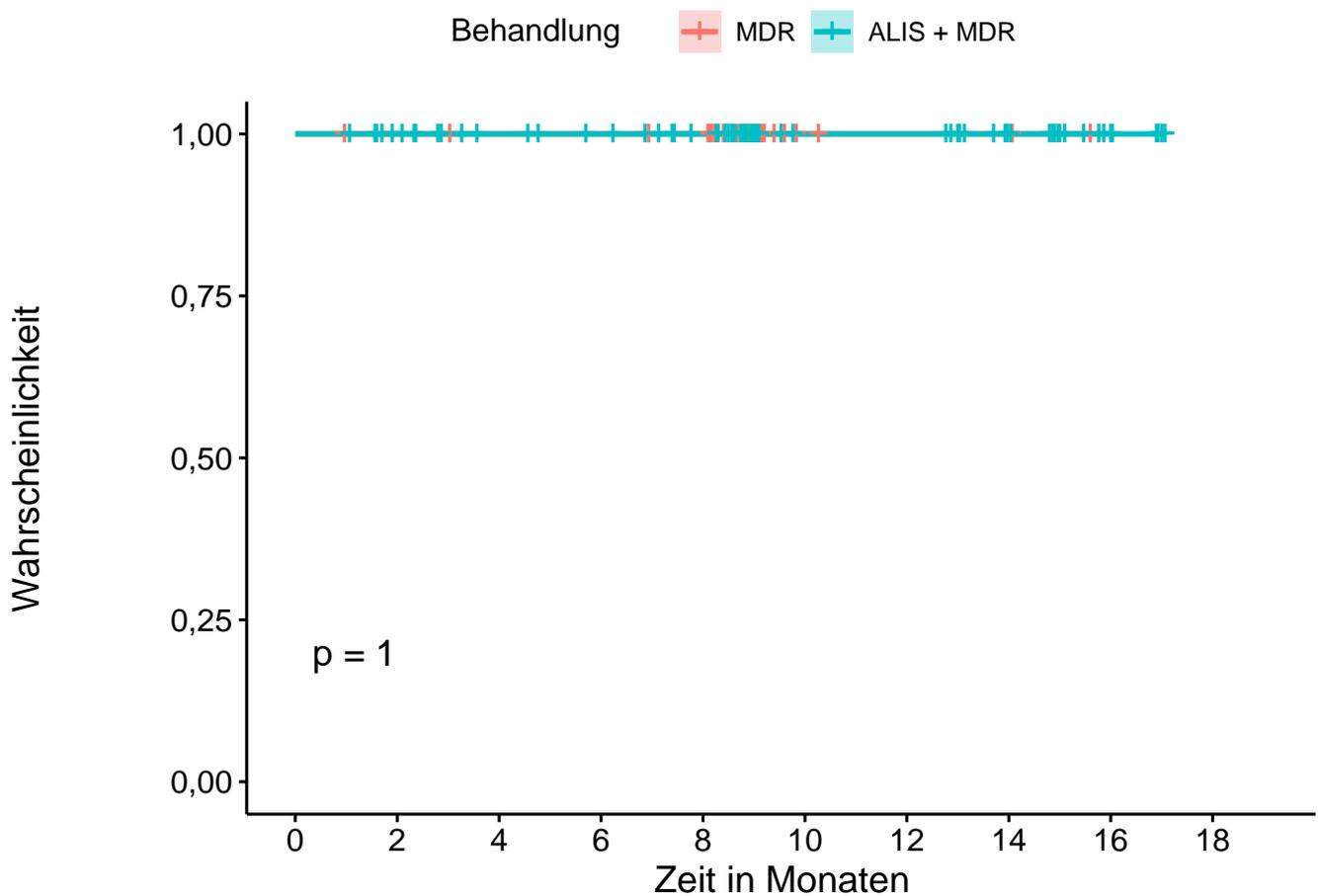


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_BLW



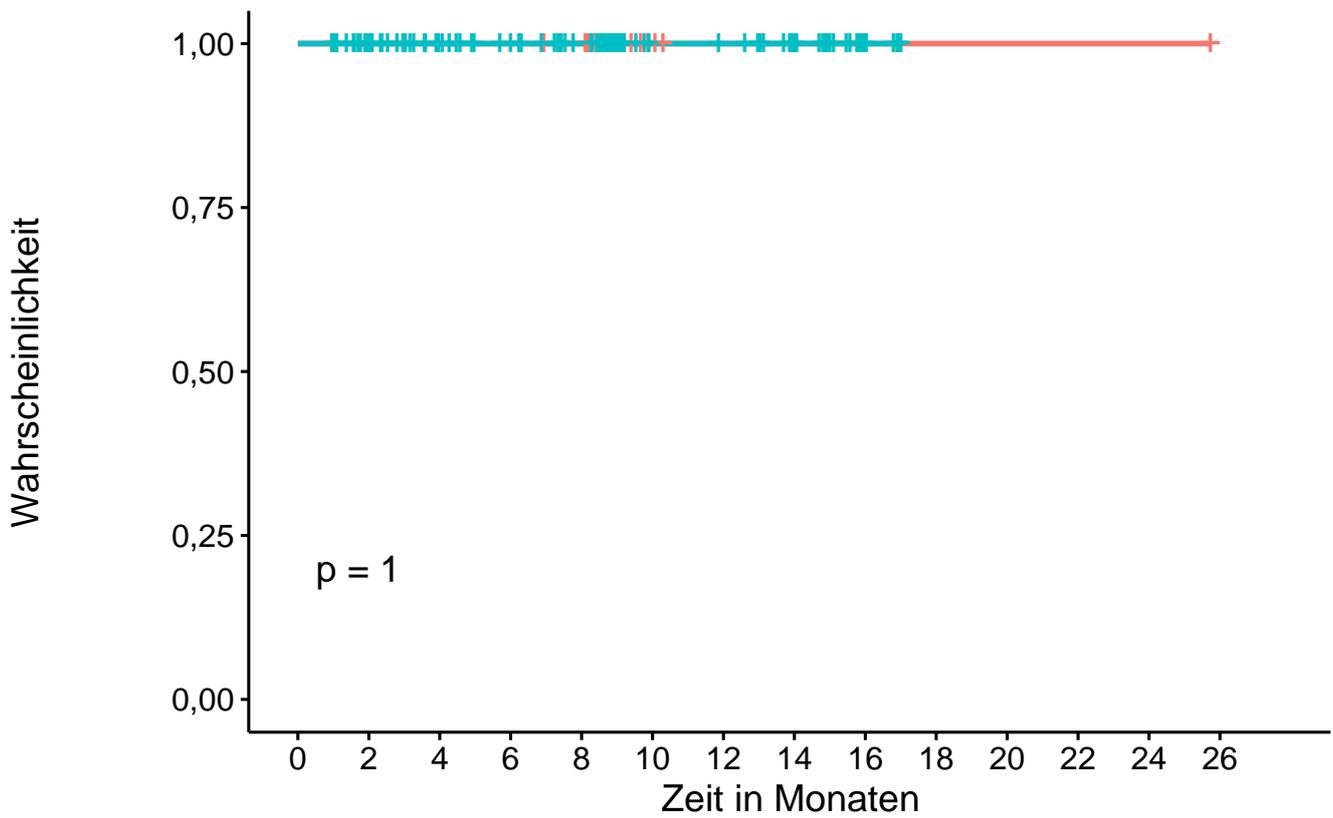
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_NEPHROTOXICITY\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

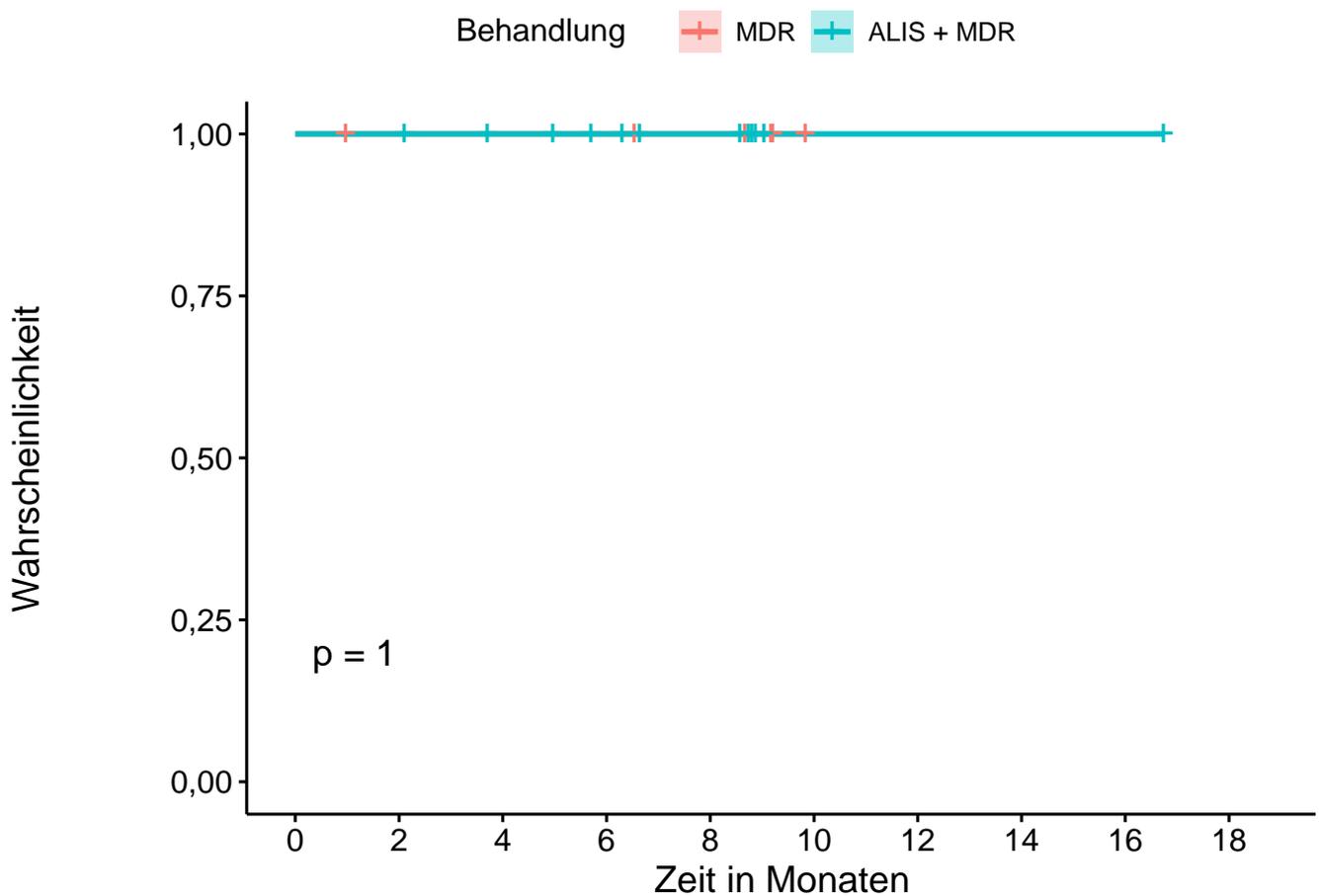


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_Asia (excluding Japan)



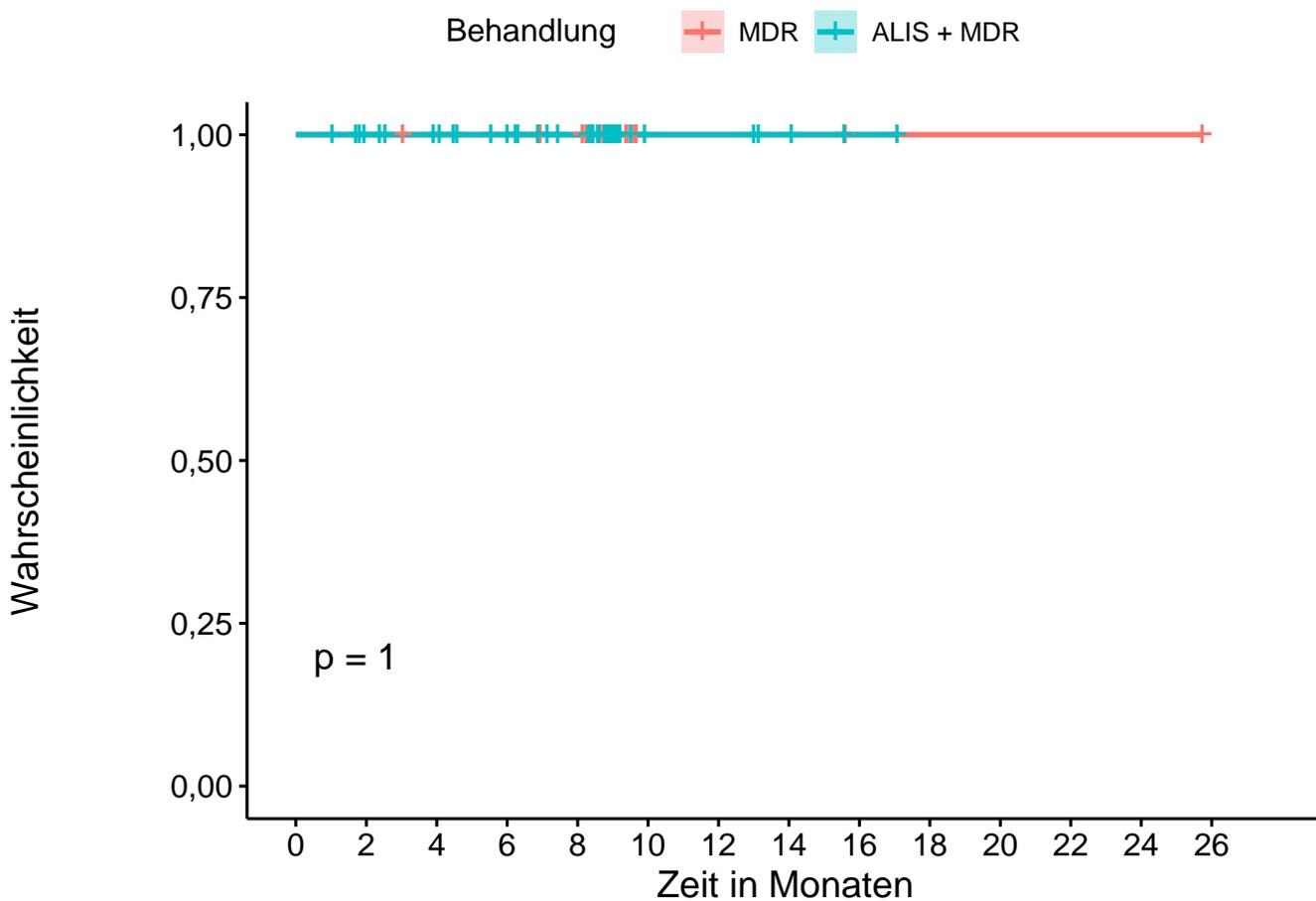
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_Europe

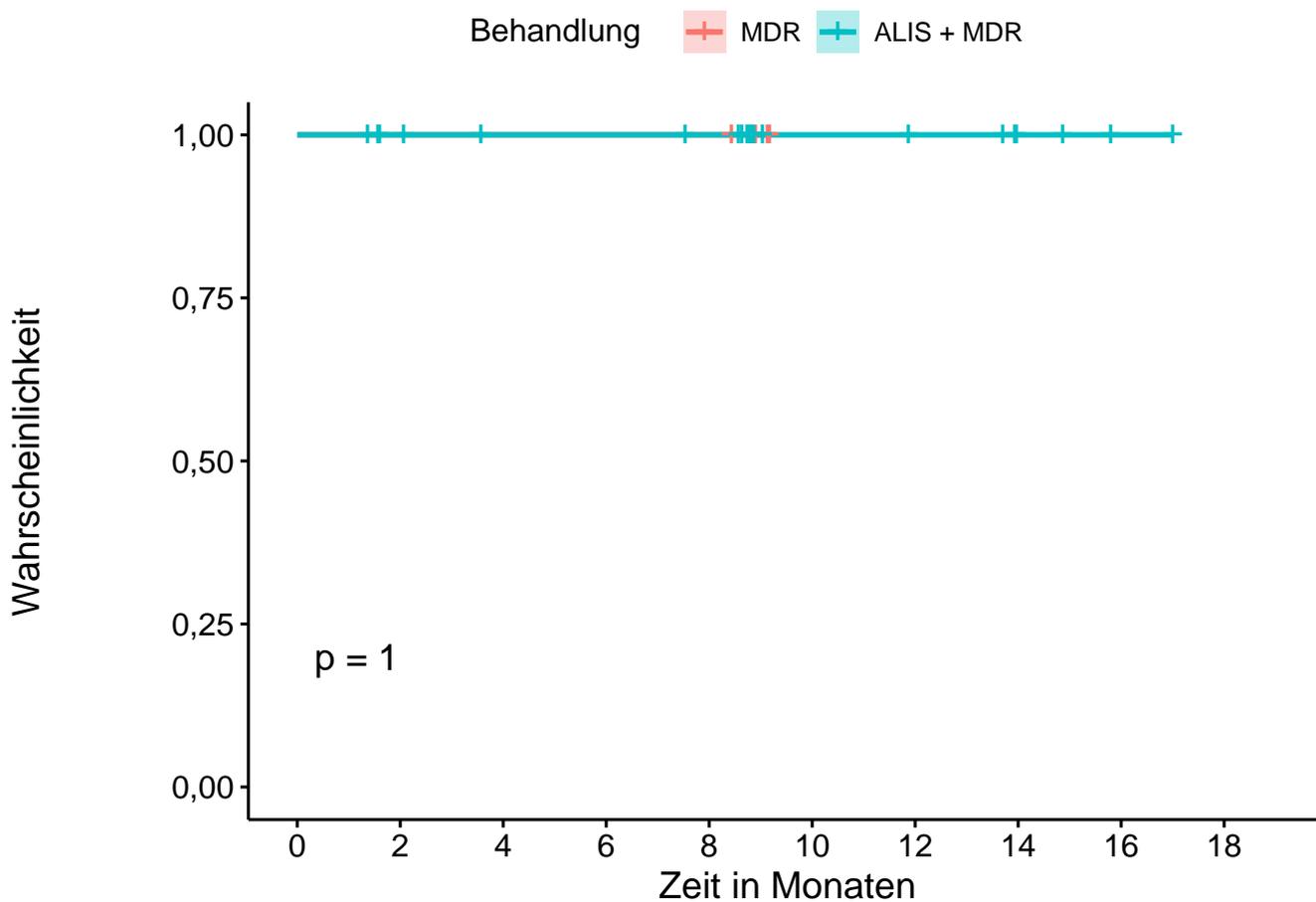


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_Japan



Behandlung

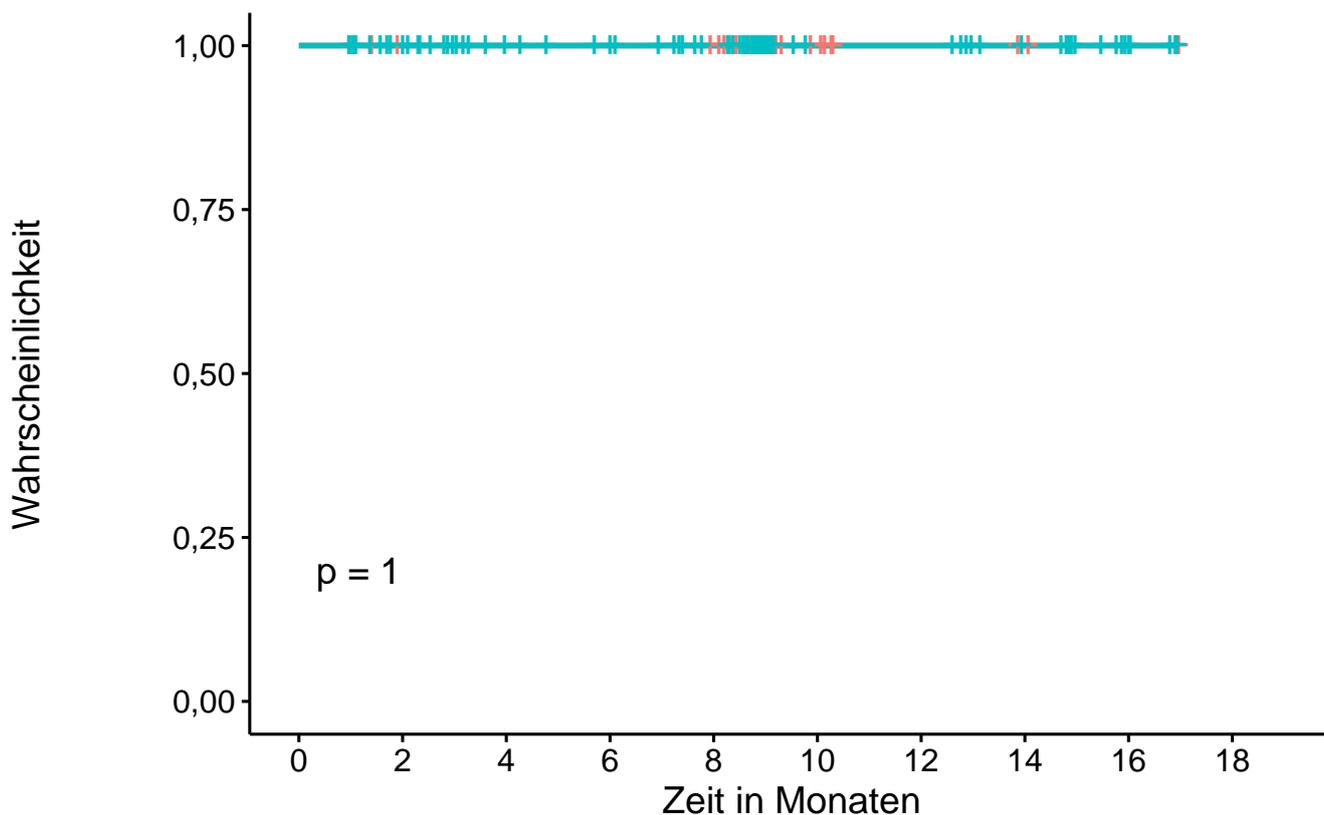
Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_North America

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



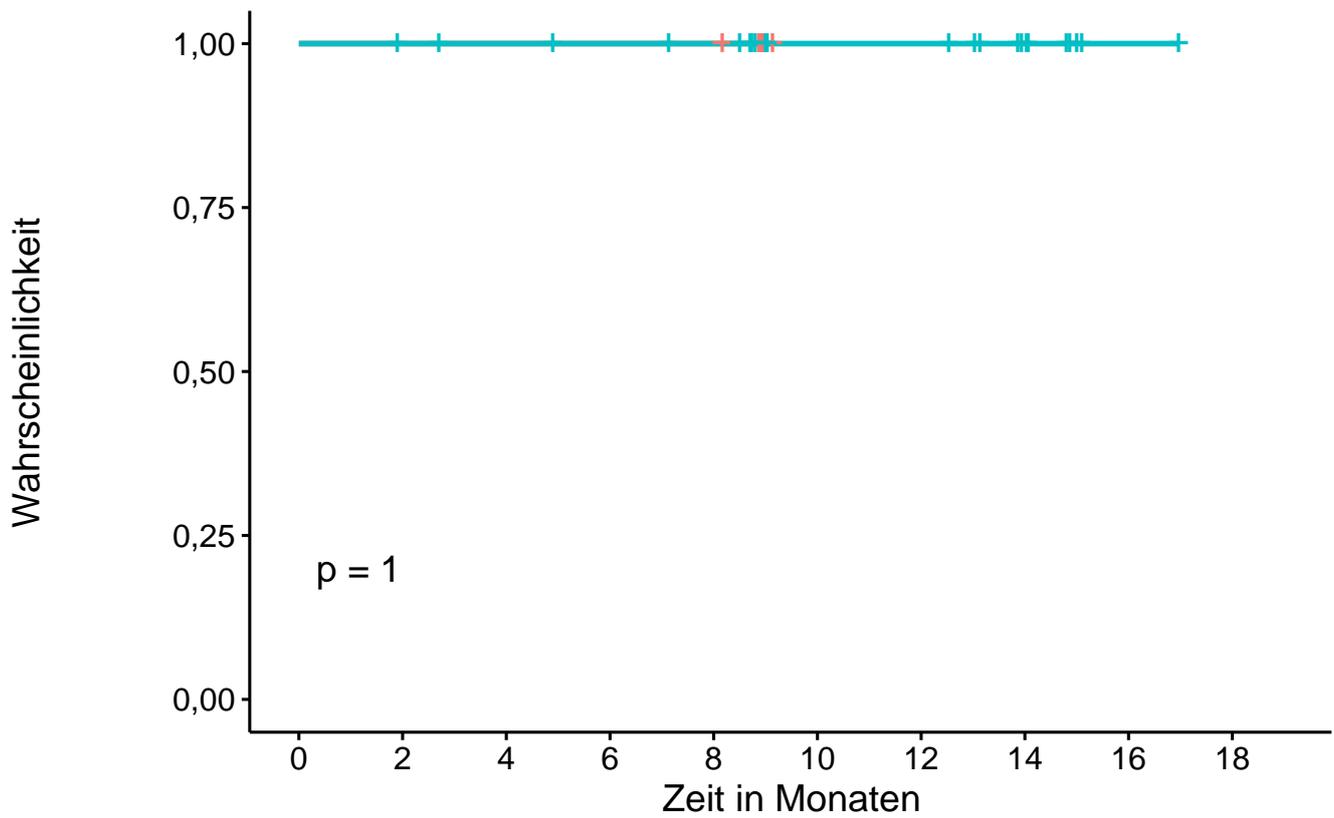
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_Oceana

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

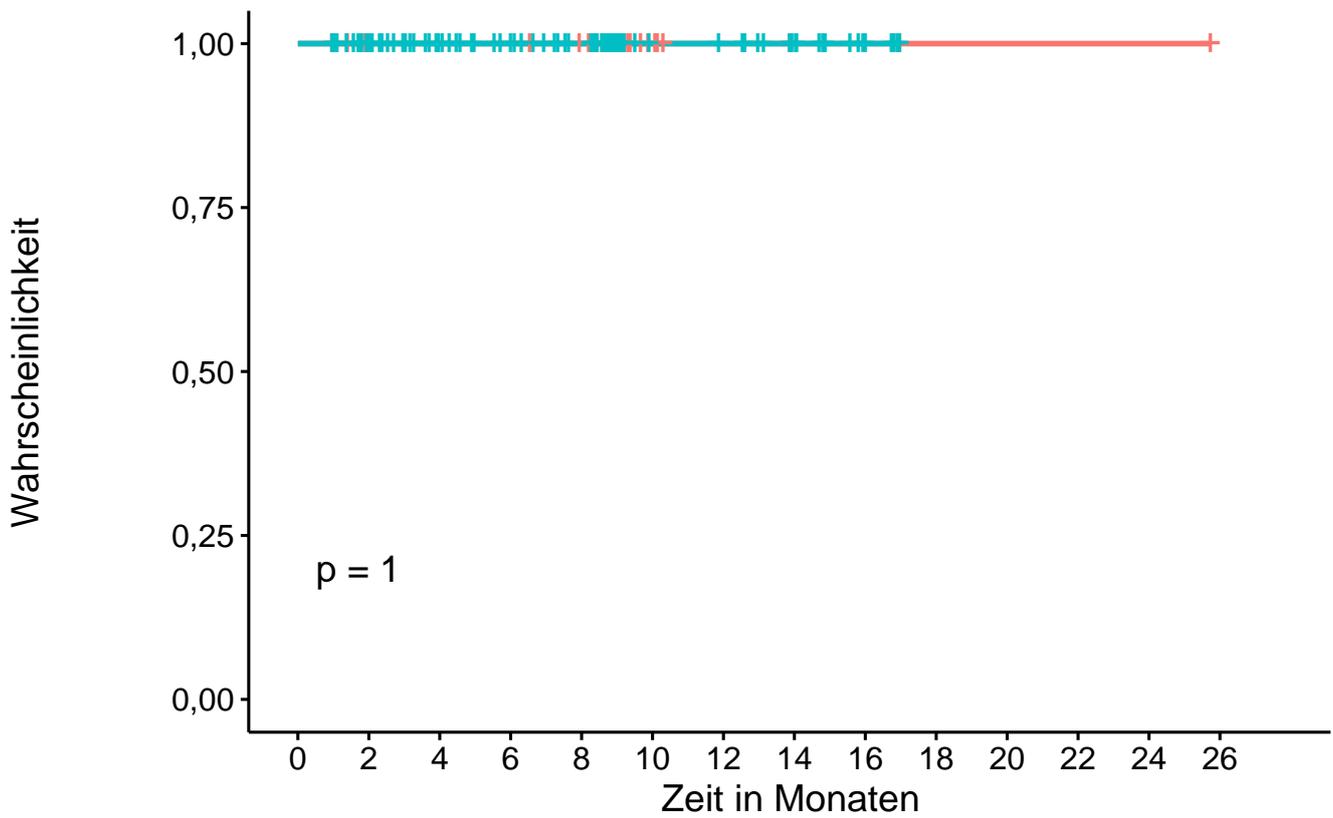


### Patienten unter Risiko



### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

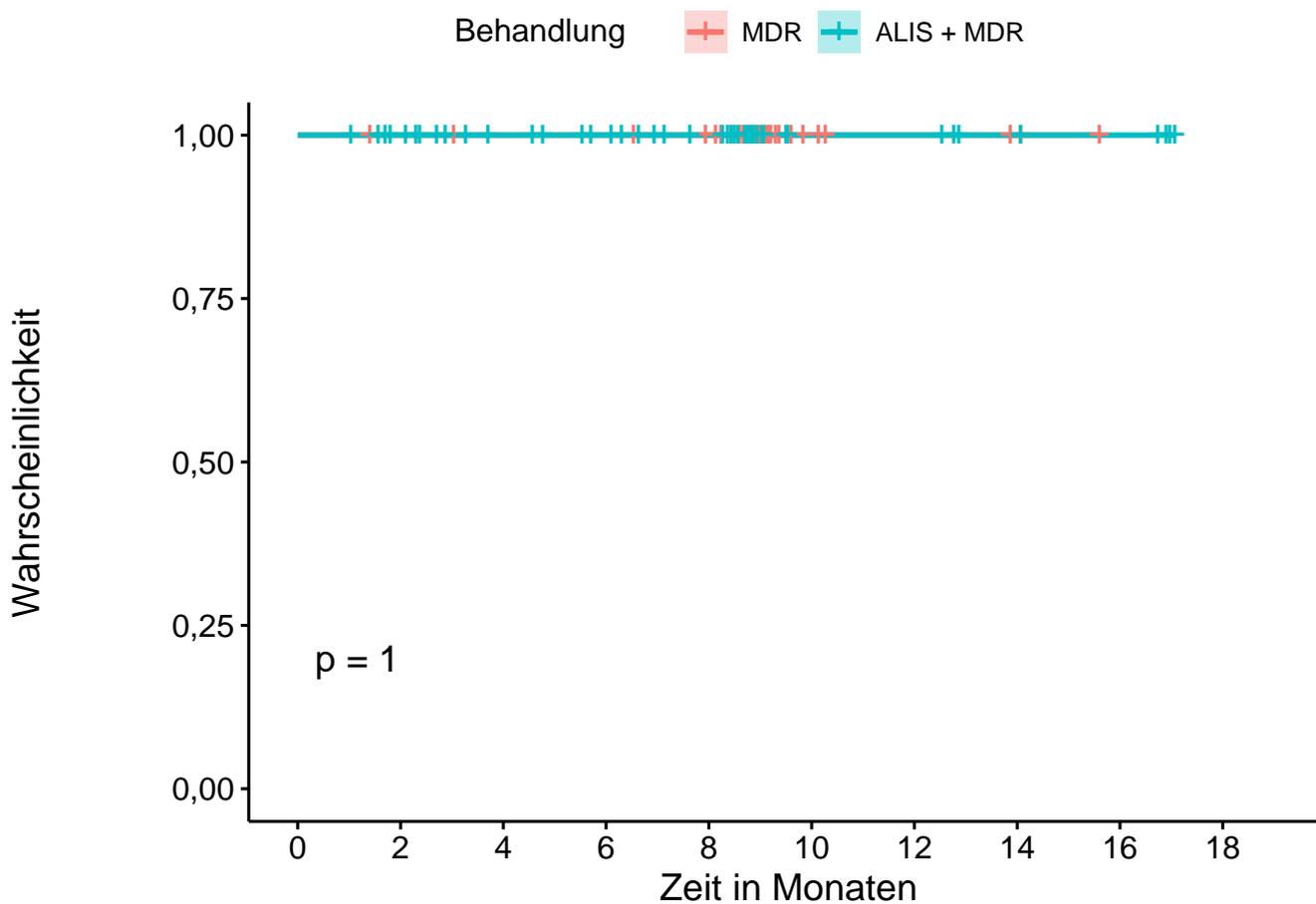


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	92	84	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_M



Behandlung

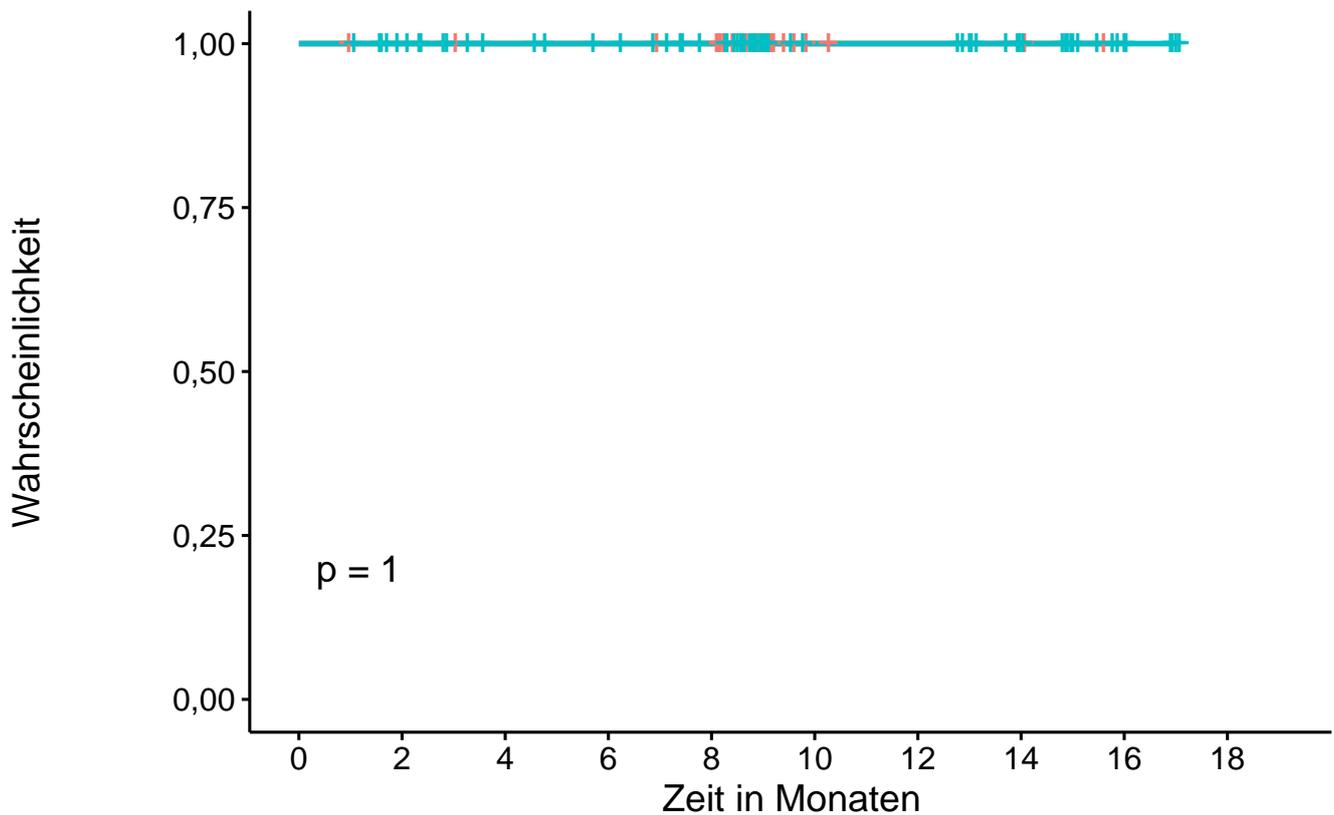
Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



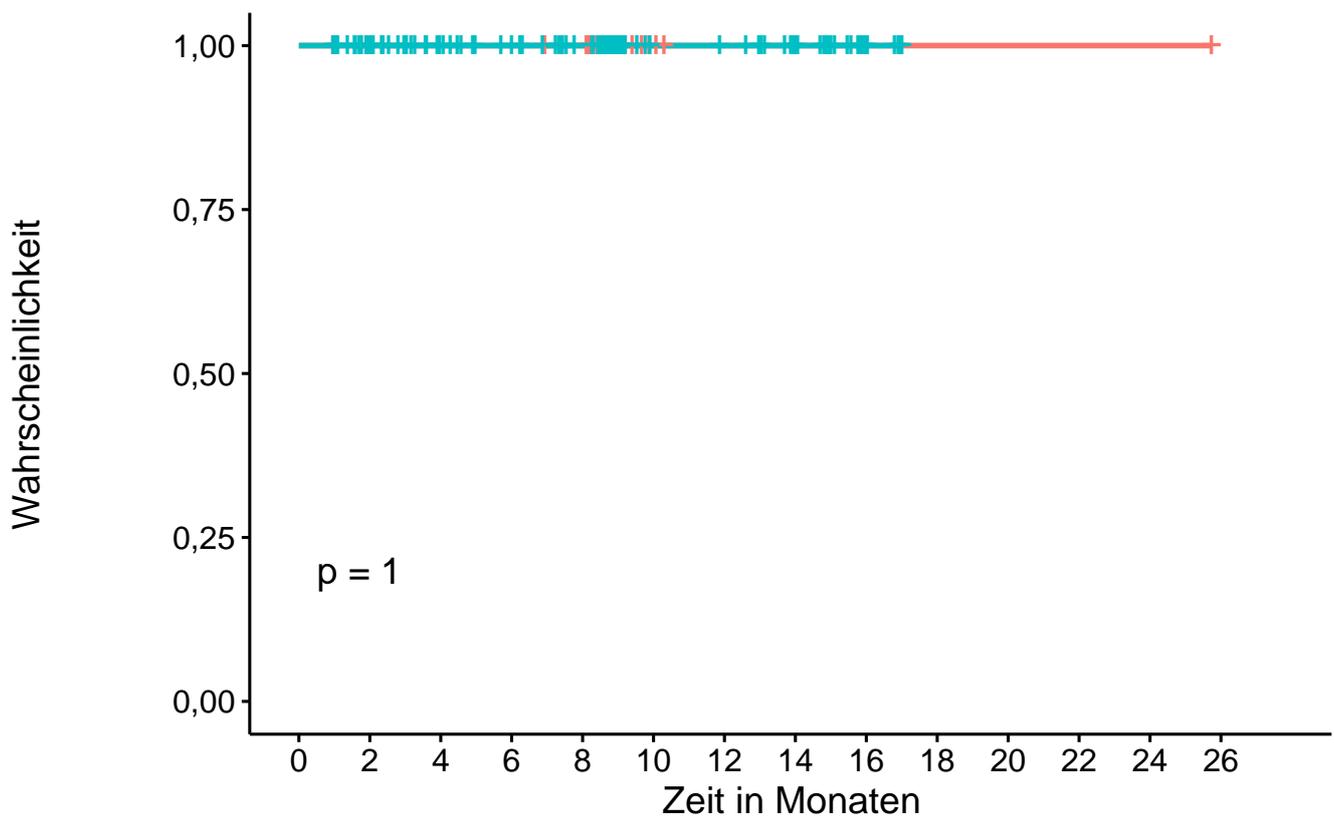
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_NEUROMUSCULAR\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

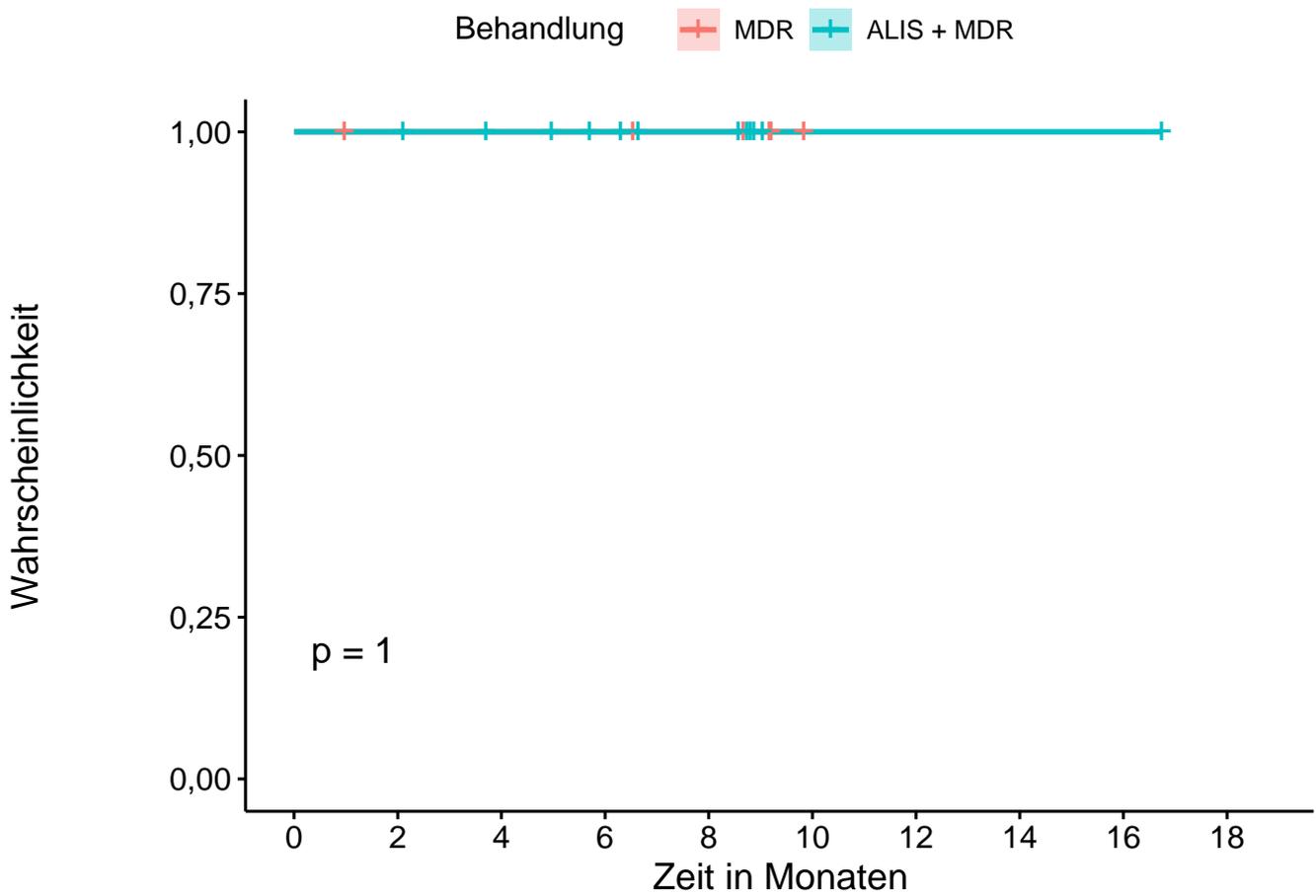


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_Asia (excluding Japan)



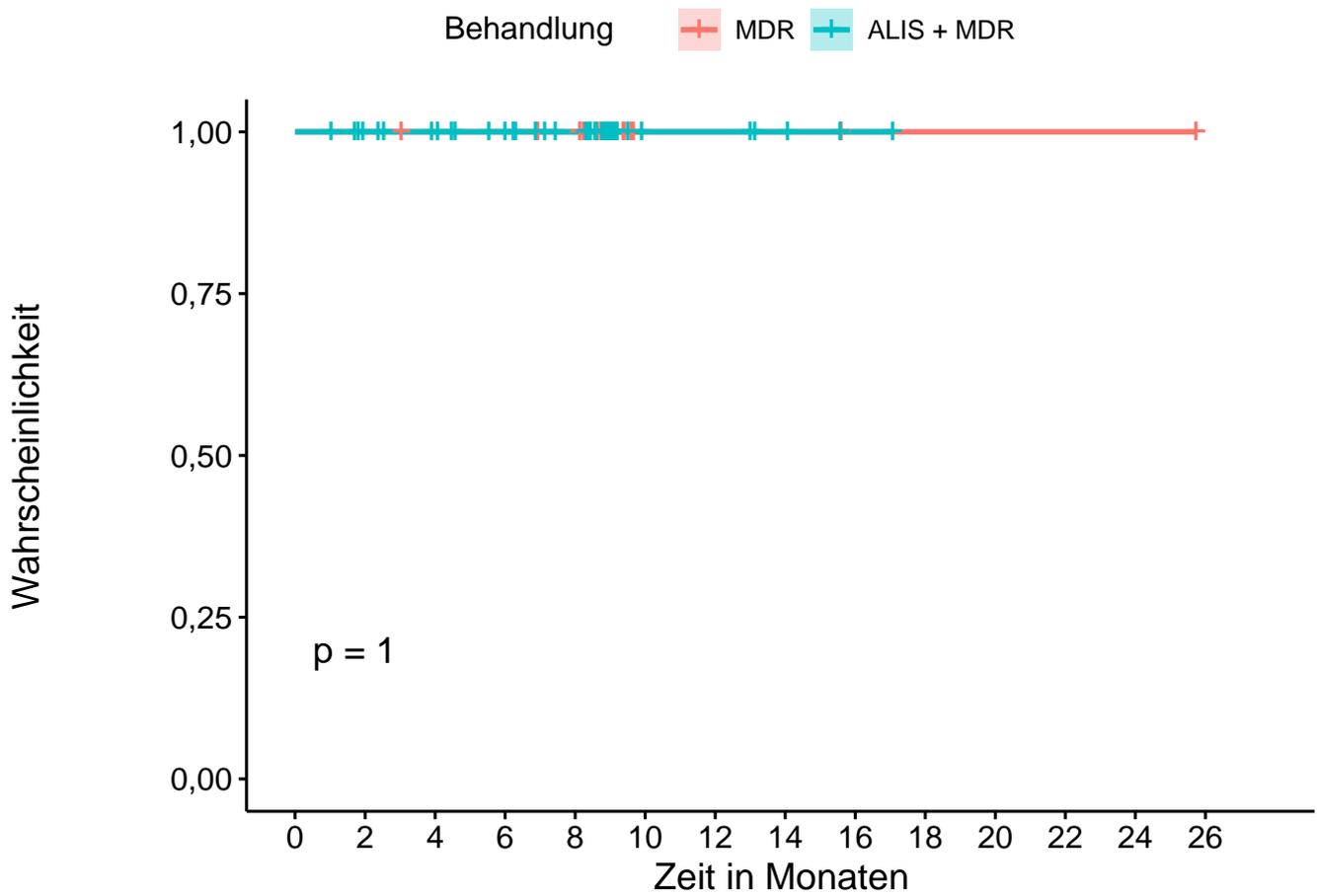
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_Europe

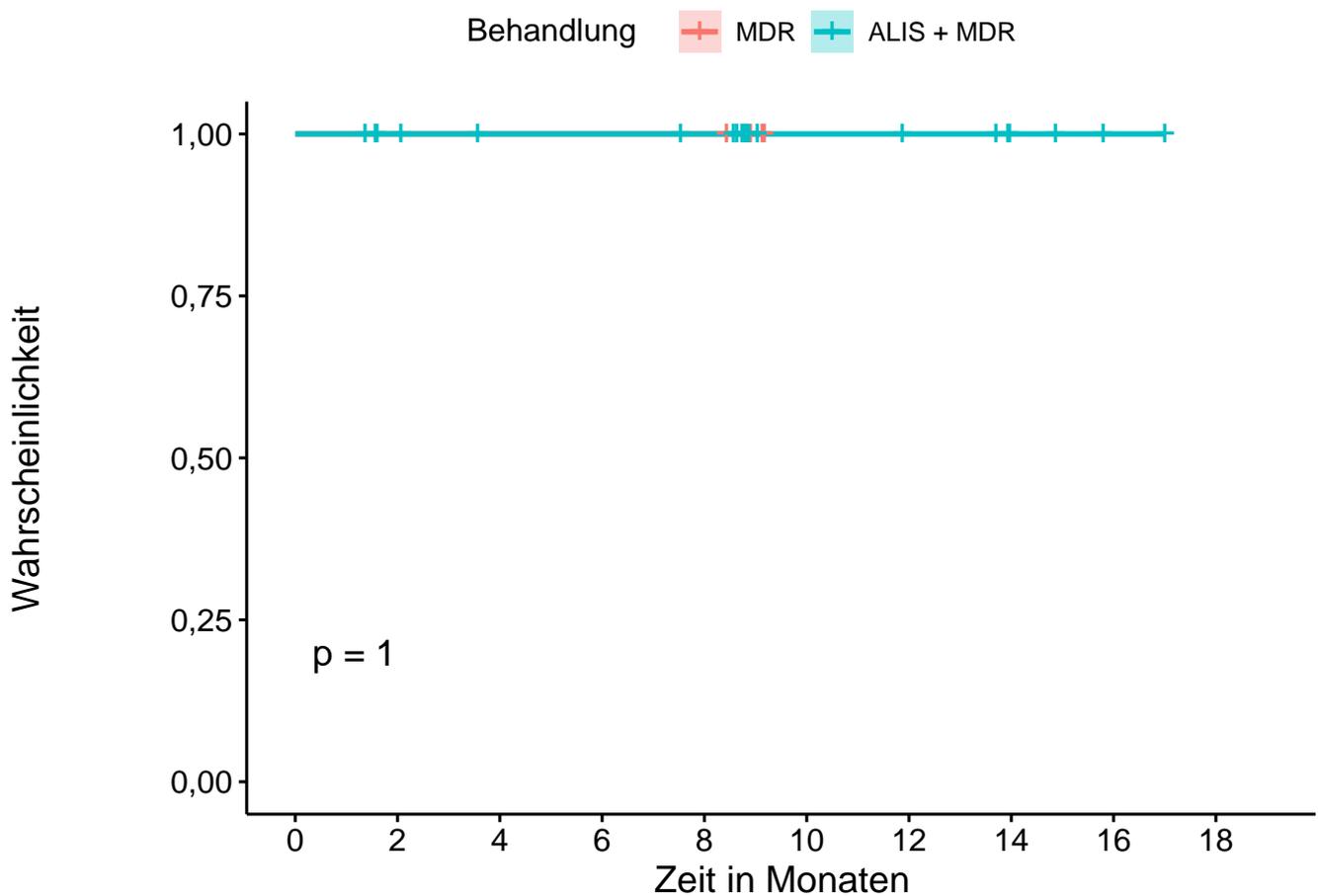


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_Japan



Behandlung

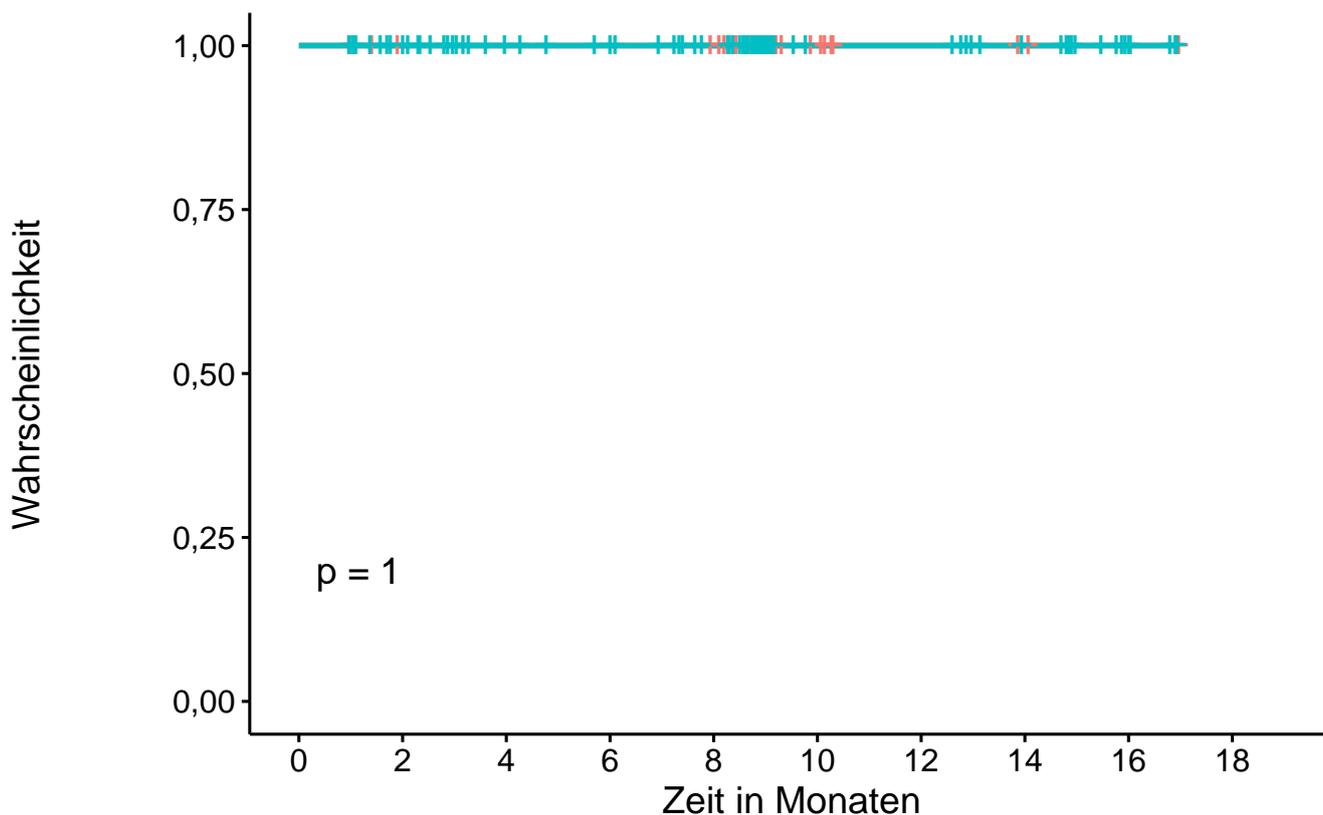
Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_North America

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

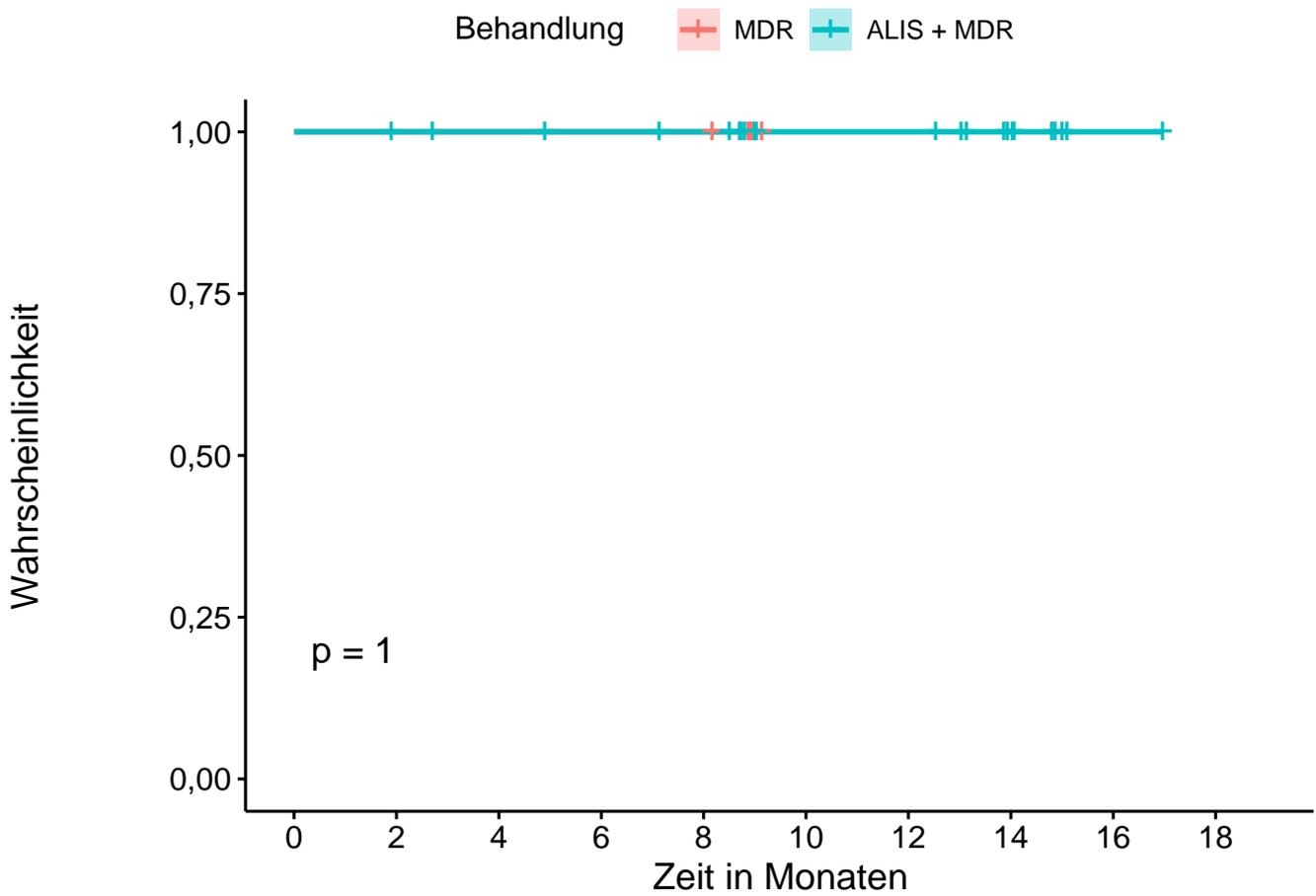


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_Oceana



Behandlung

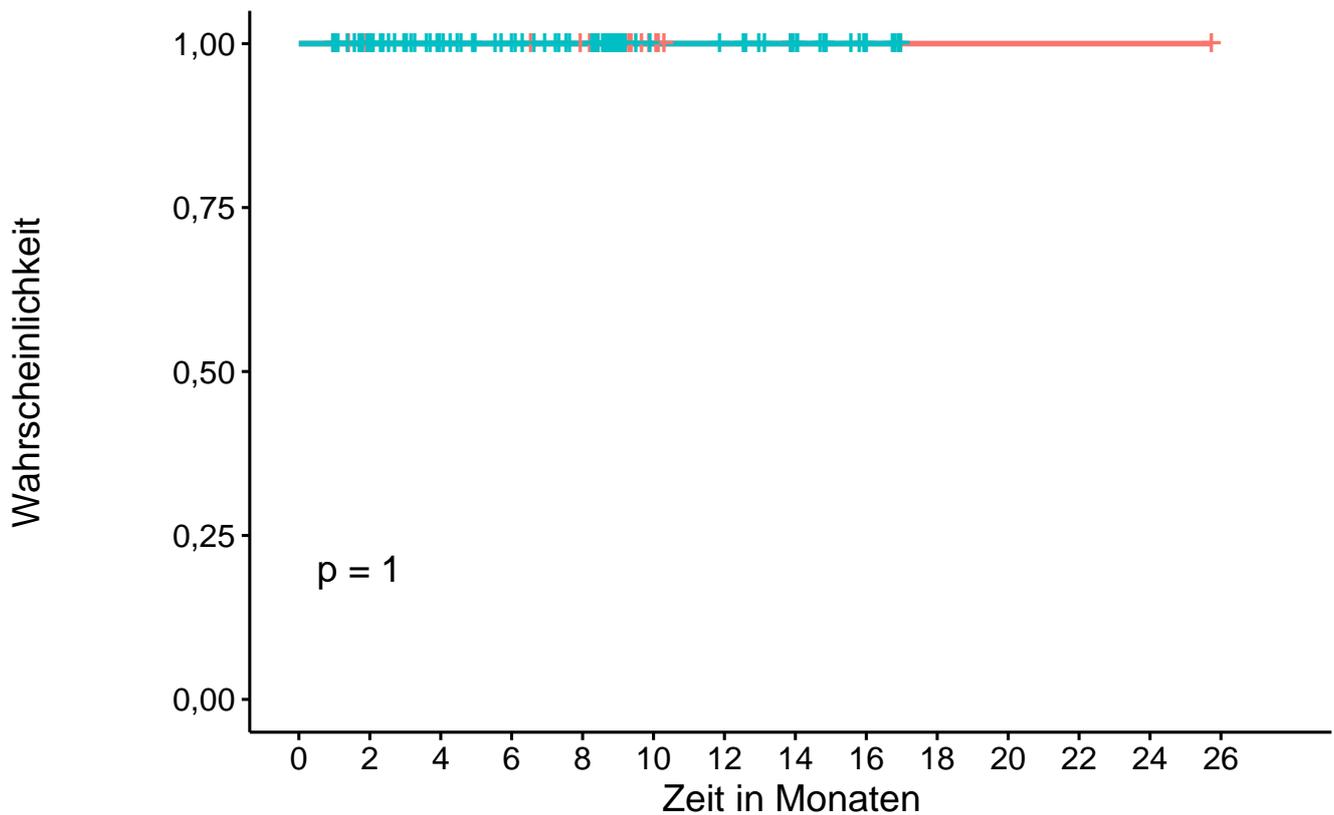
Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

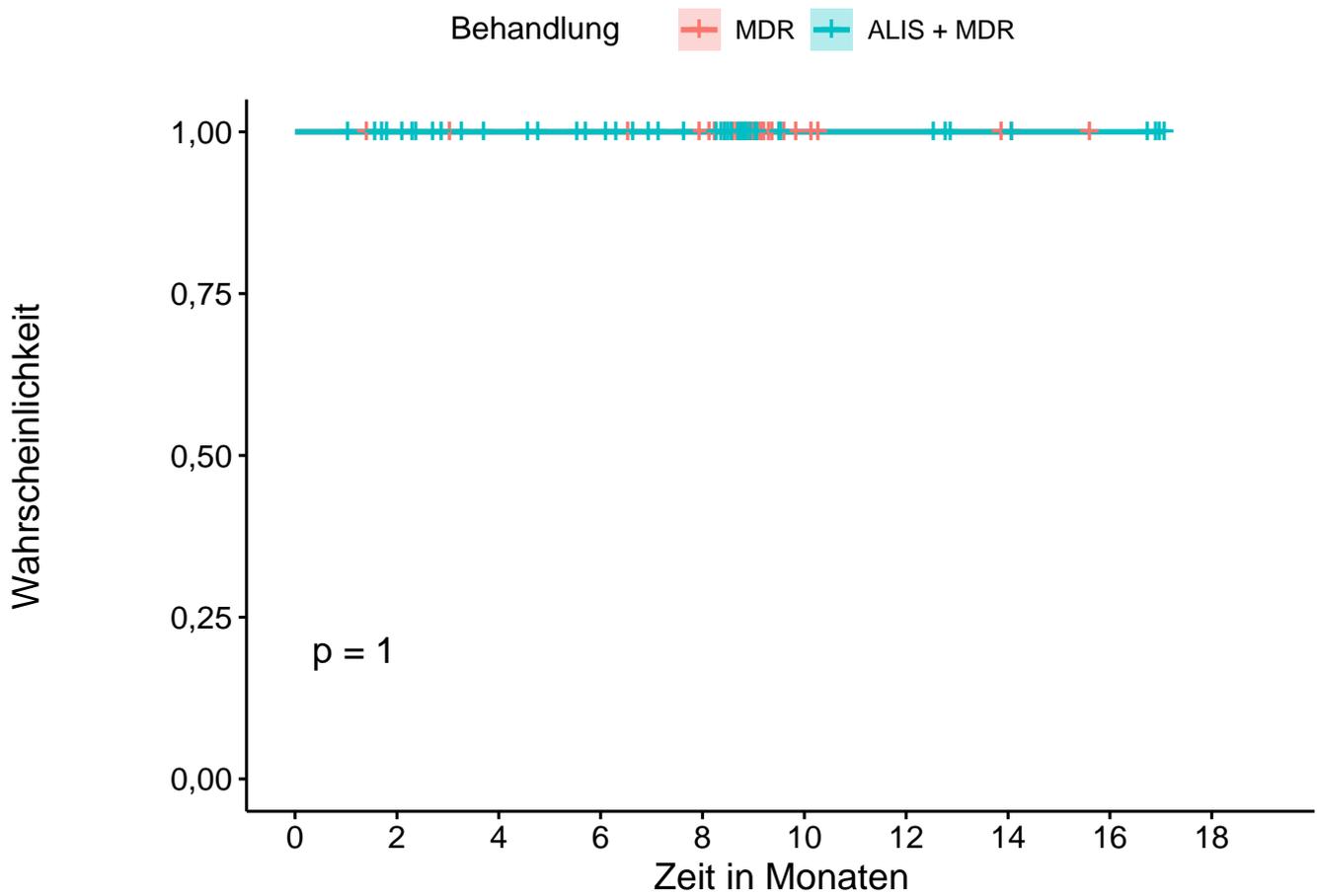


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	92	84	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_M



Behandlung

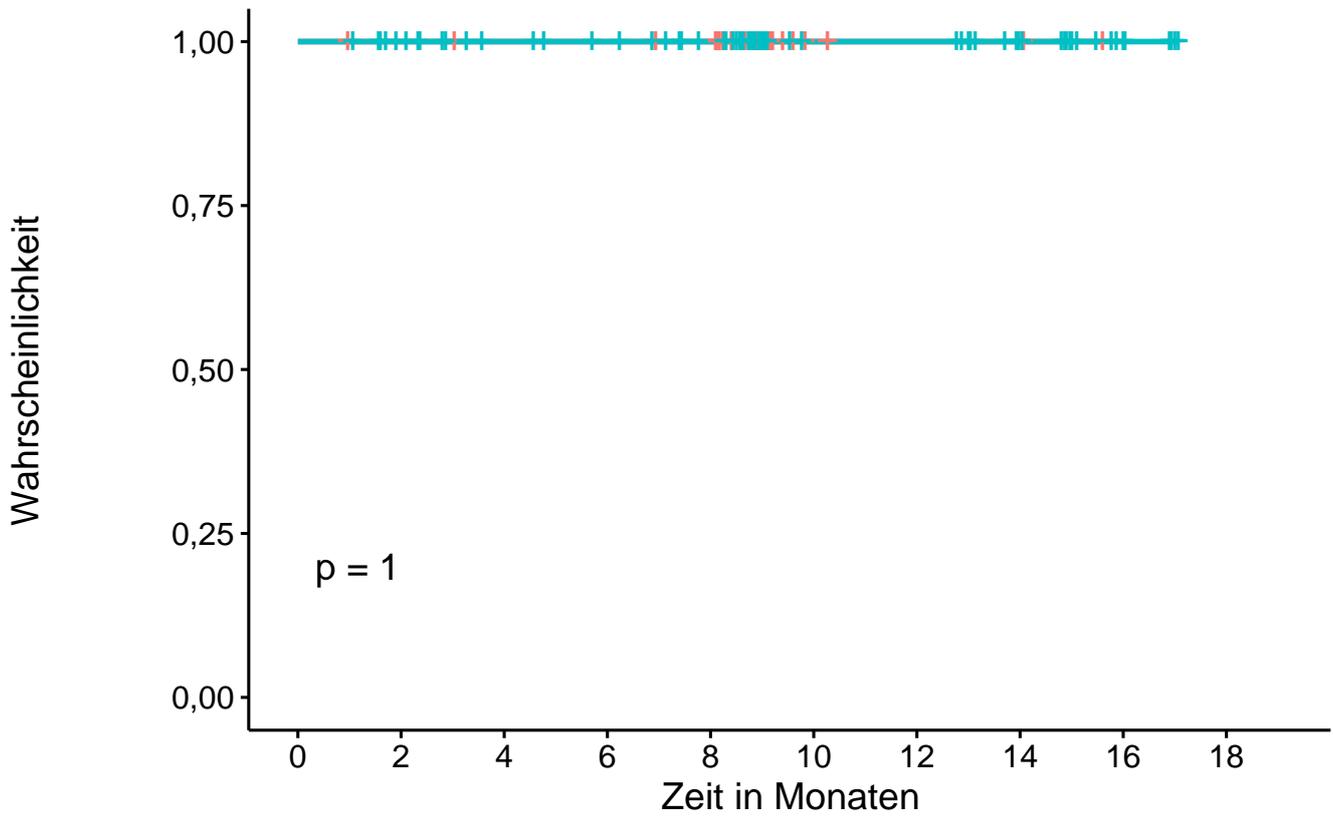
Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	35	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



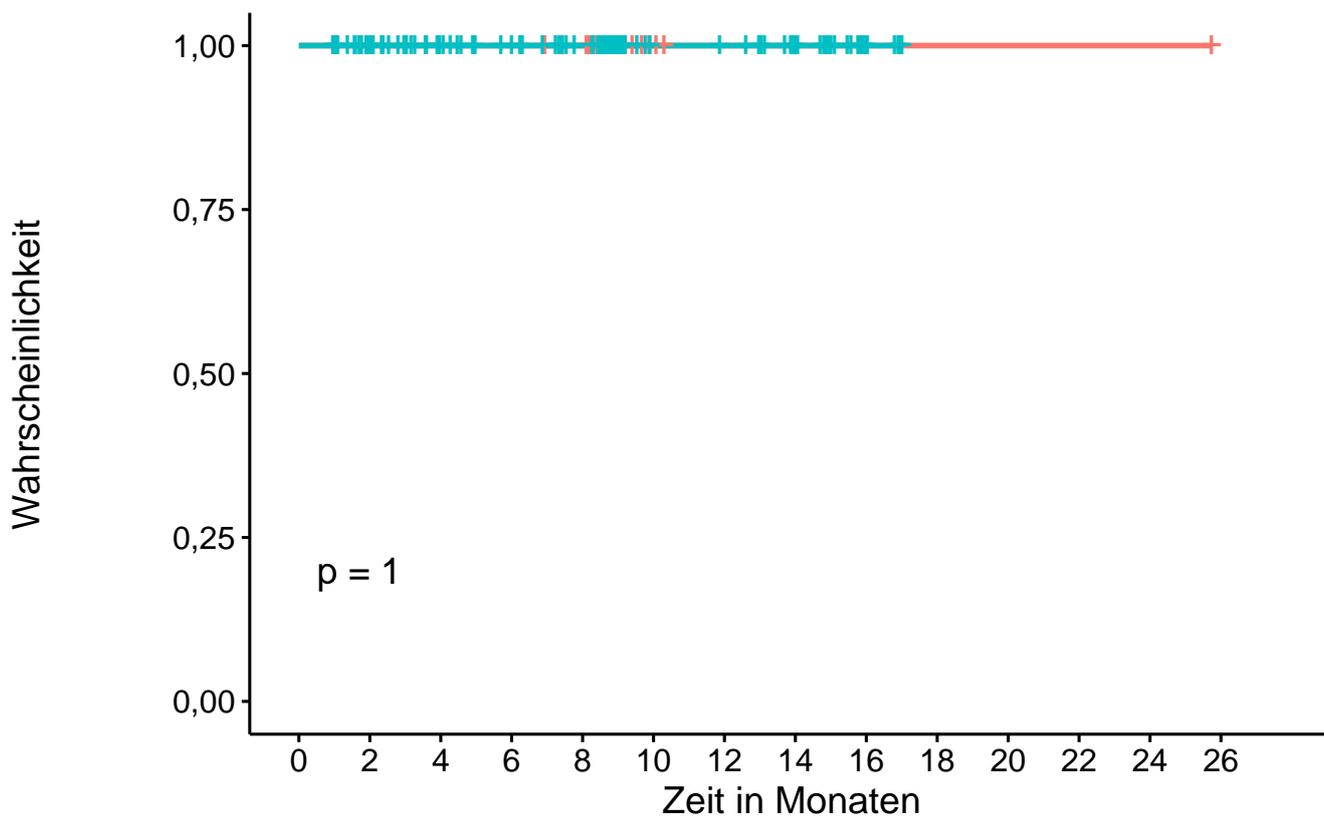
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTOTOXICITY\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

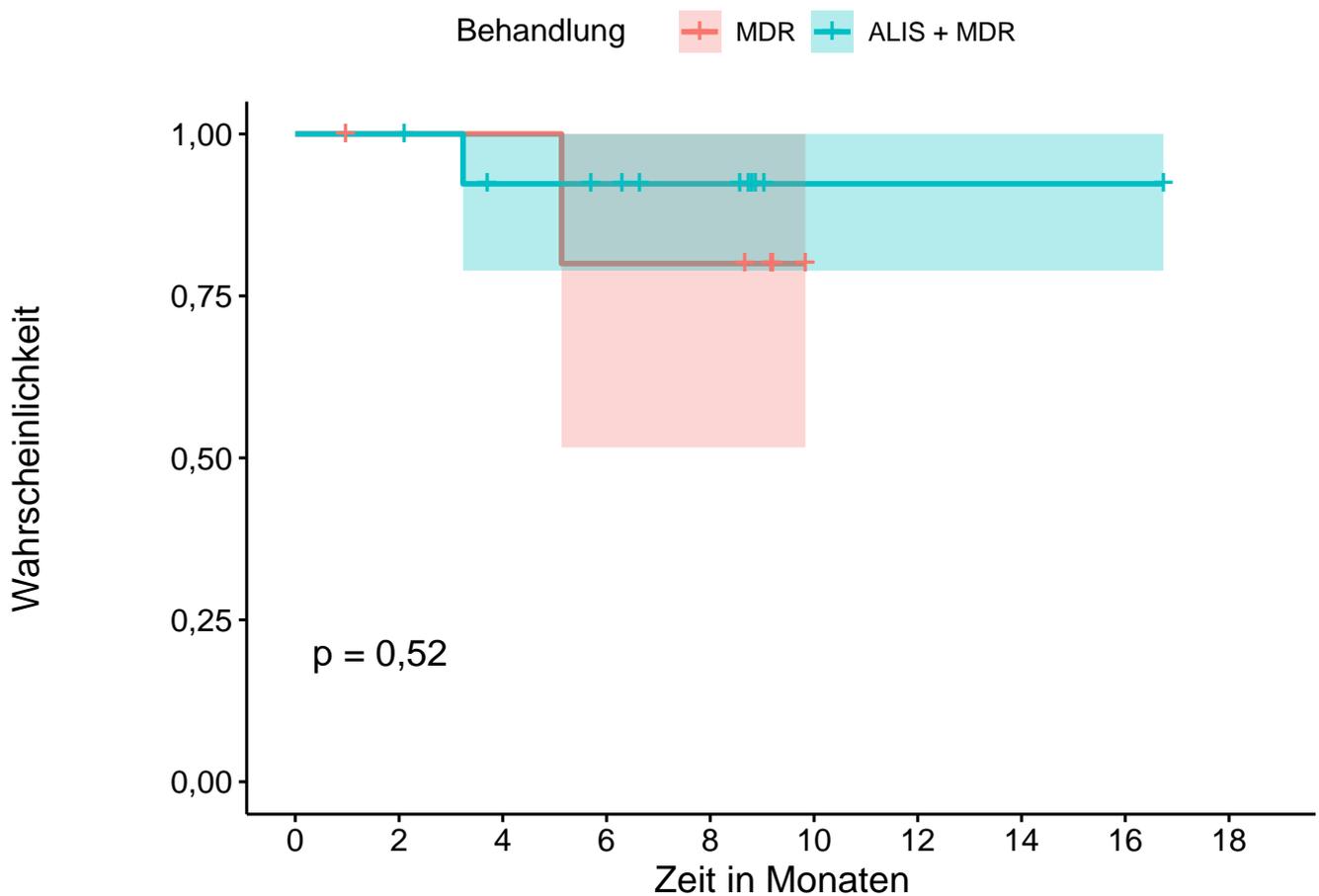


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Asia (excluding Japan)



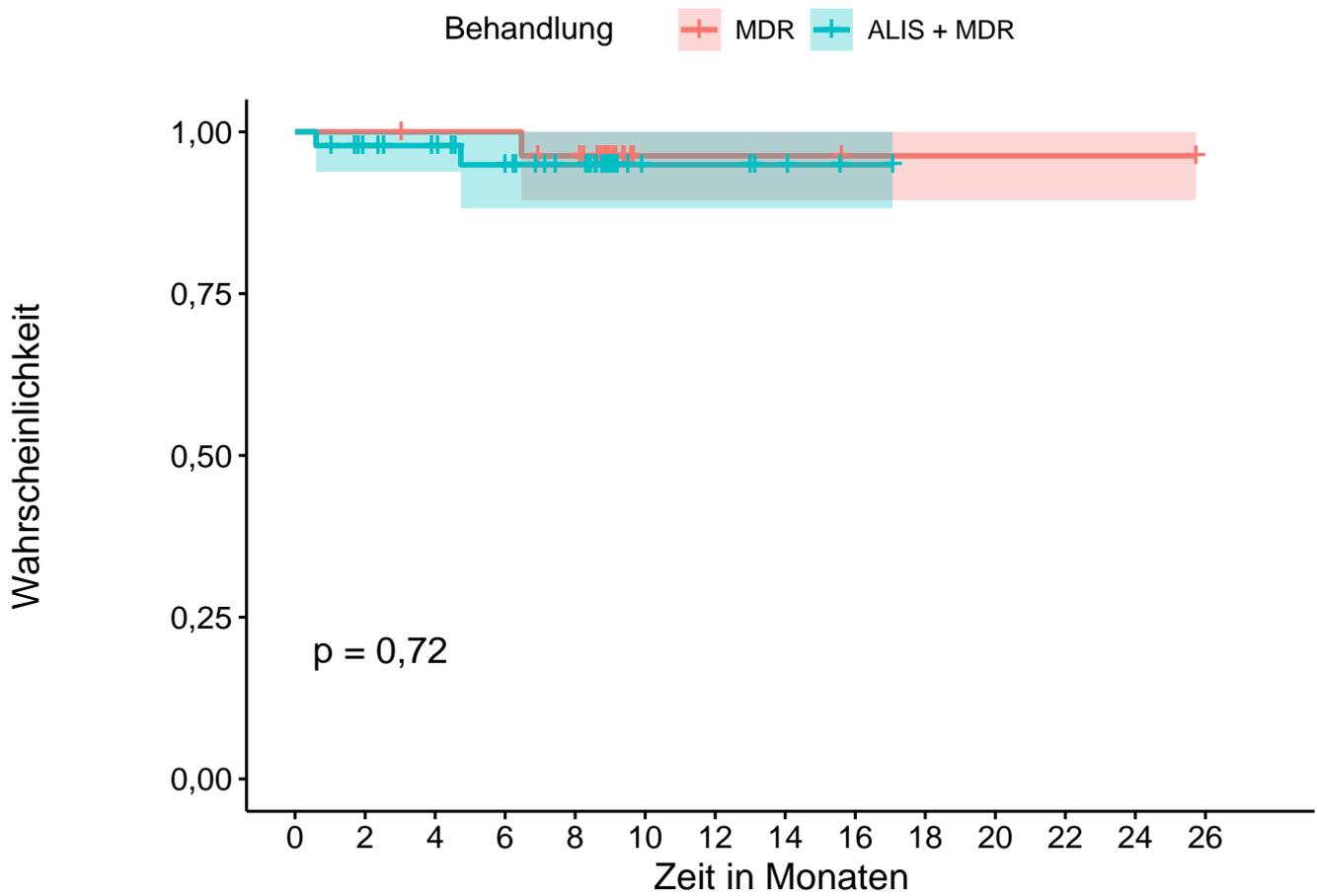
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	11	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Europe

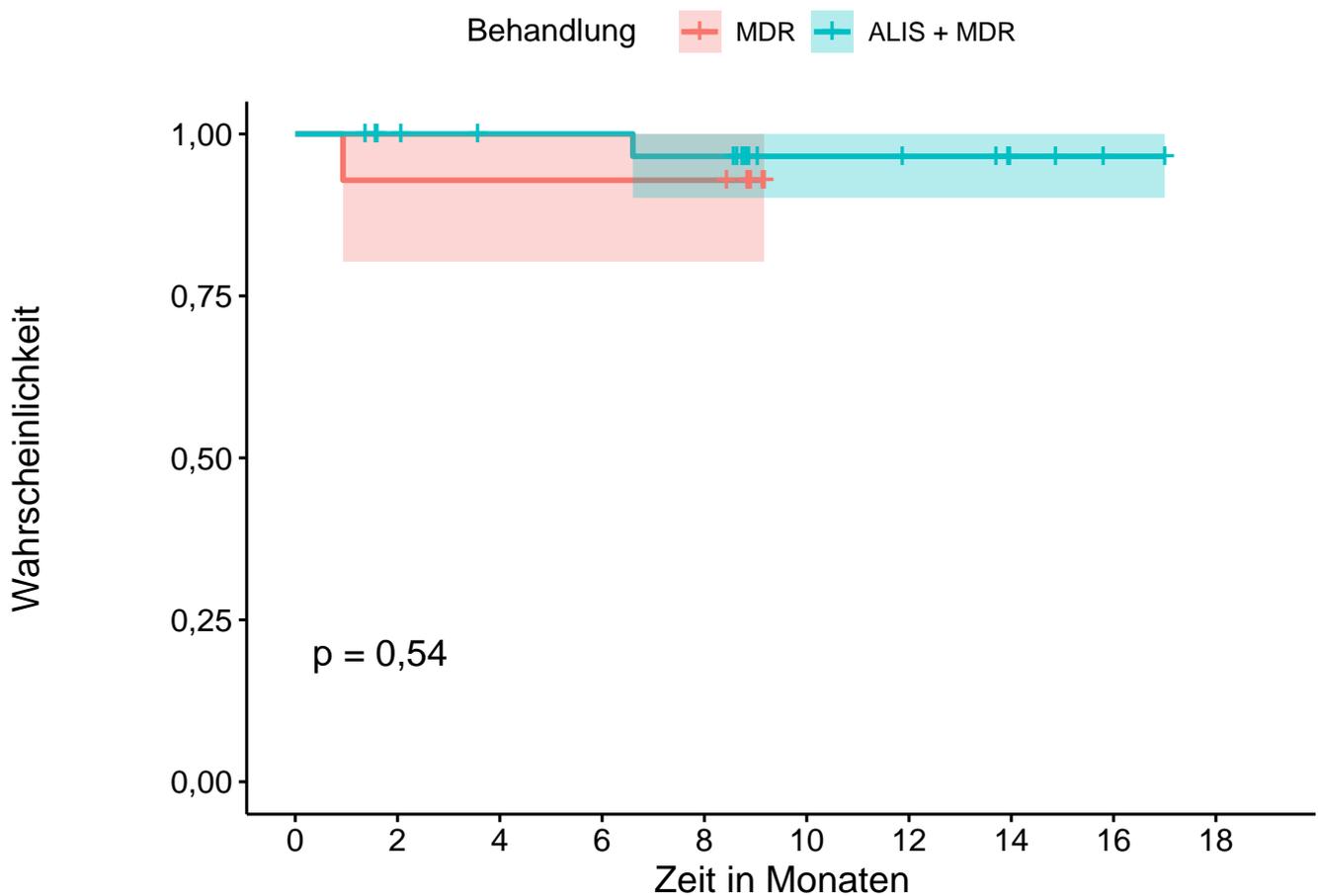


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	25	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	41	37	32	26	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Japan

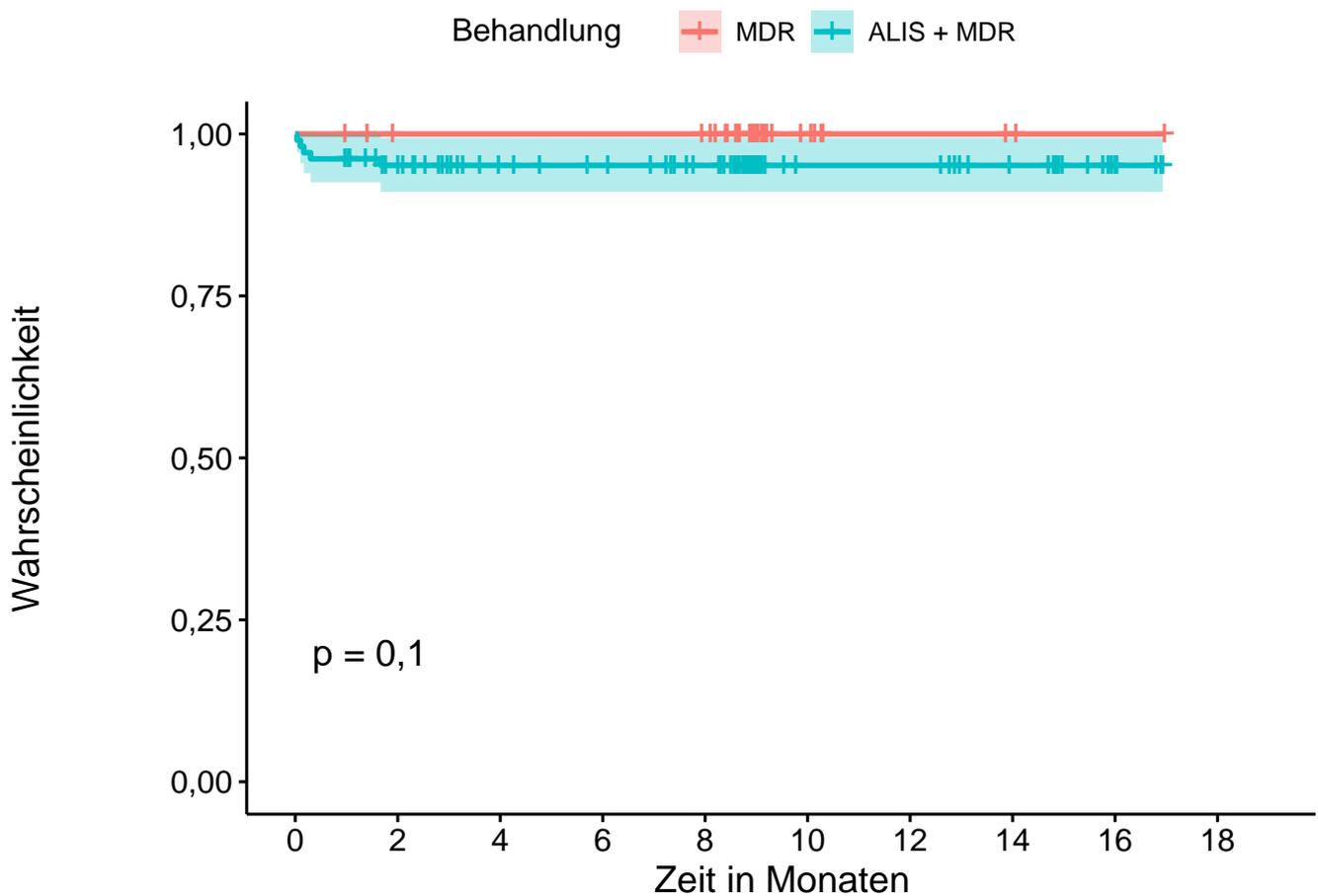


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_North America

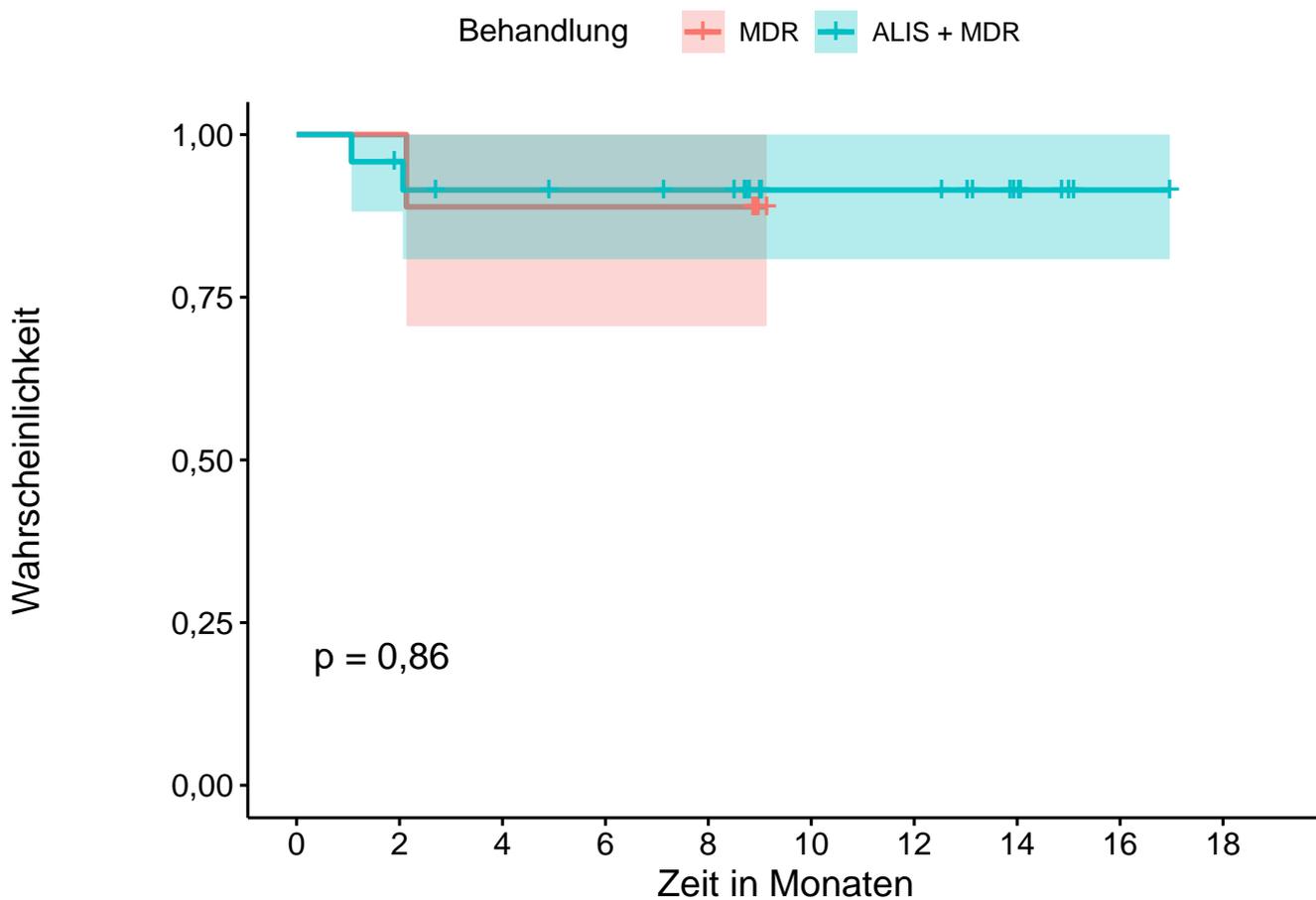


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	92	78	75	68	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Oceana

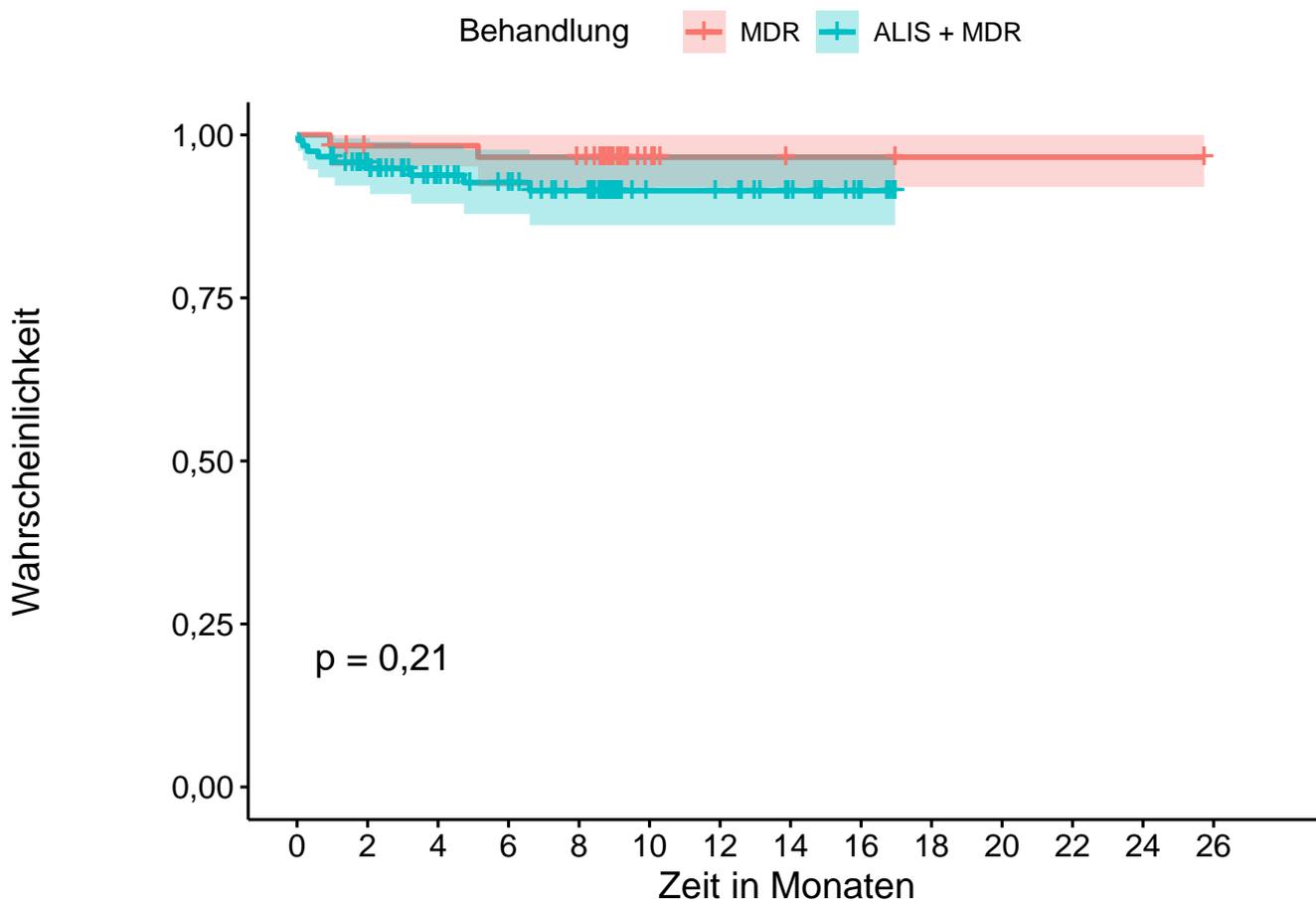


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	20	19	18	11	11	6	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_ABV



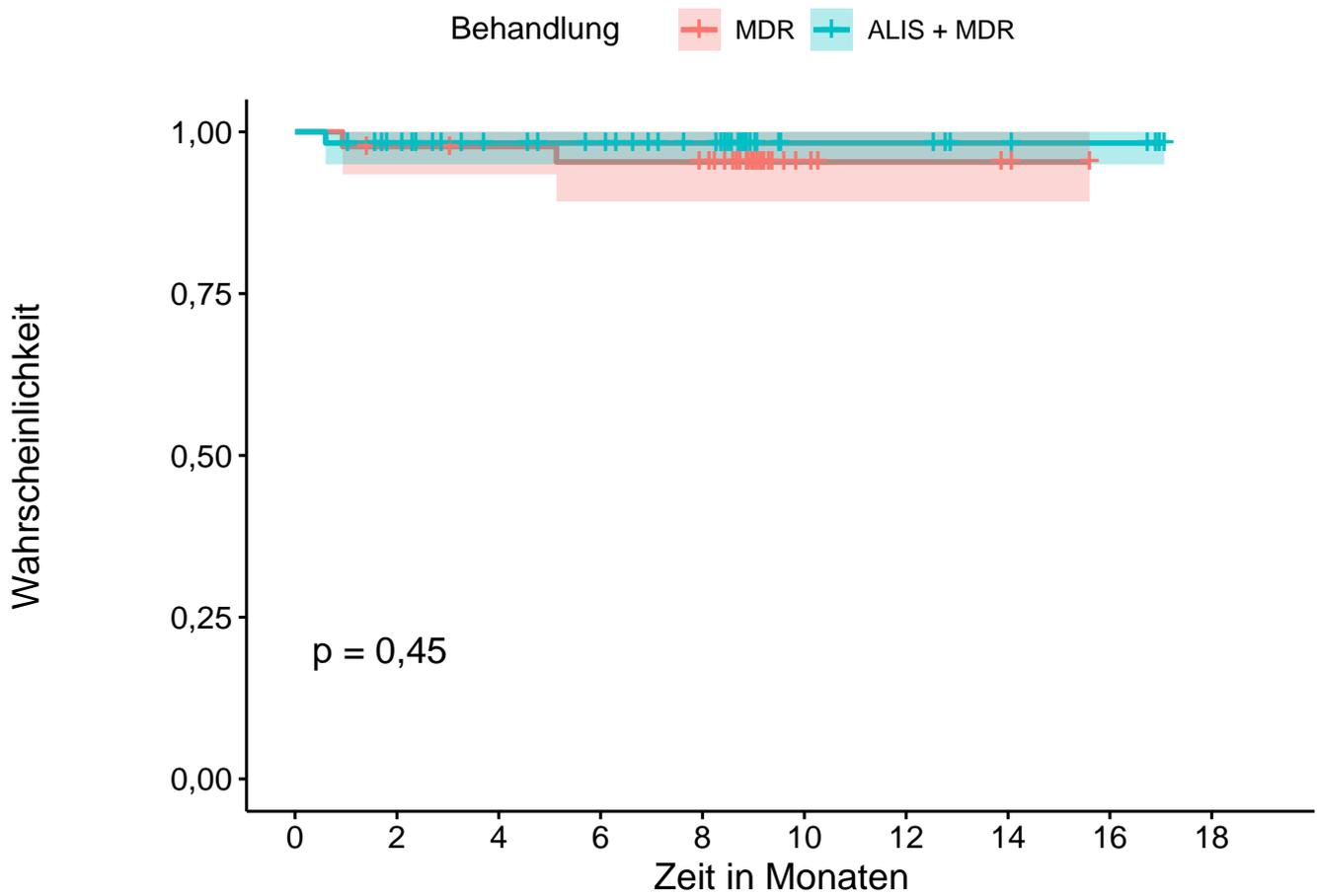
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	56	56	55	54	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	104	86	79	69	22	21	15	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_M

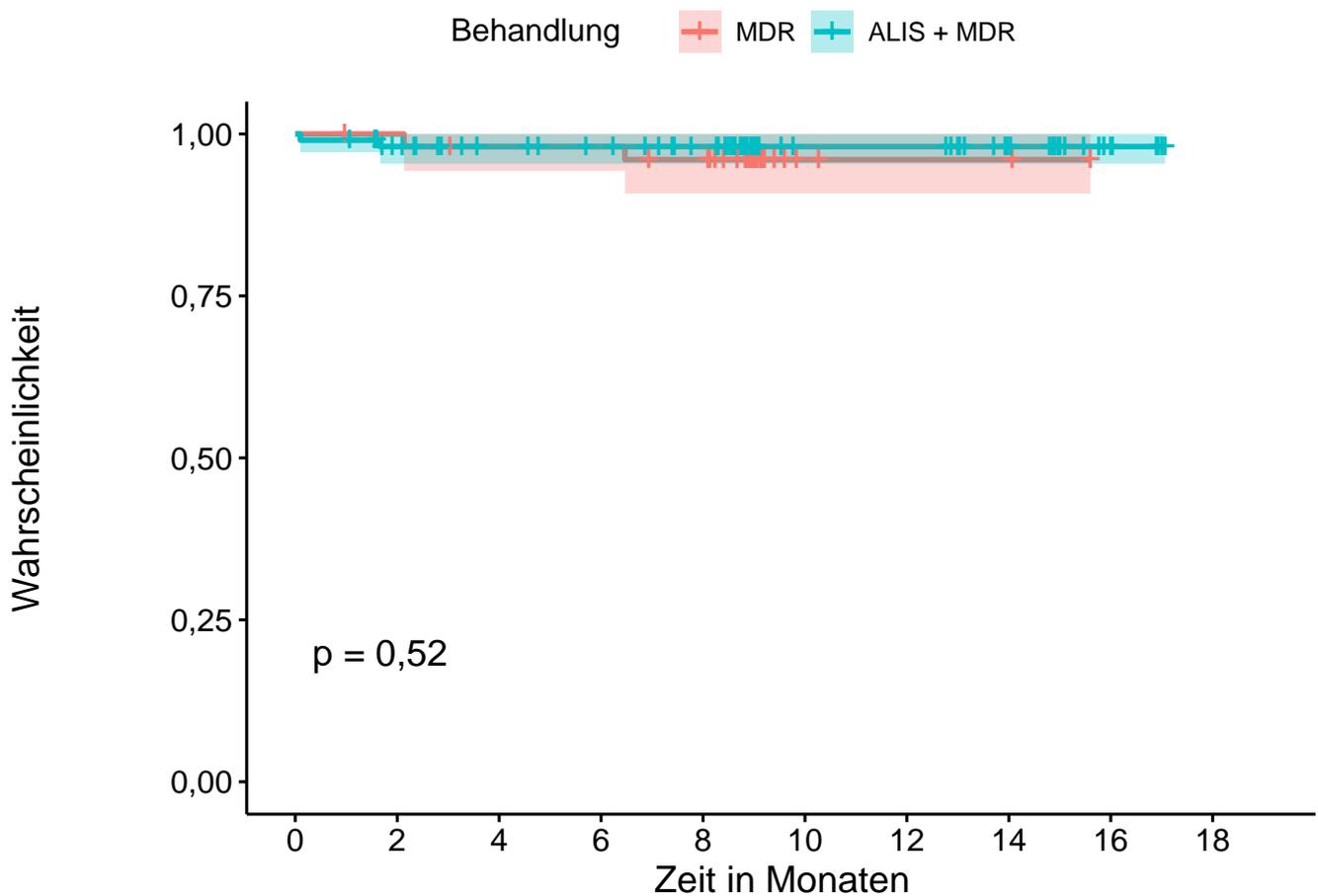


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	42	41	40	39	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	52	45	42	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_BLW



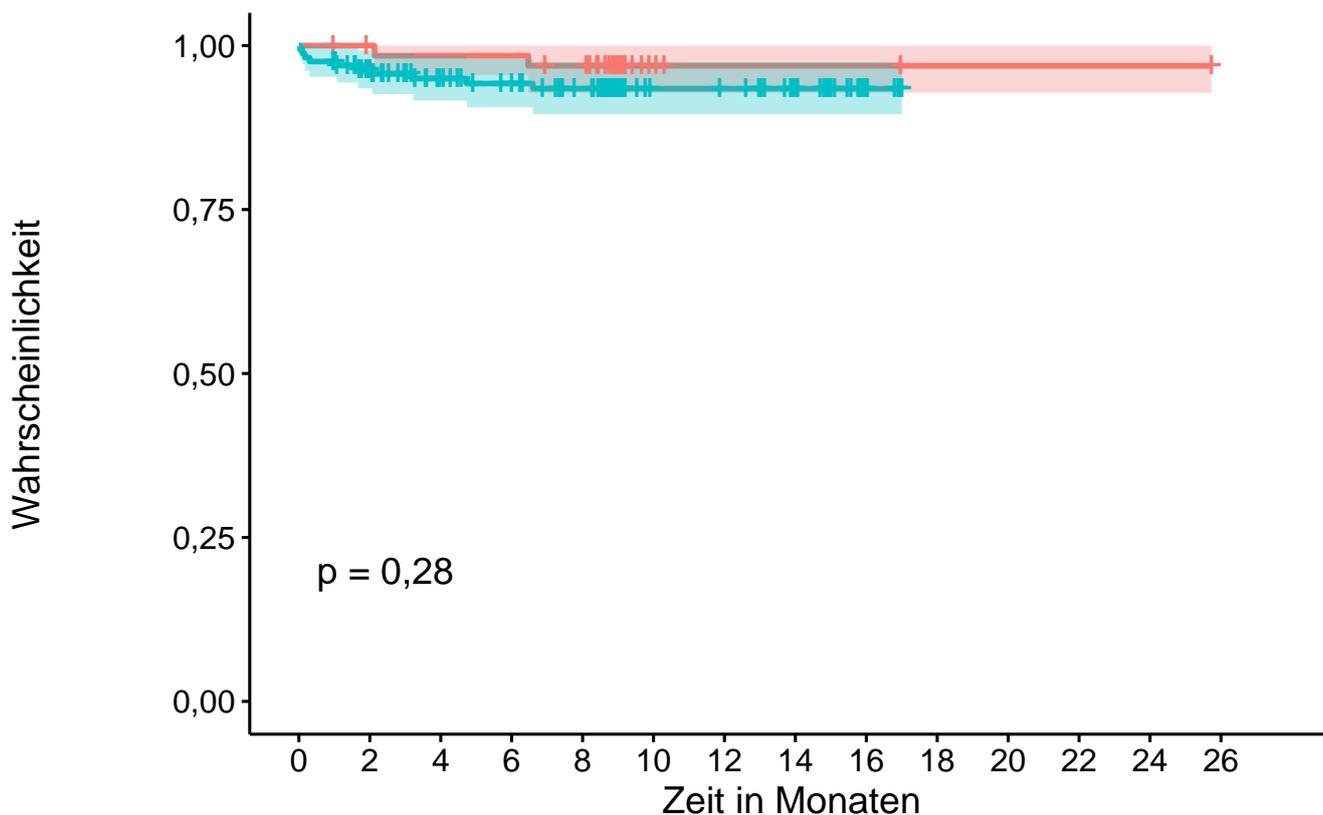
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	49	49	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	96	89	86	79	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_F

Behandlung MDR ALIS + MDR

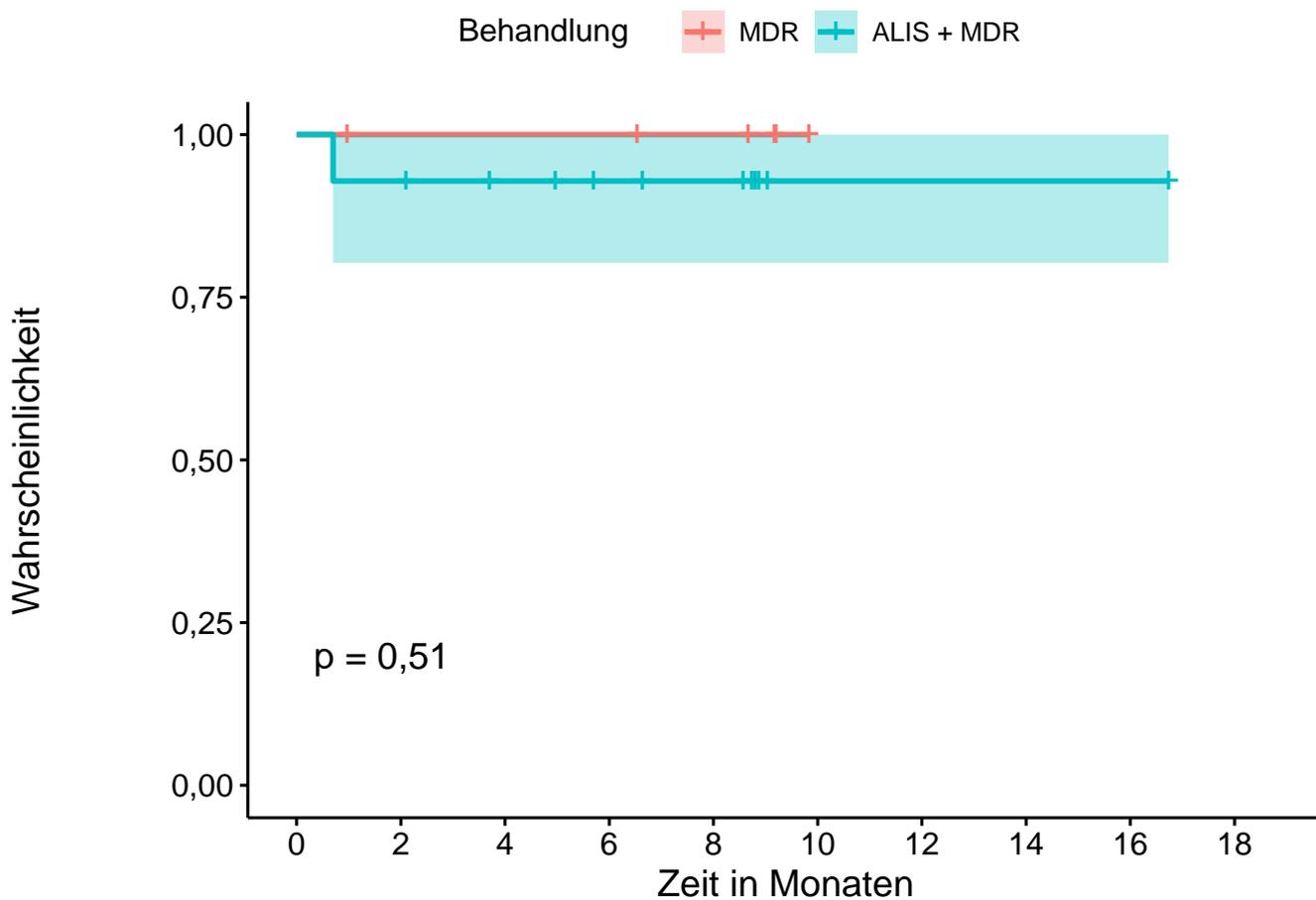


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	64	64	62	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	148	130	123	113	42	41	28	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Asia (excluding Japa



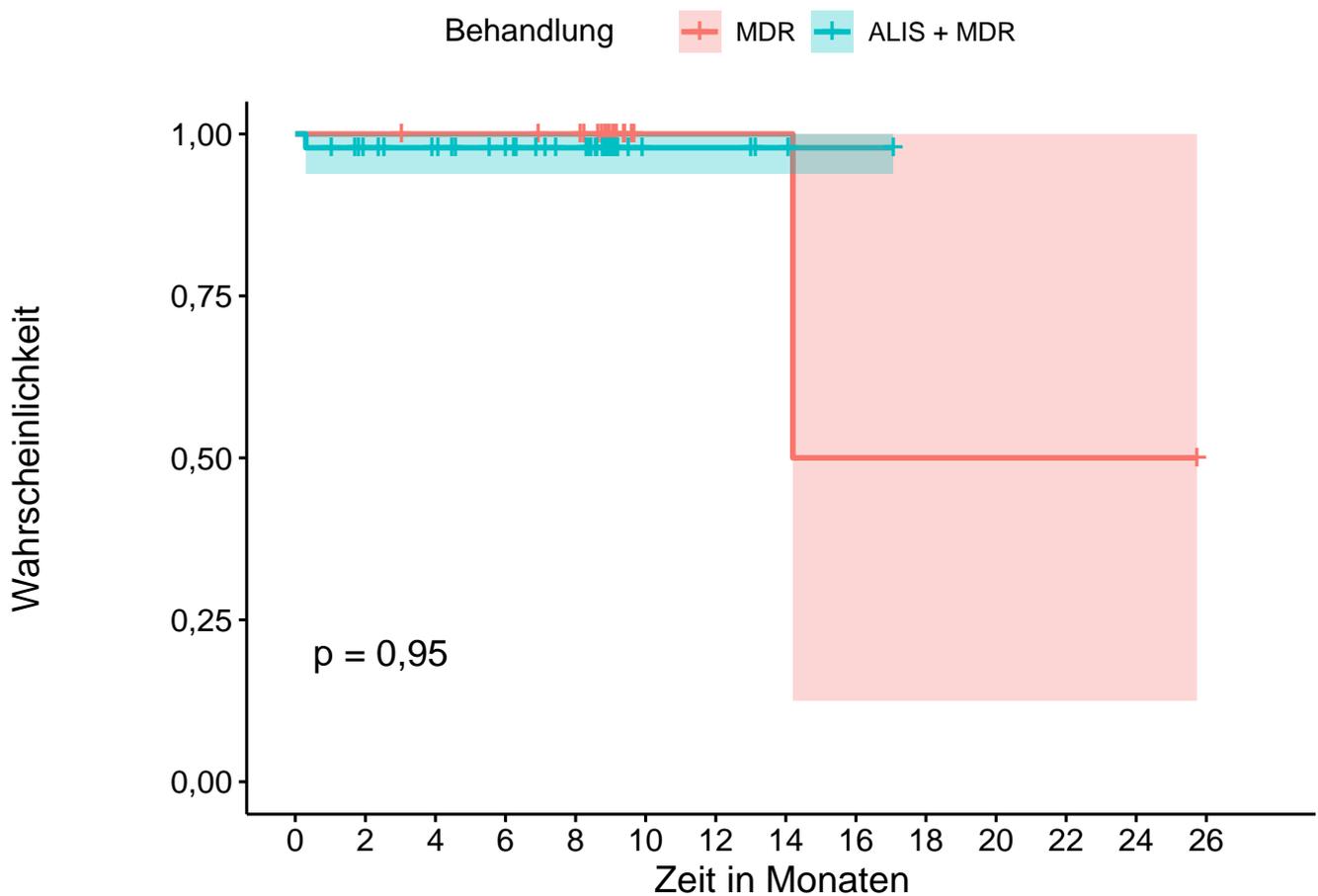
Behandlung

Patienten unter Risiko

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Europe

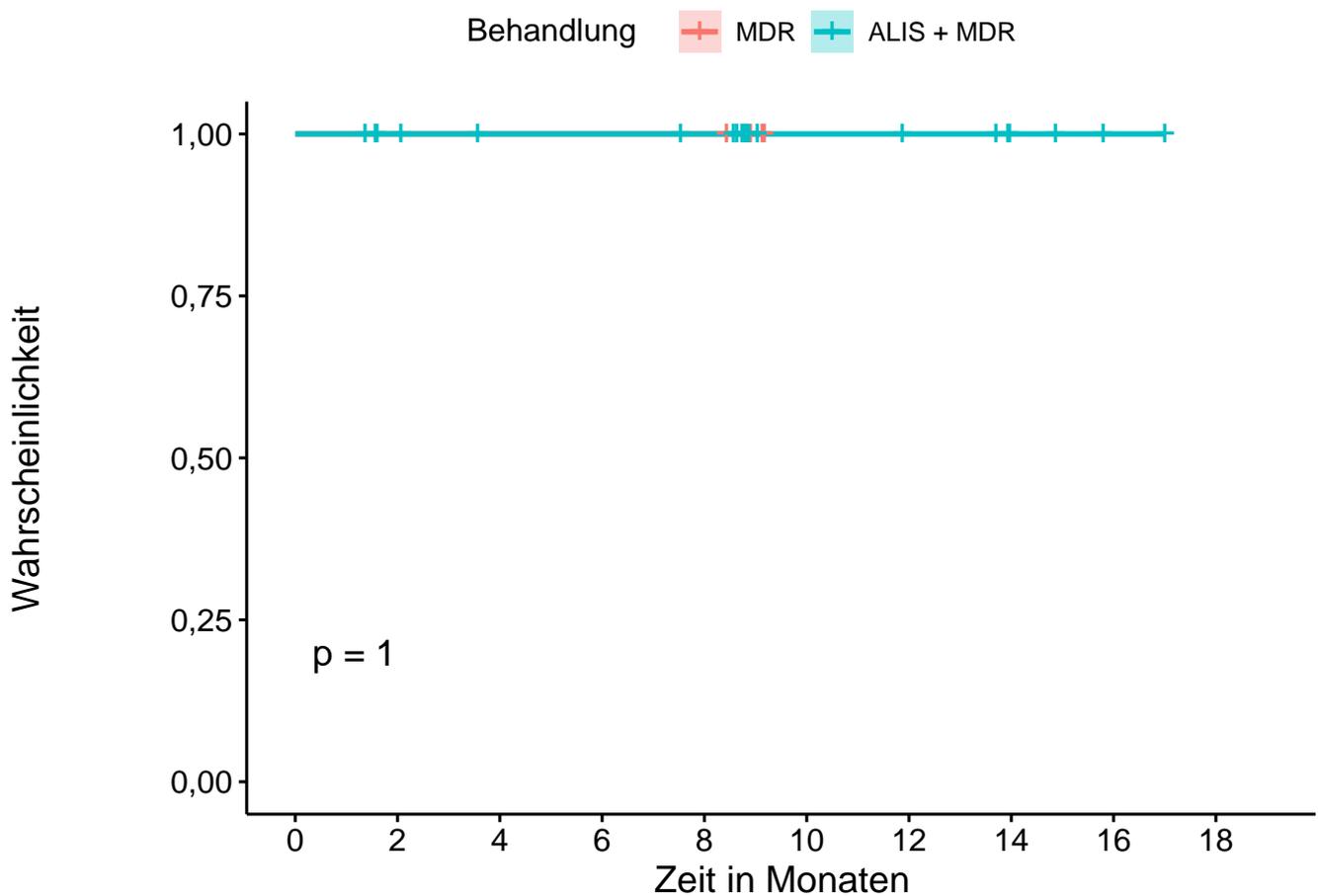


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	41	37	32	26	4	4	2	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Japan



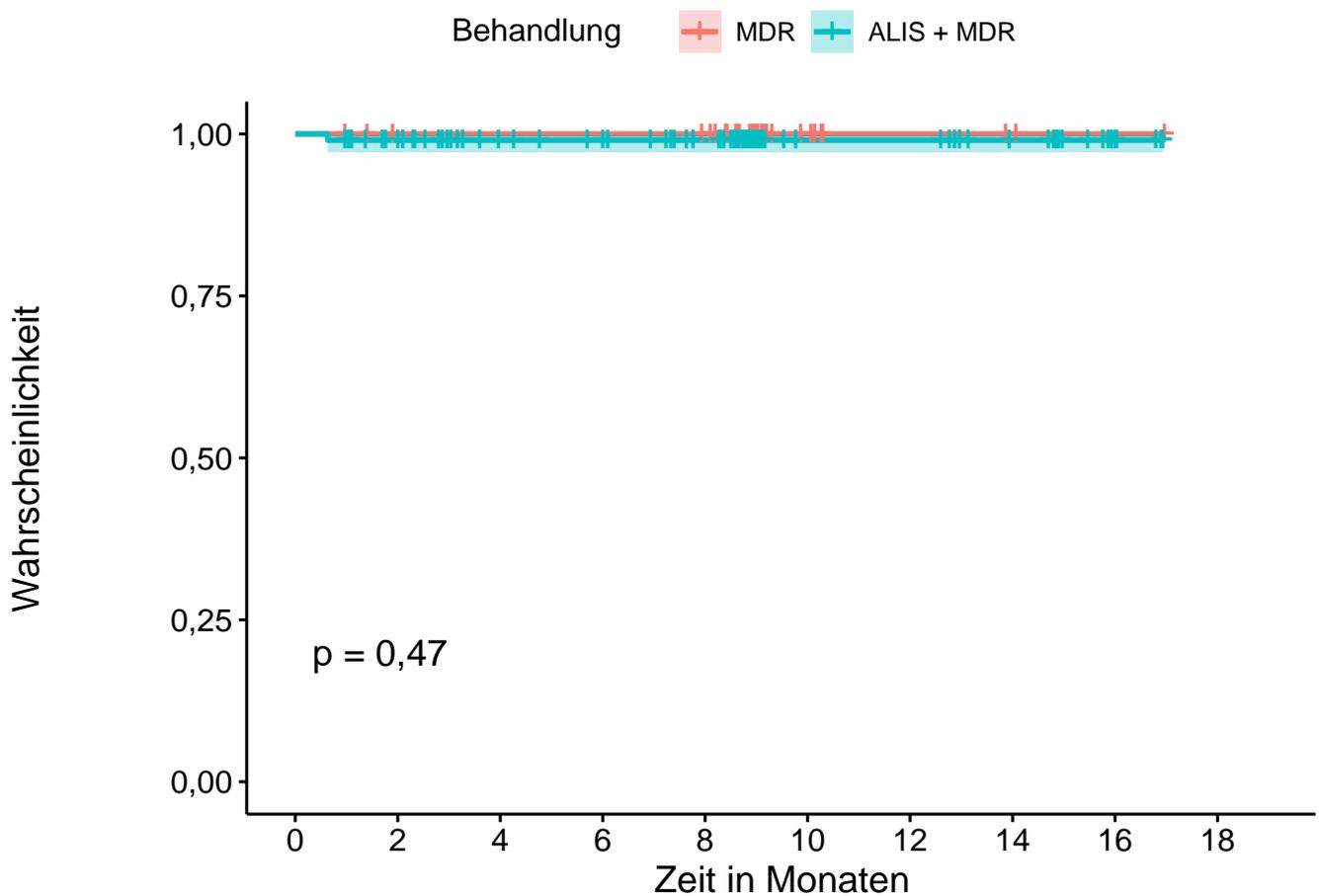
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_North America

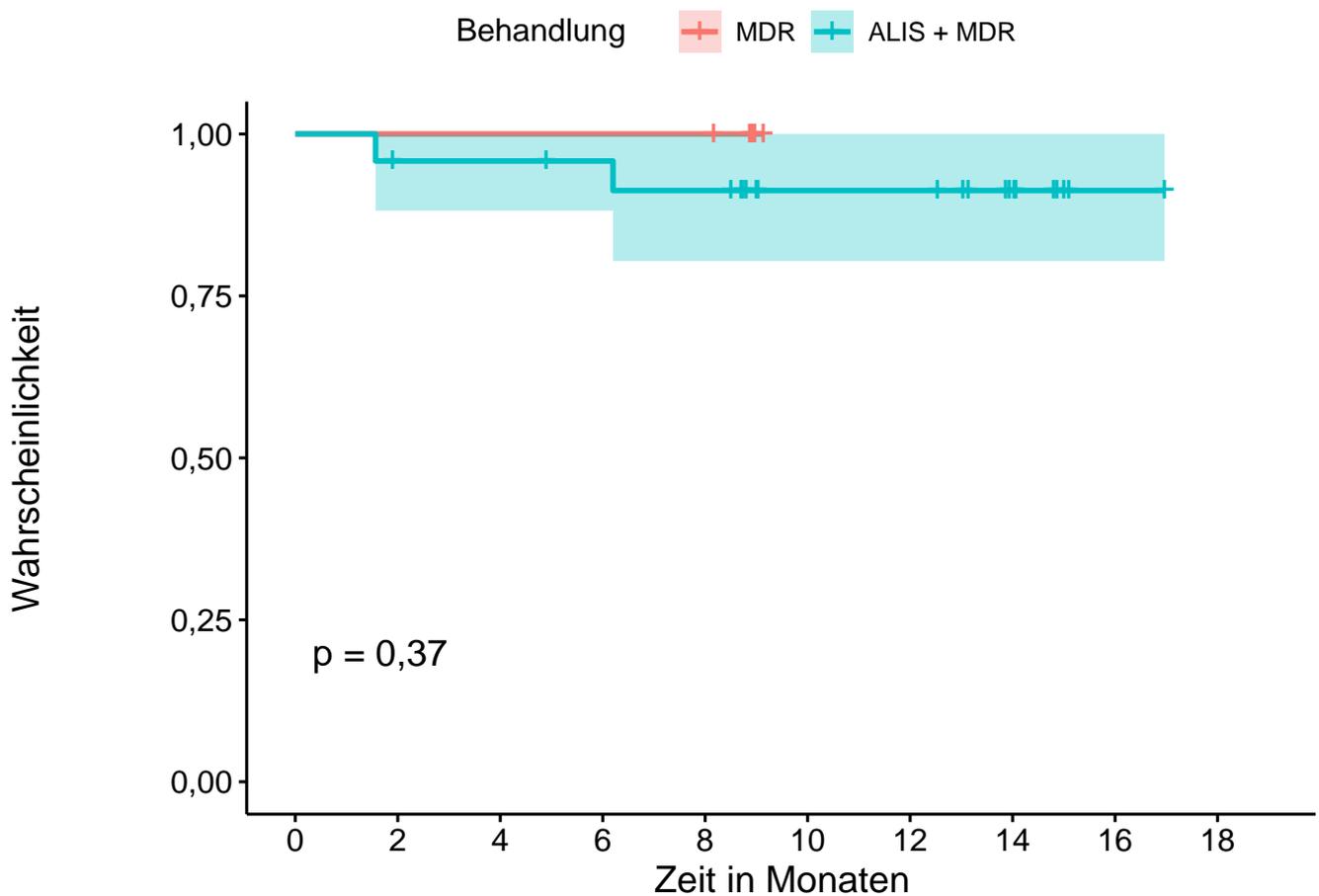


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Oceana



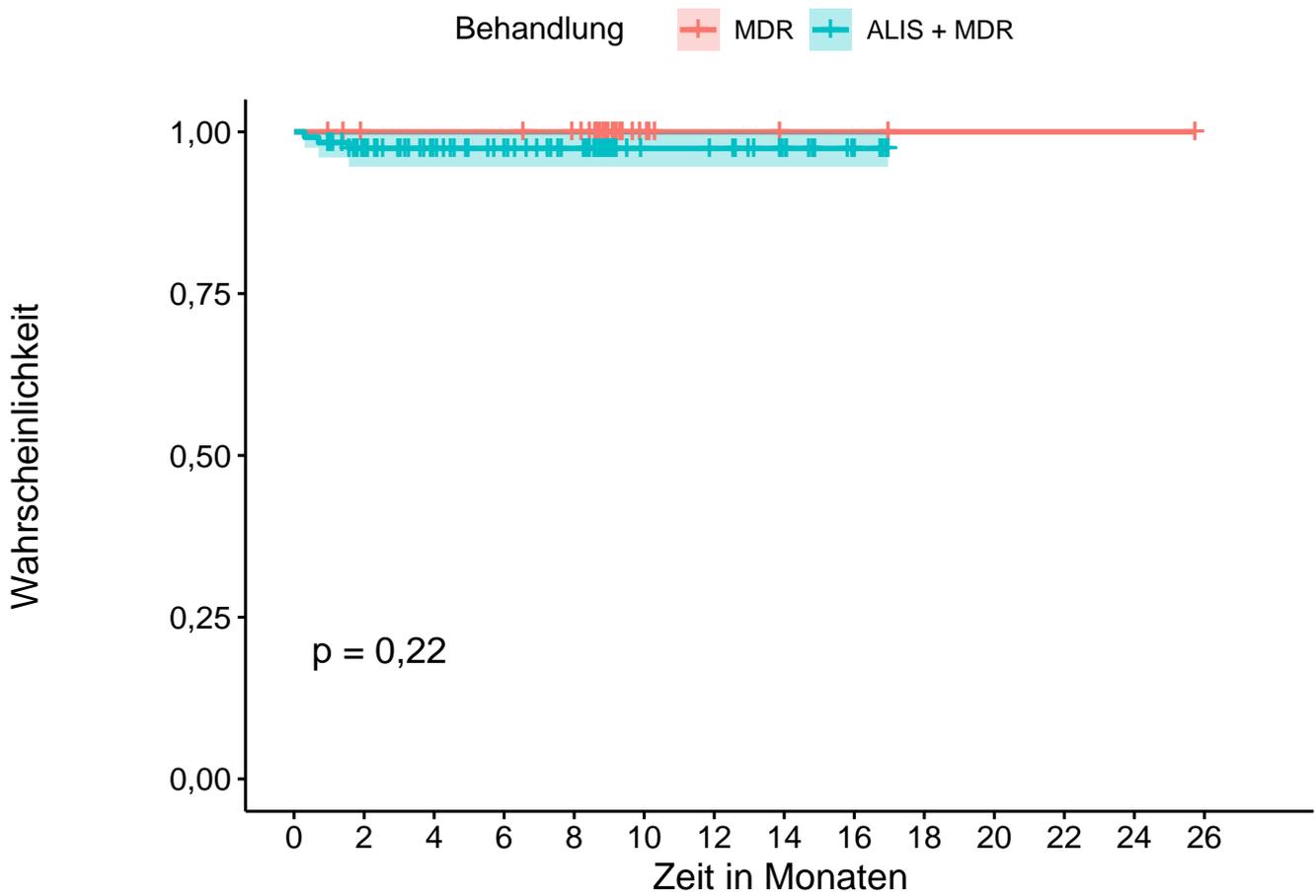
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	22	21	20	13	13	8	1	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_ABV



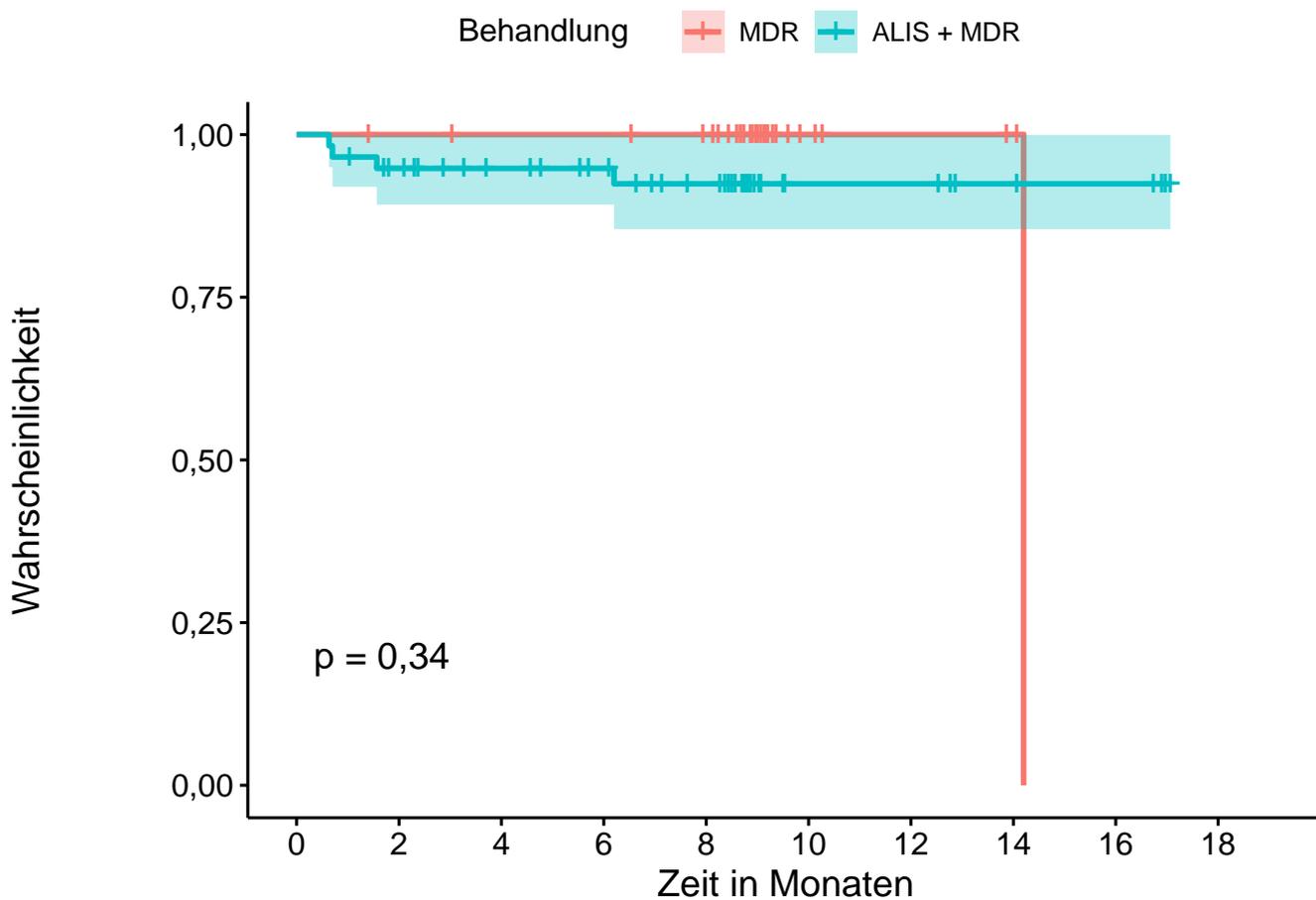
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	105	90	82	72	23	22	16	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_M



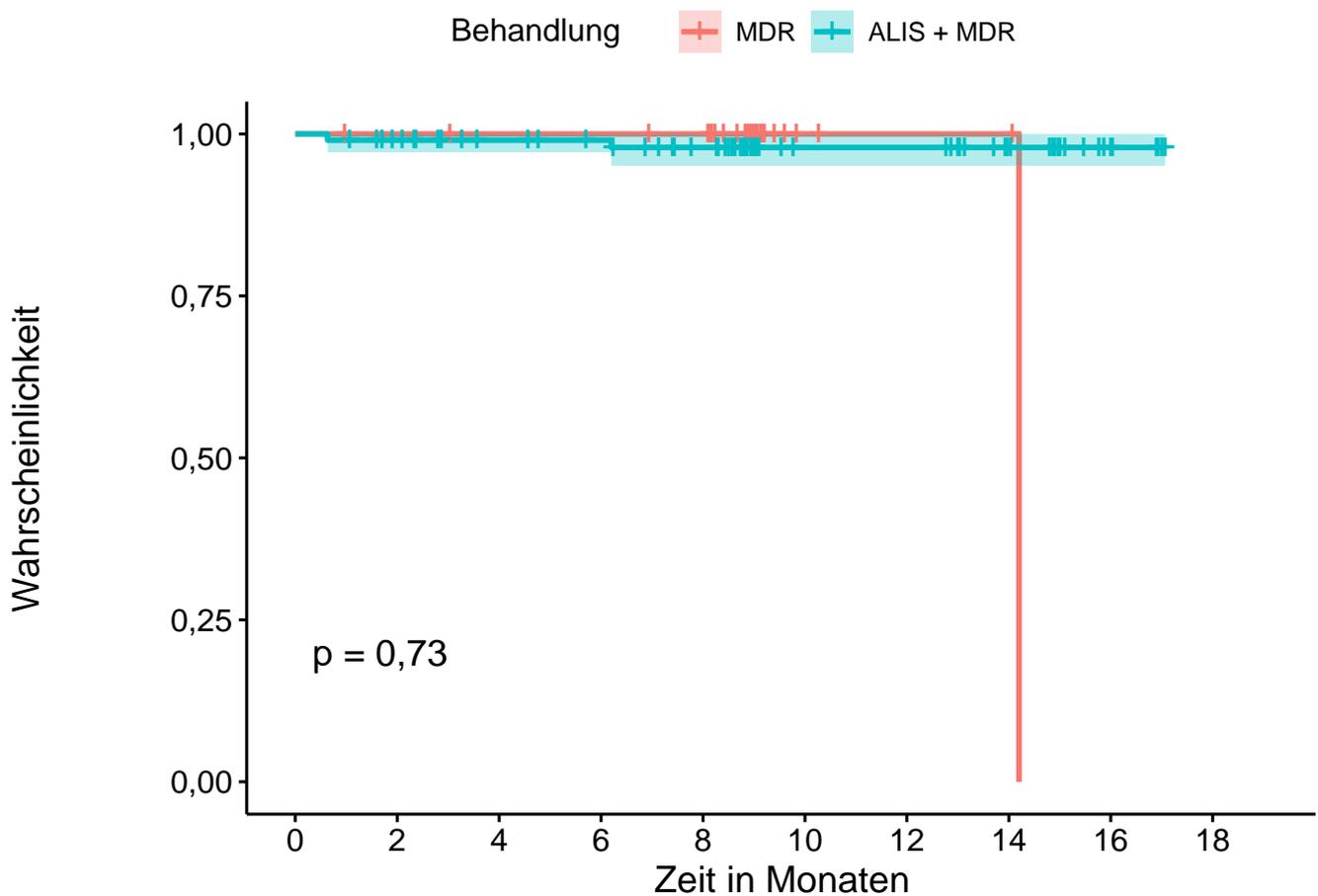
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	51	45	41	35	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_BLW

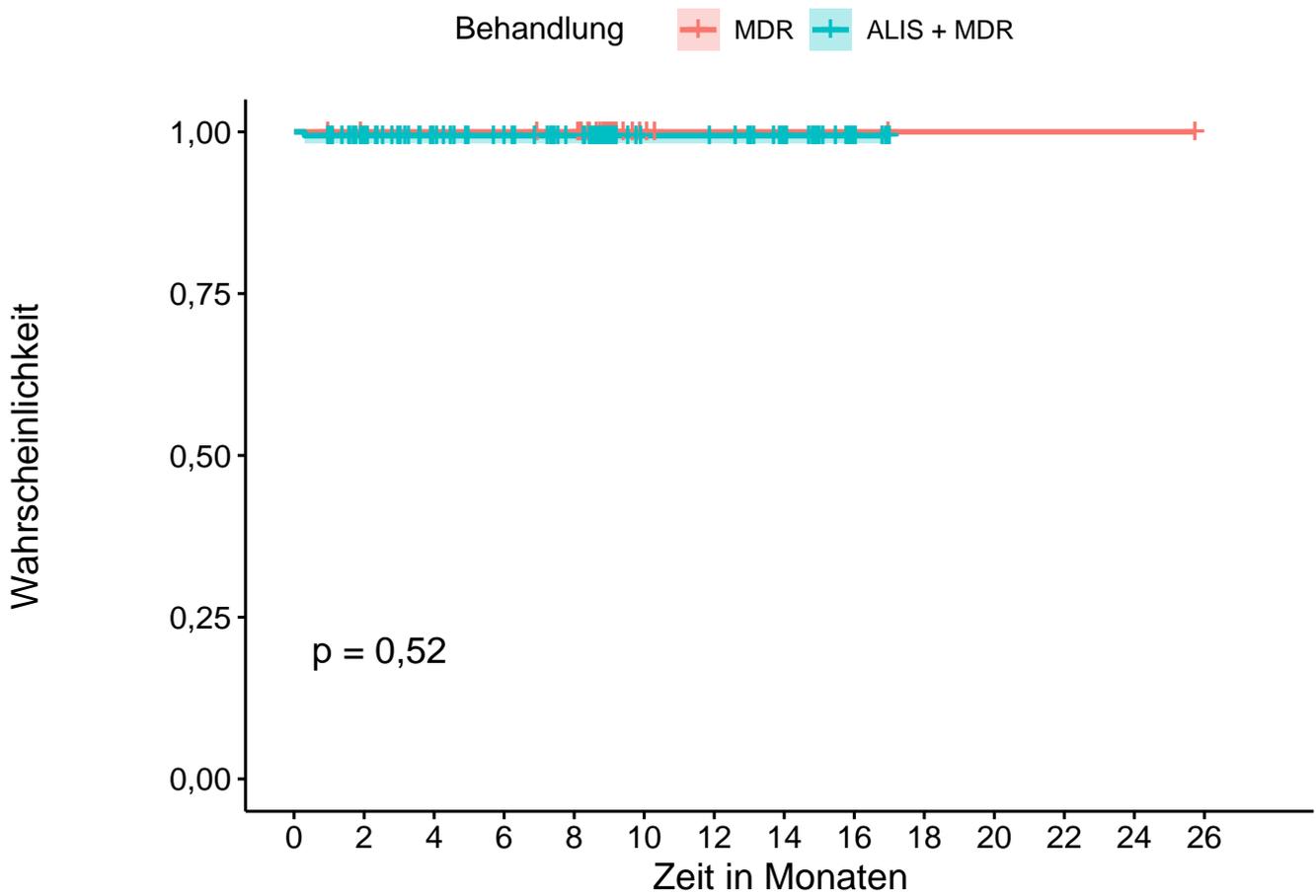


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Severe AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_F

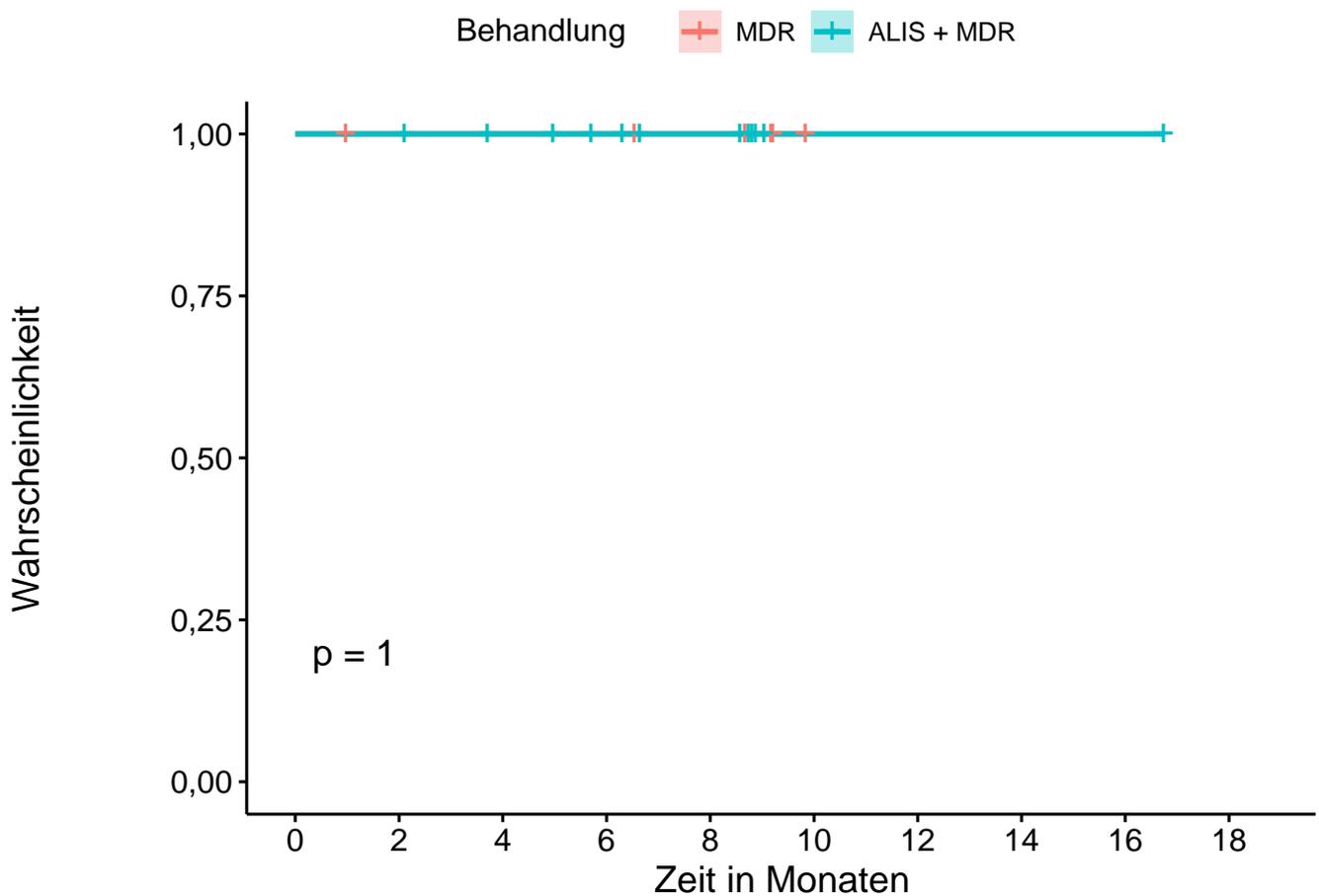


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	136	129	118	43	42	29	7	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Asia (excluding Japan)



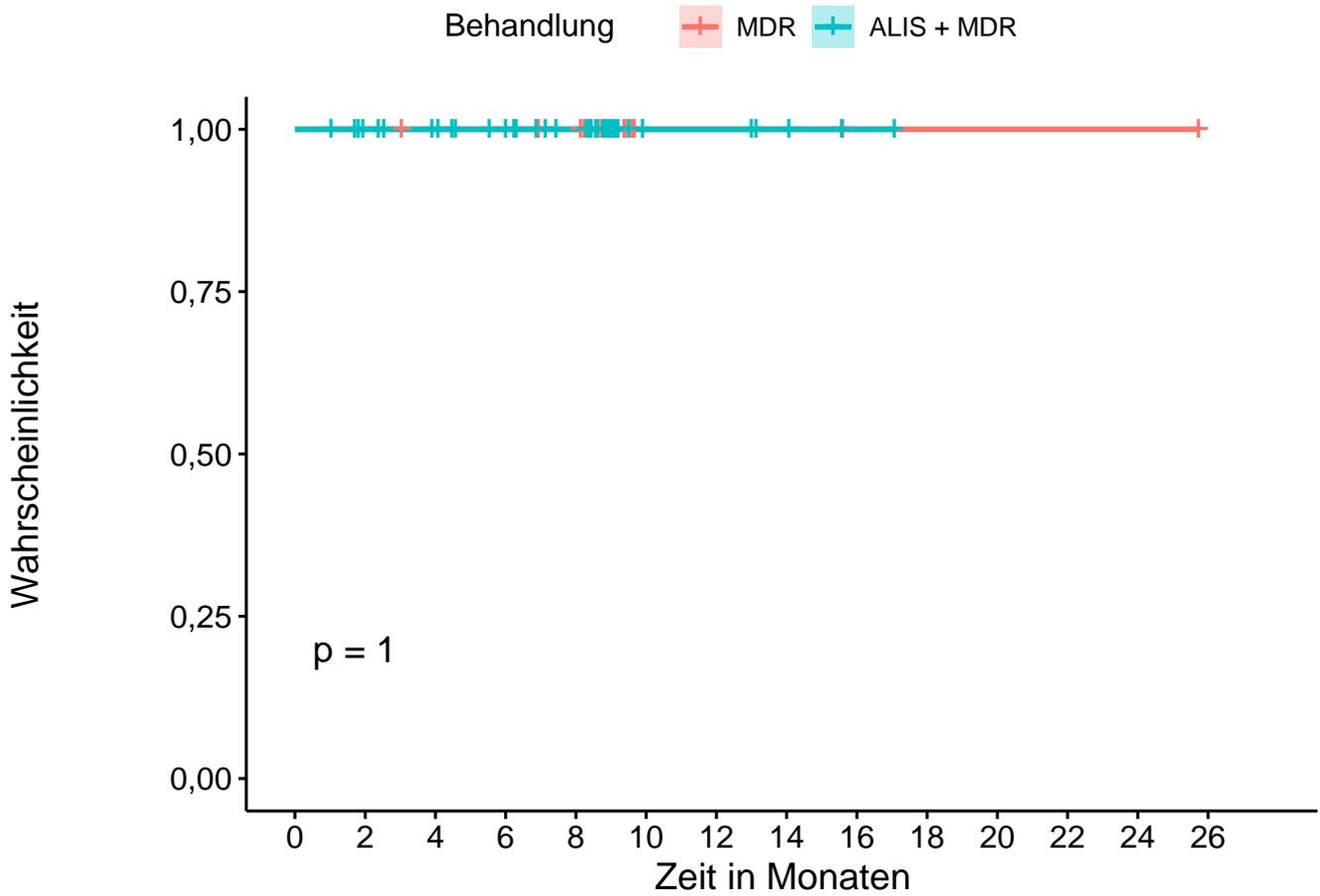
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Europe

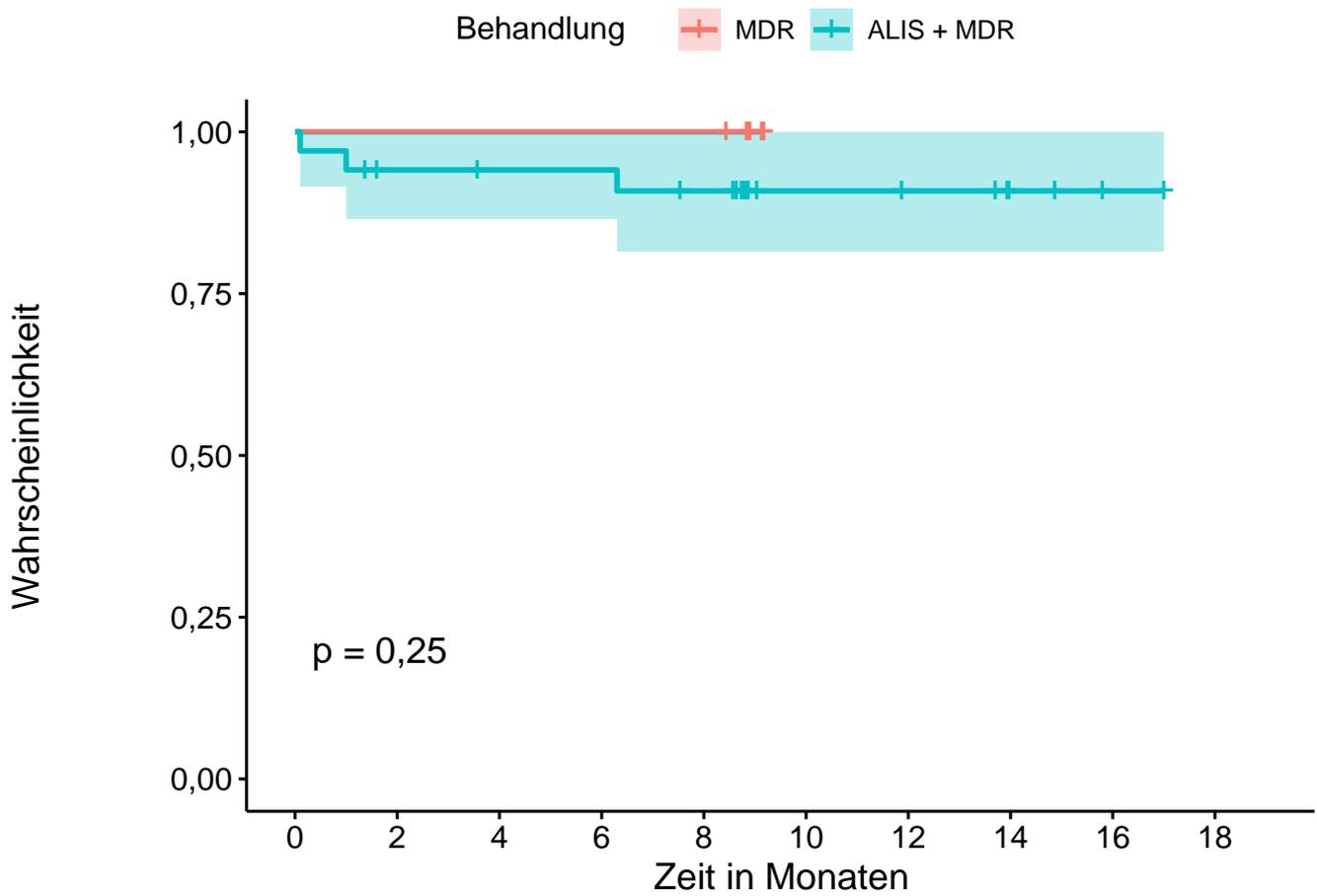


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Japan



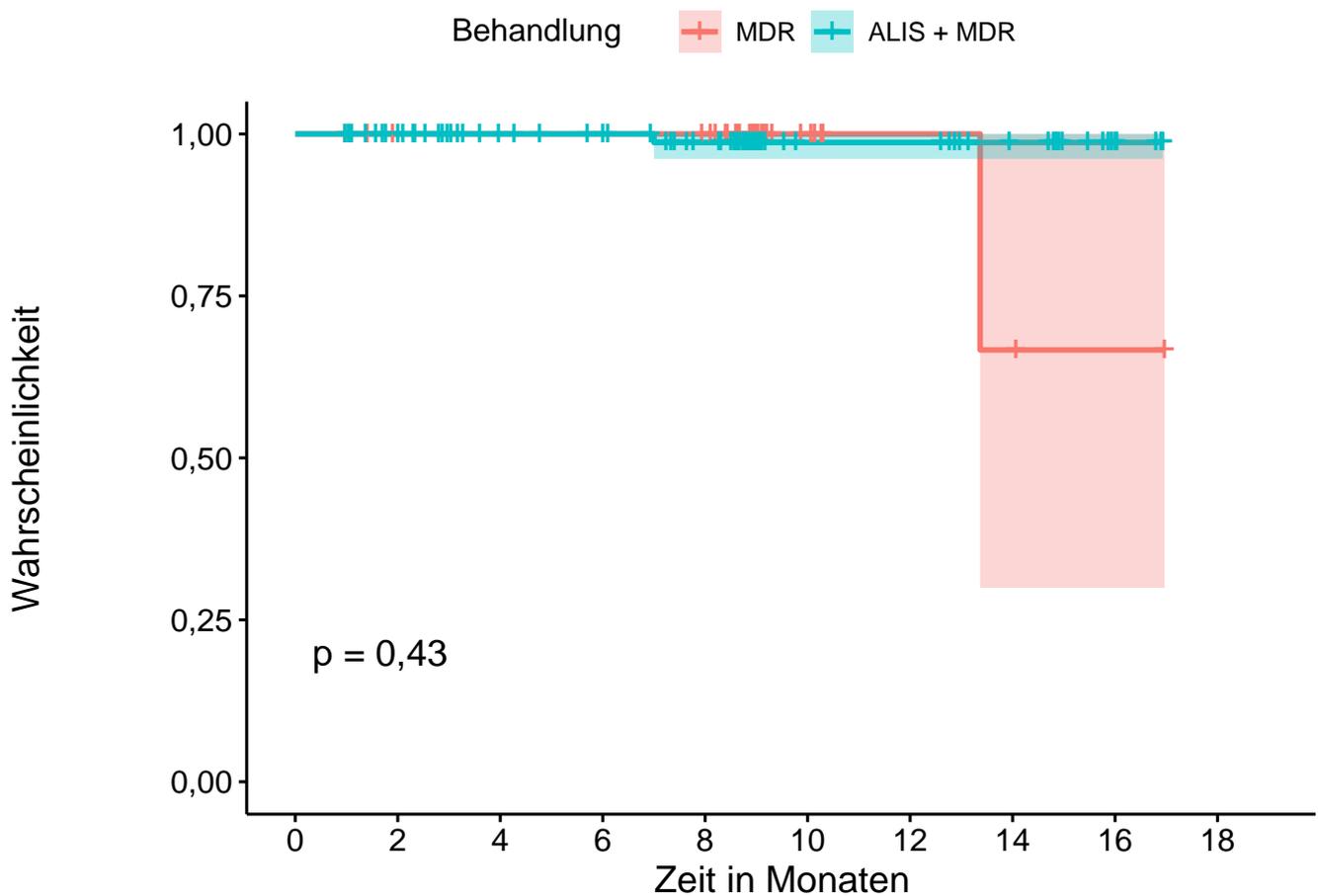
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	29	29	27	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_North America

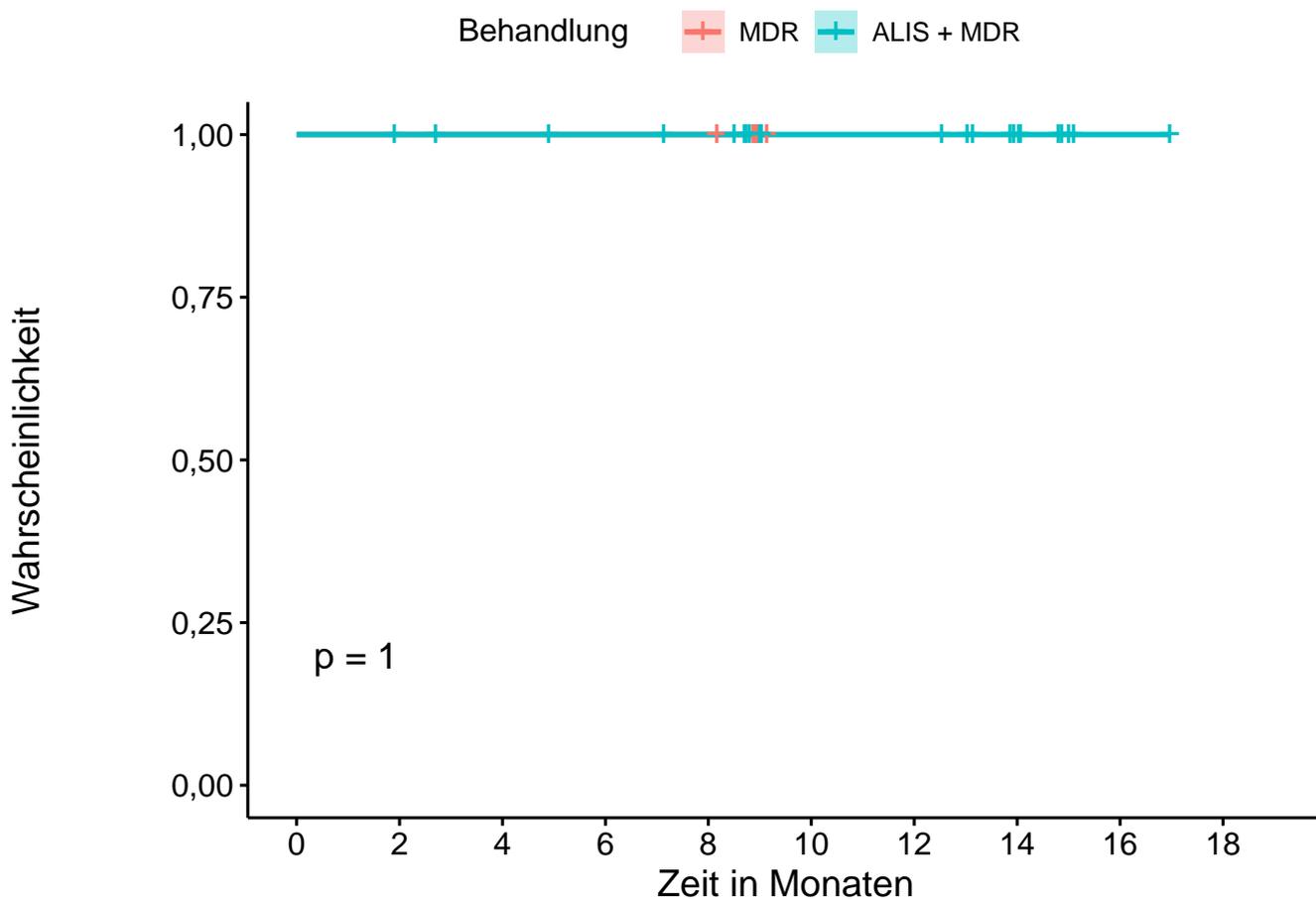


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	70	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_Oceana



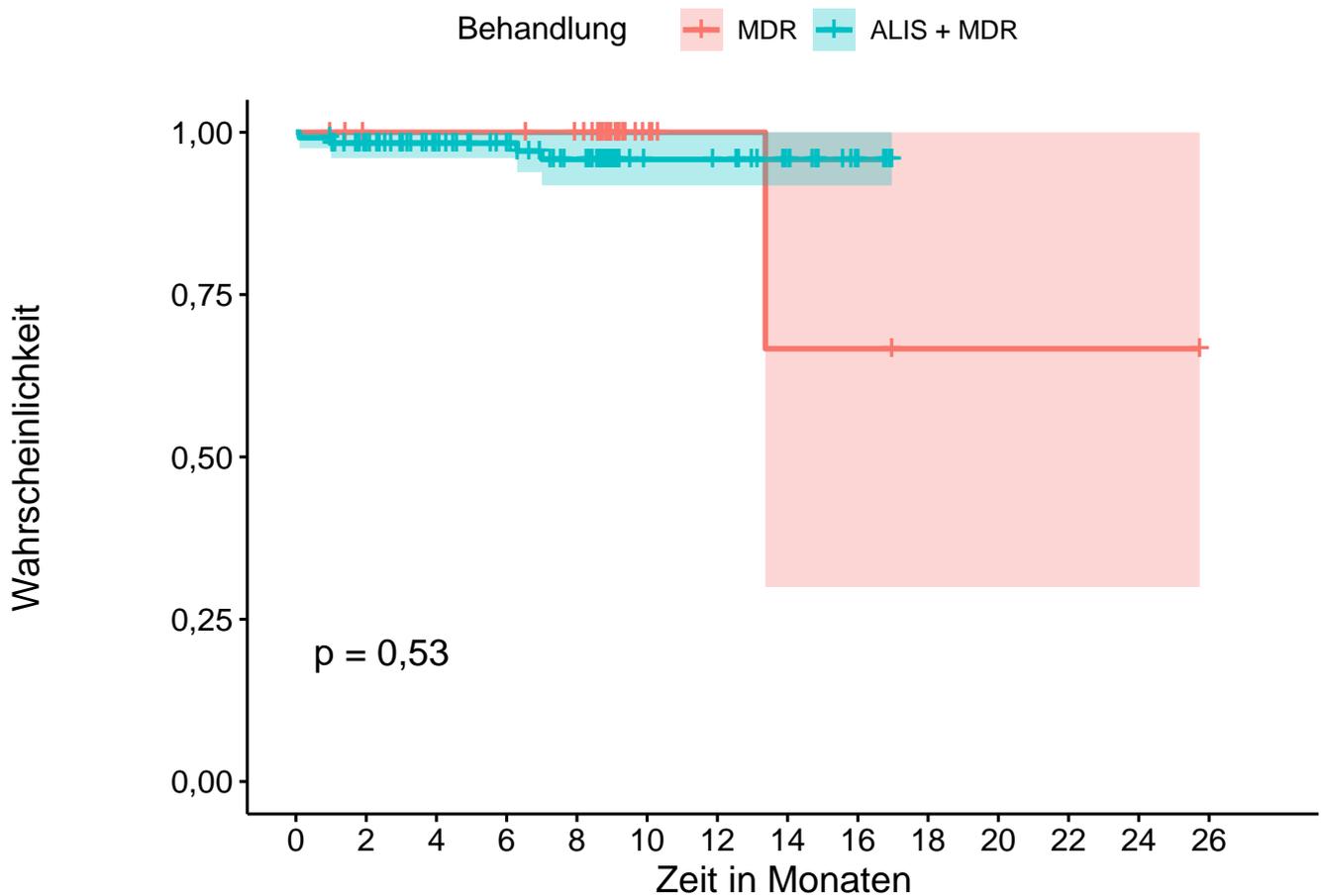
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_ABV

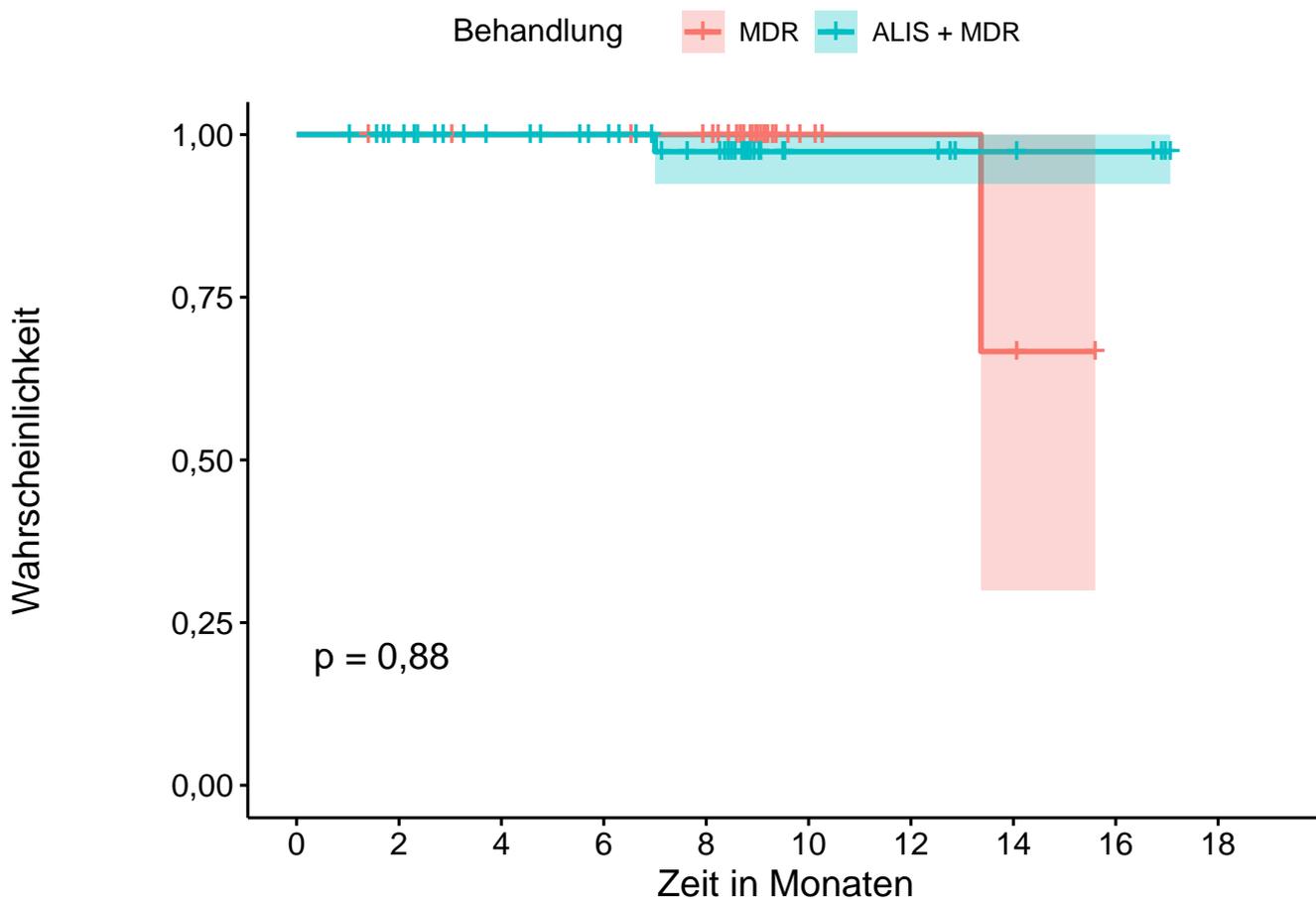


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	107	92	84	71	24	23	17	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_M



Behandlung

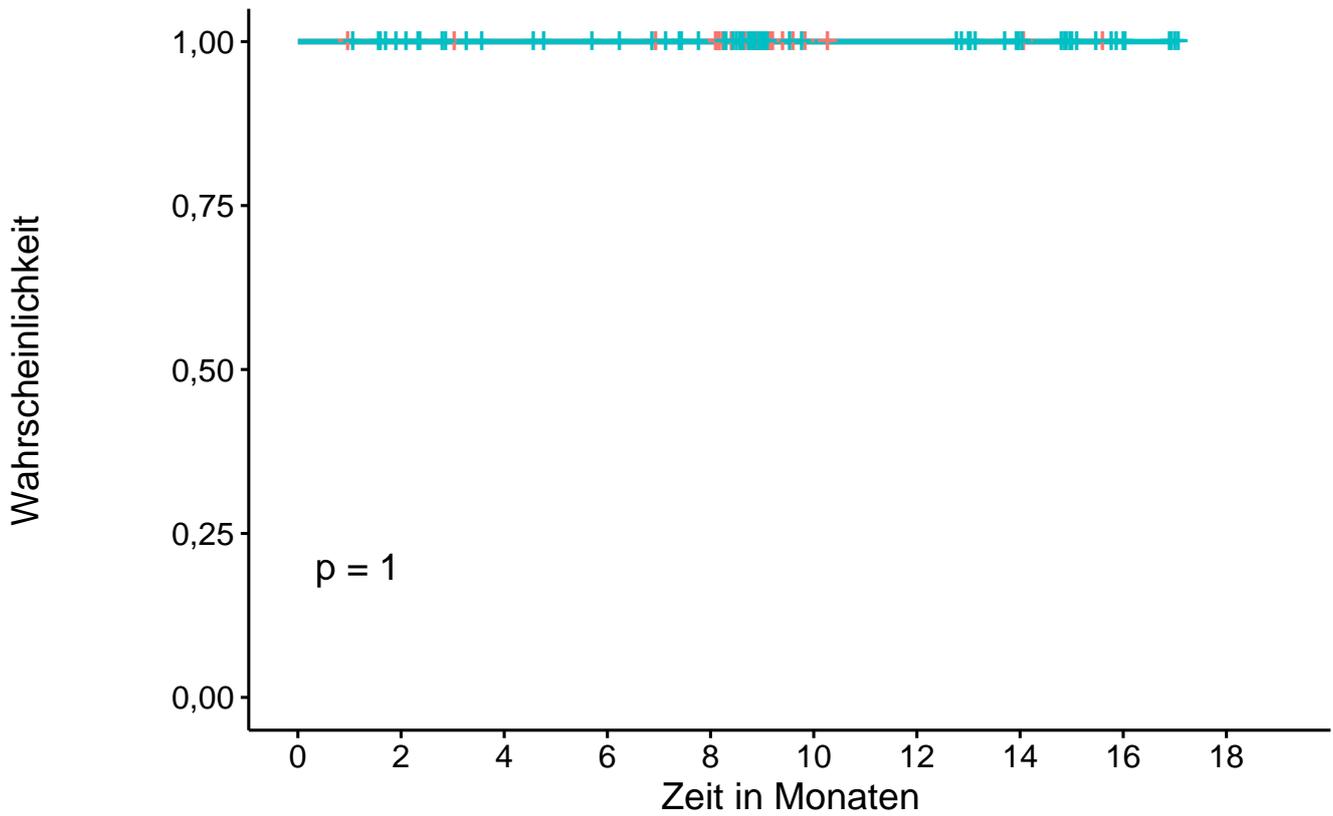
Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	34	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

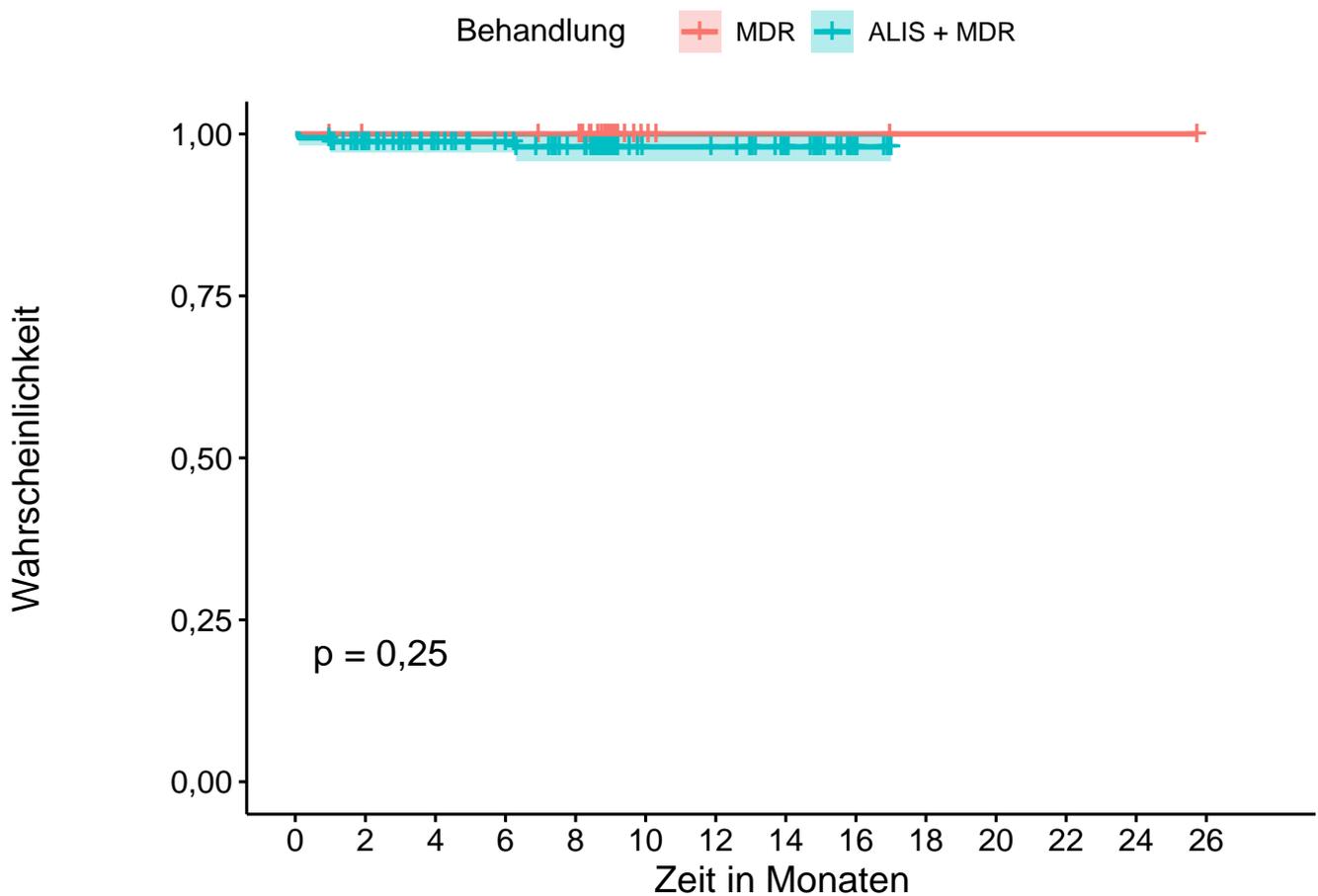


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_ALVEOLITIS\_ALLERGIC\_F

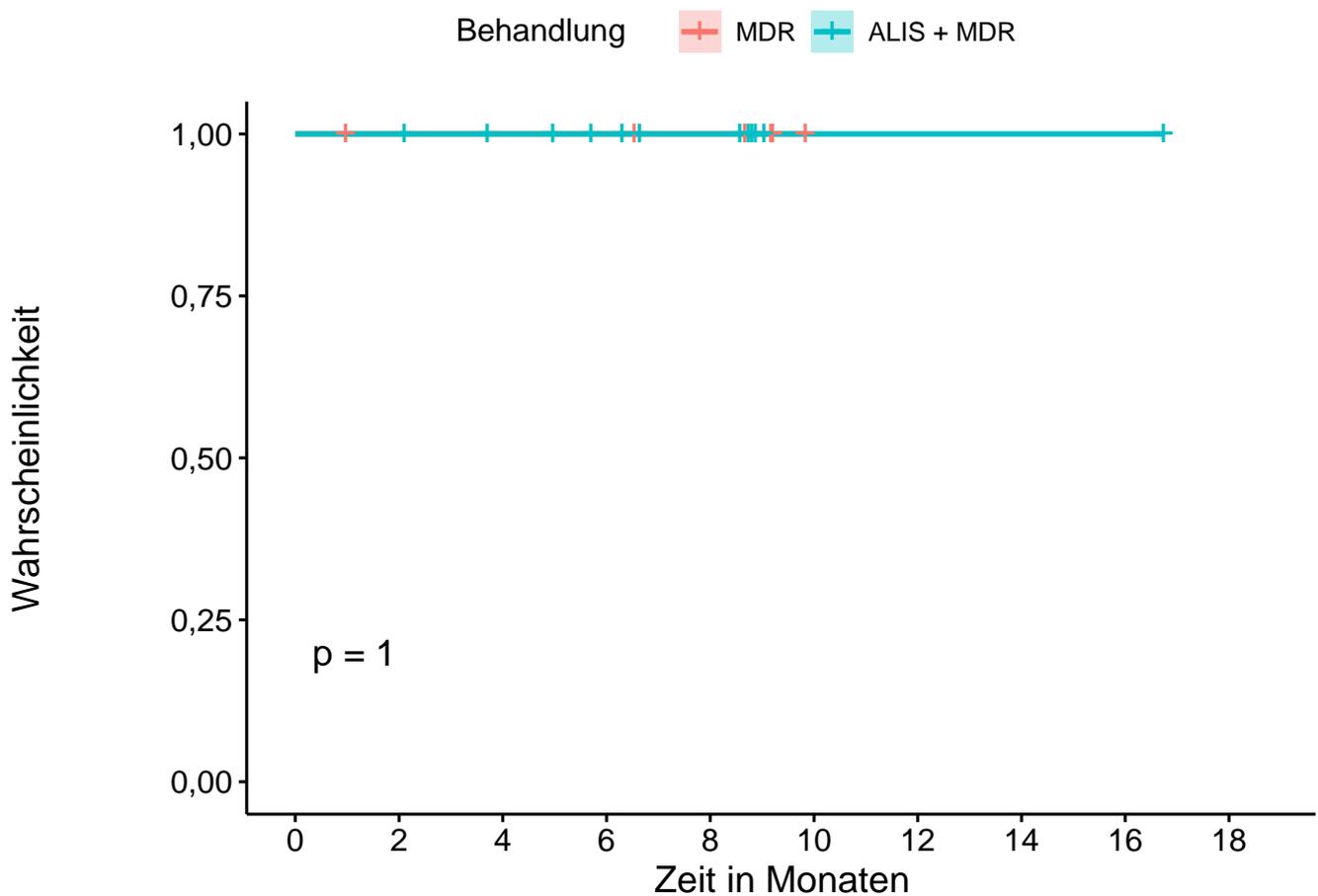


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	137	130	118	44	43	30	7	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_Asia (excluding Japan)



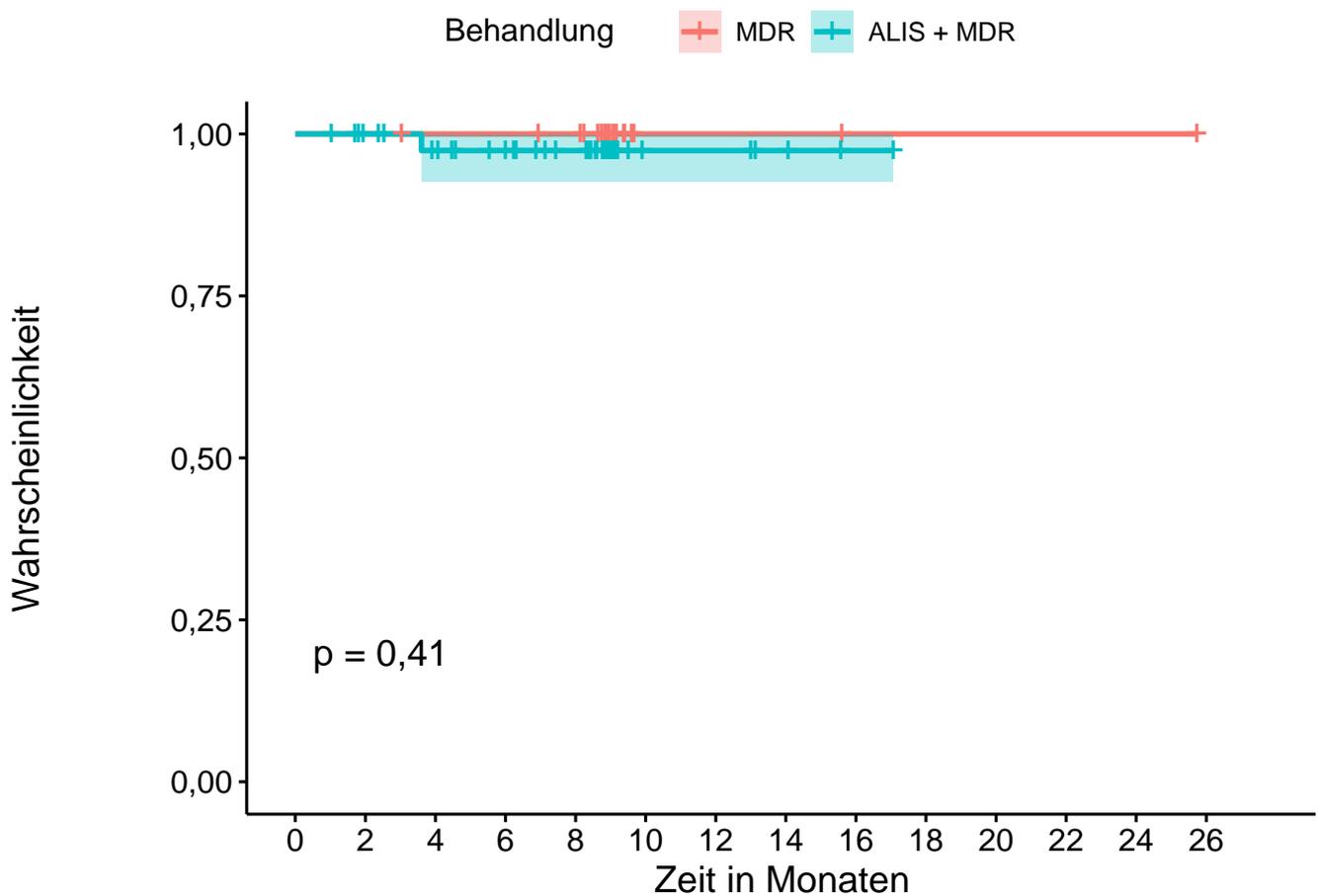
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_Europe

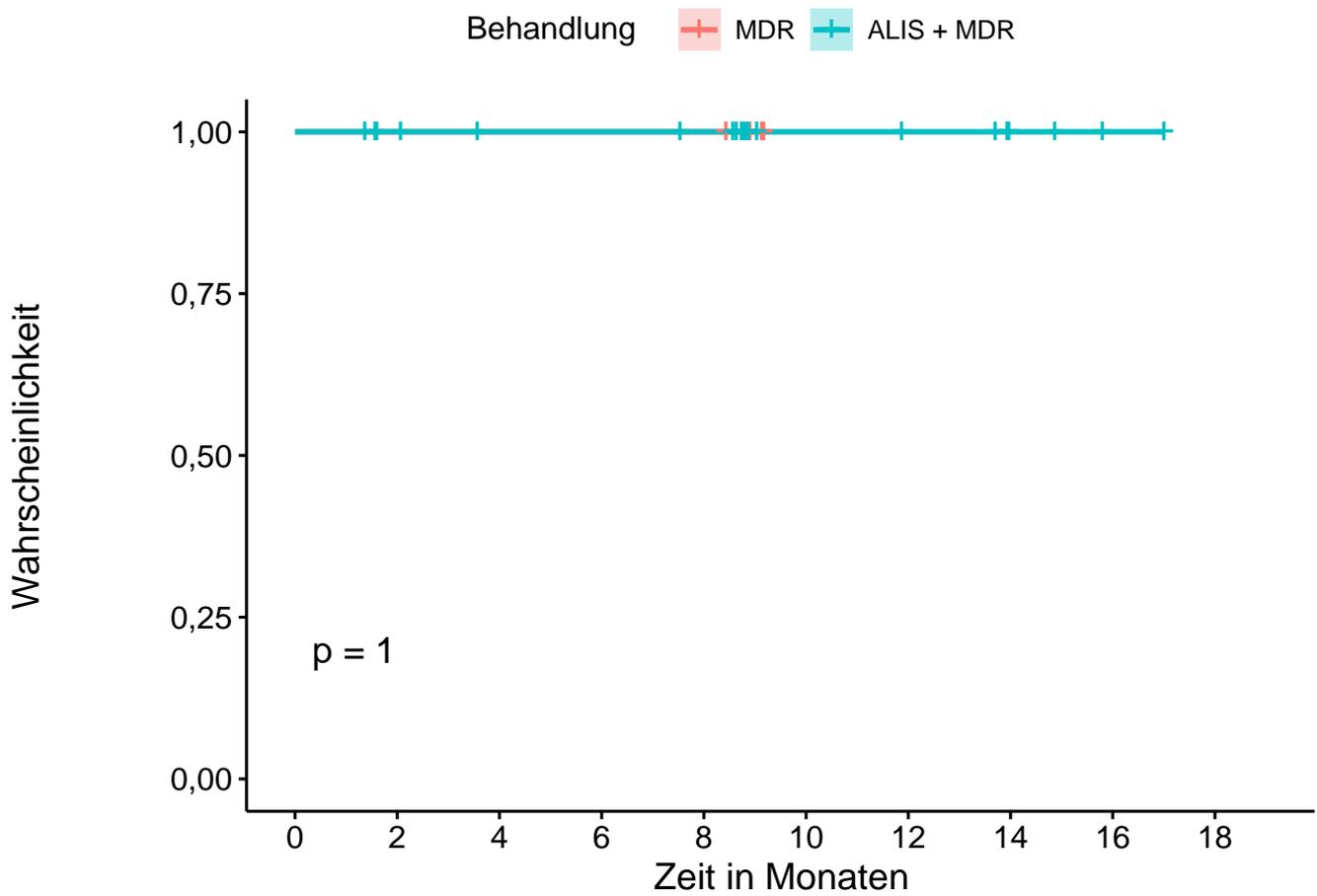


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	37	32	26	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_Japan



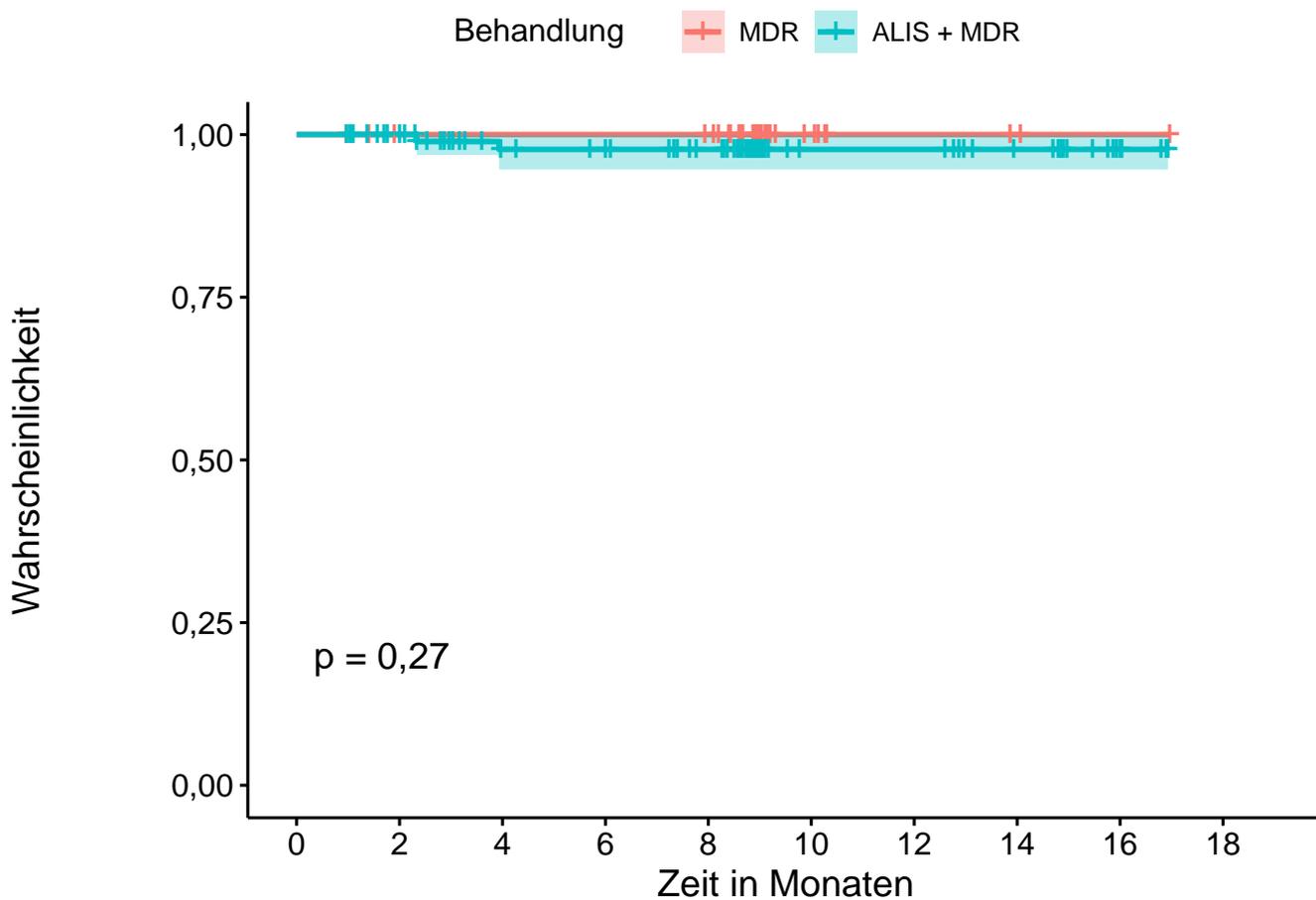
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_North America

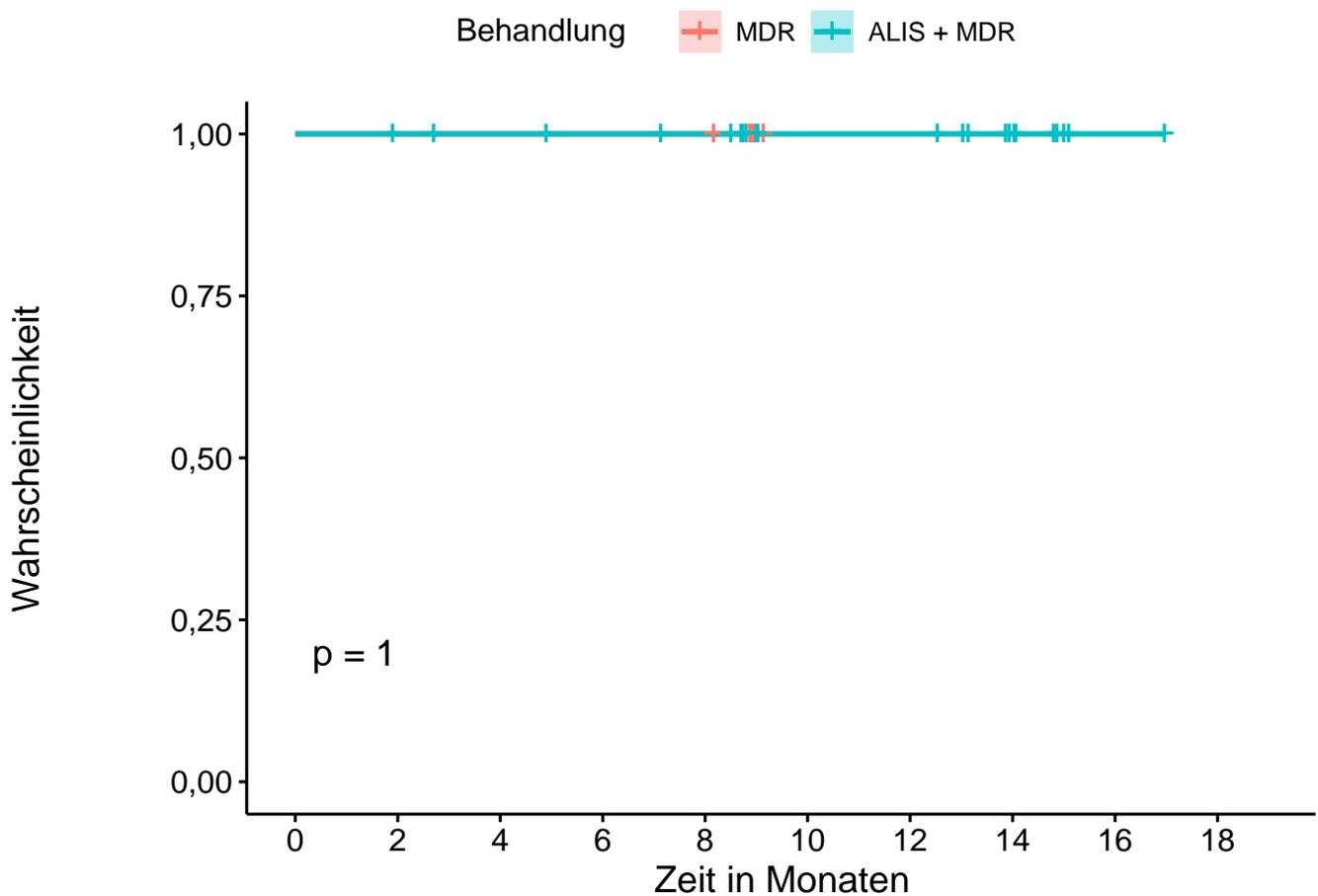


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	80	78	71	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_Oceana



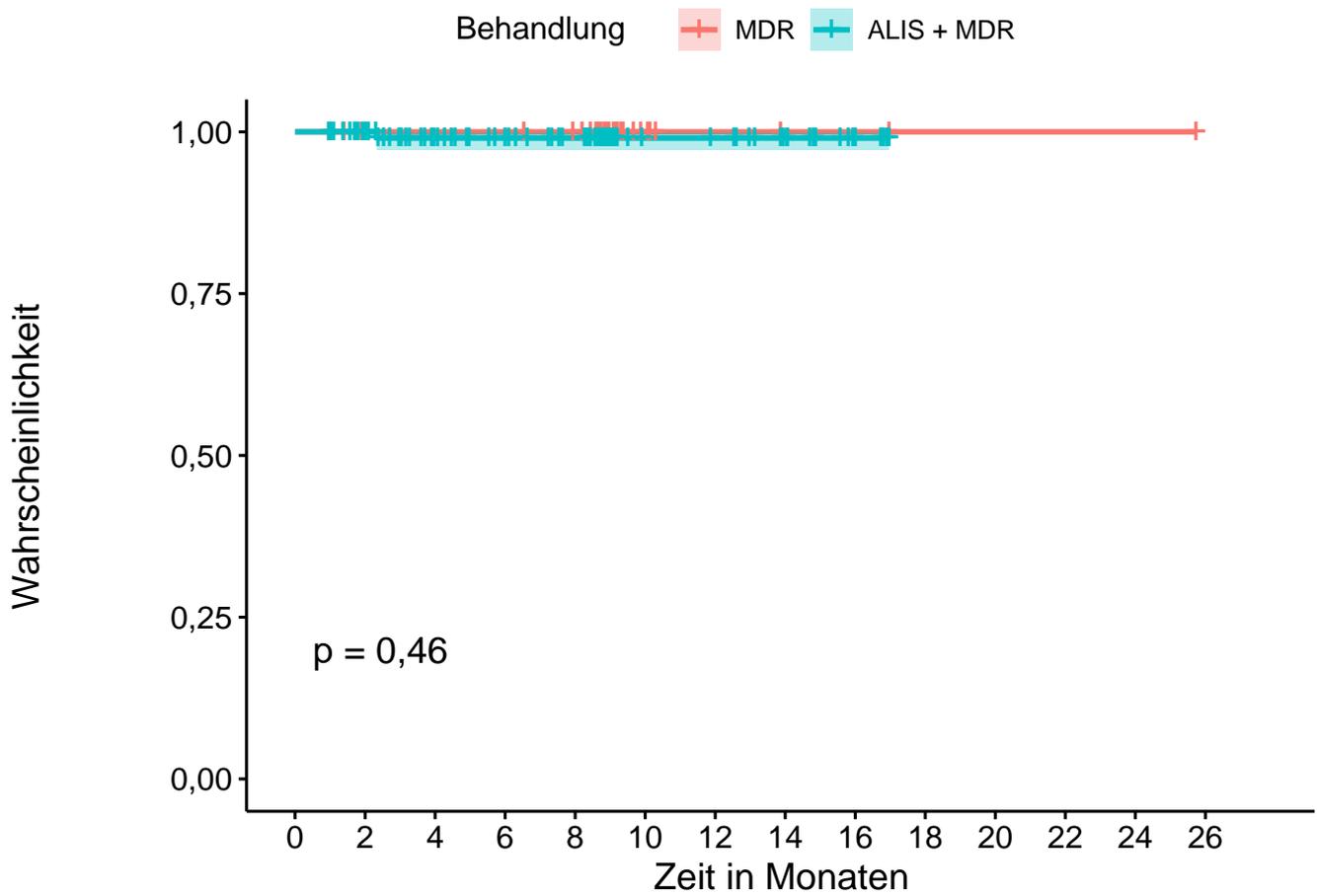
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_ABV



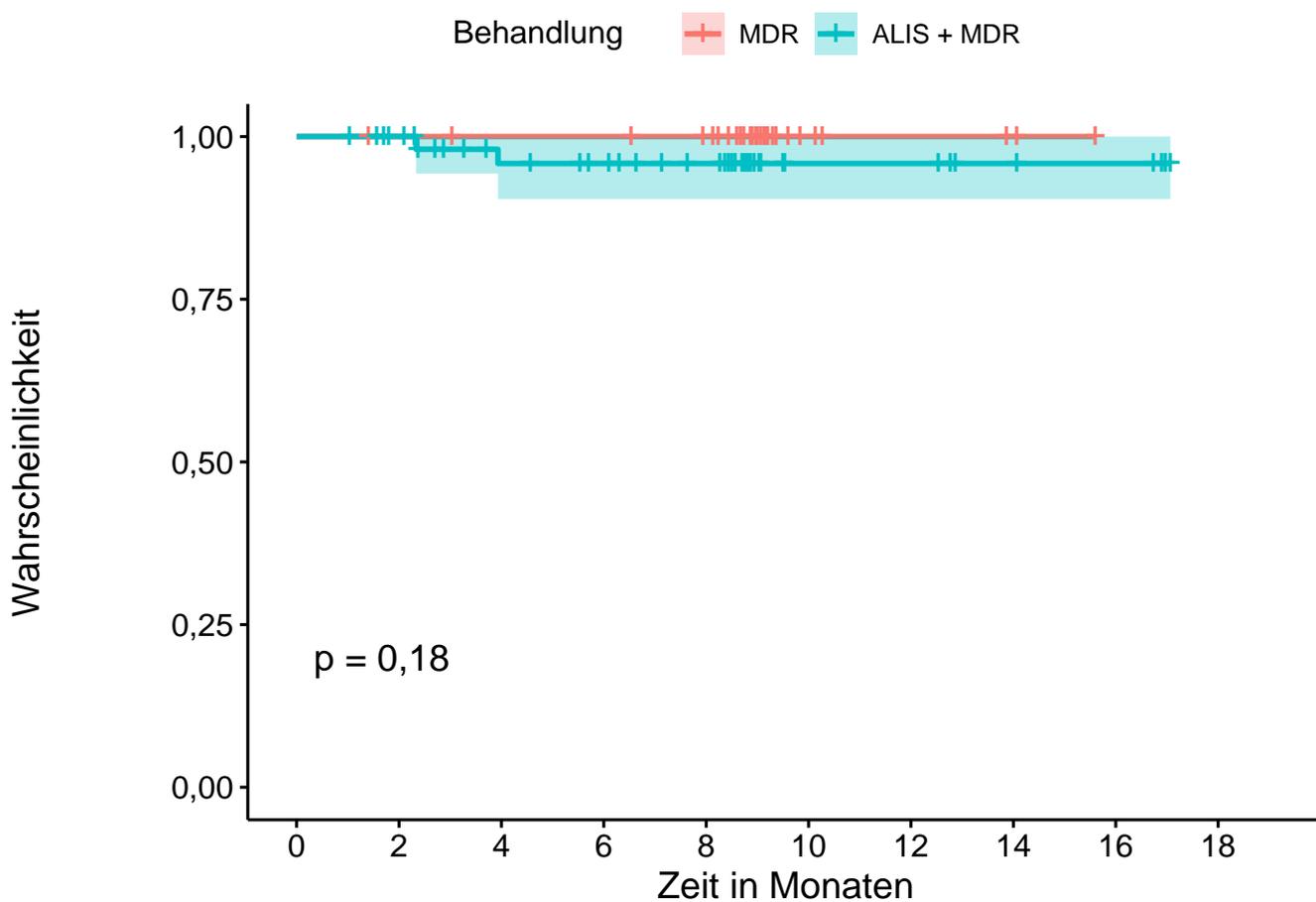
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	91	83	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_M

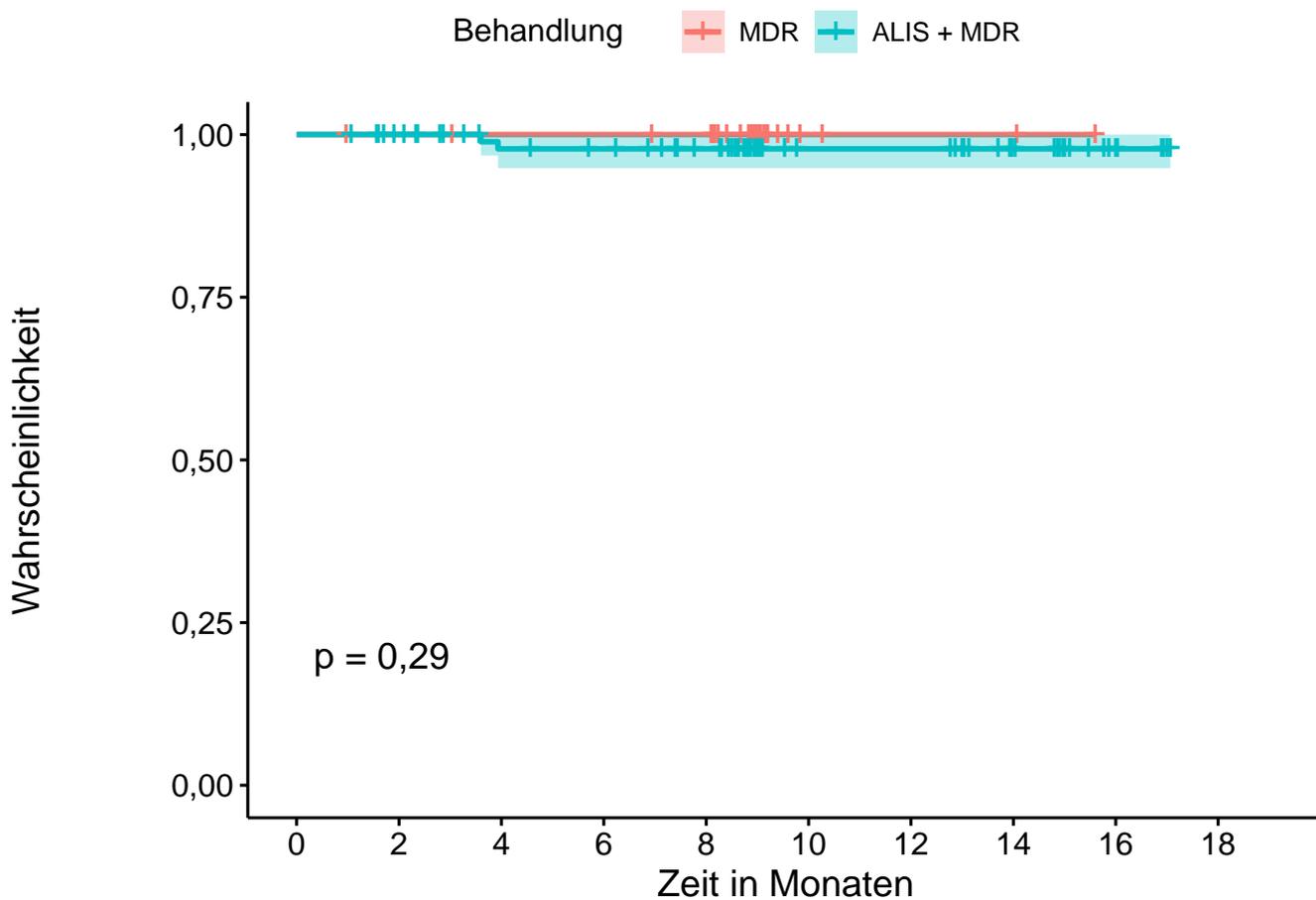


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	44	41	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_BLW



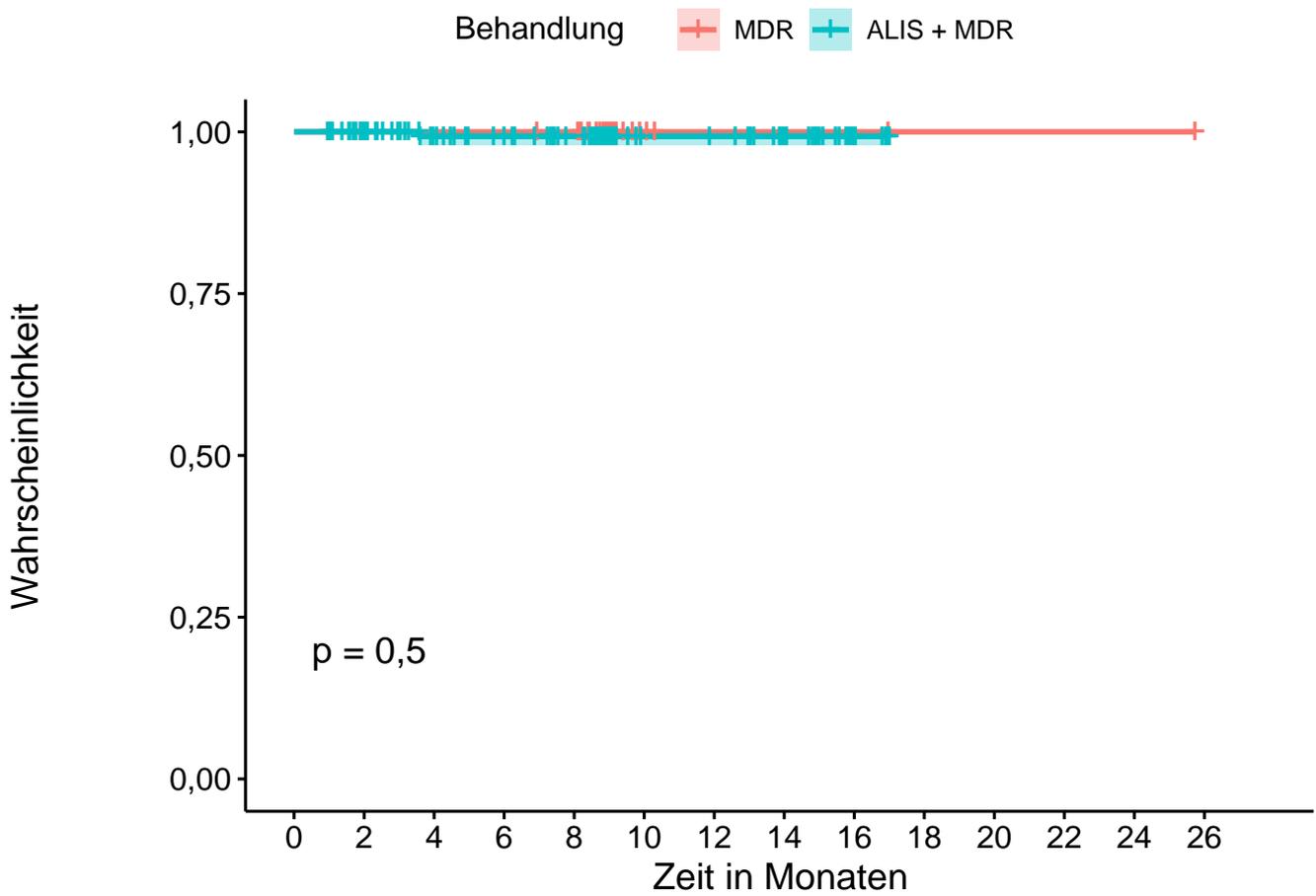
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	89	87	80	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_BRONCHOSPASM\_F

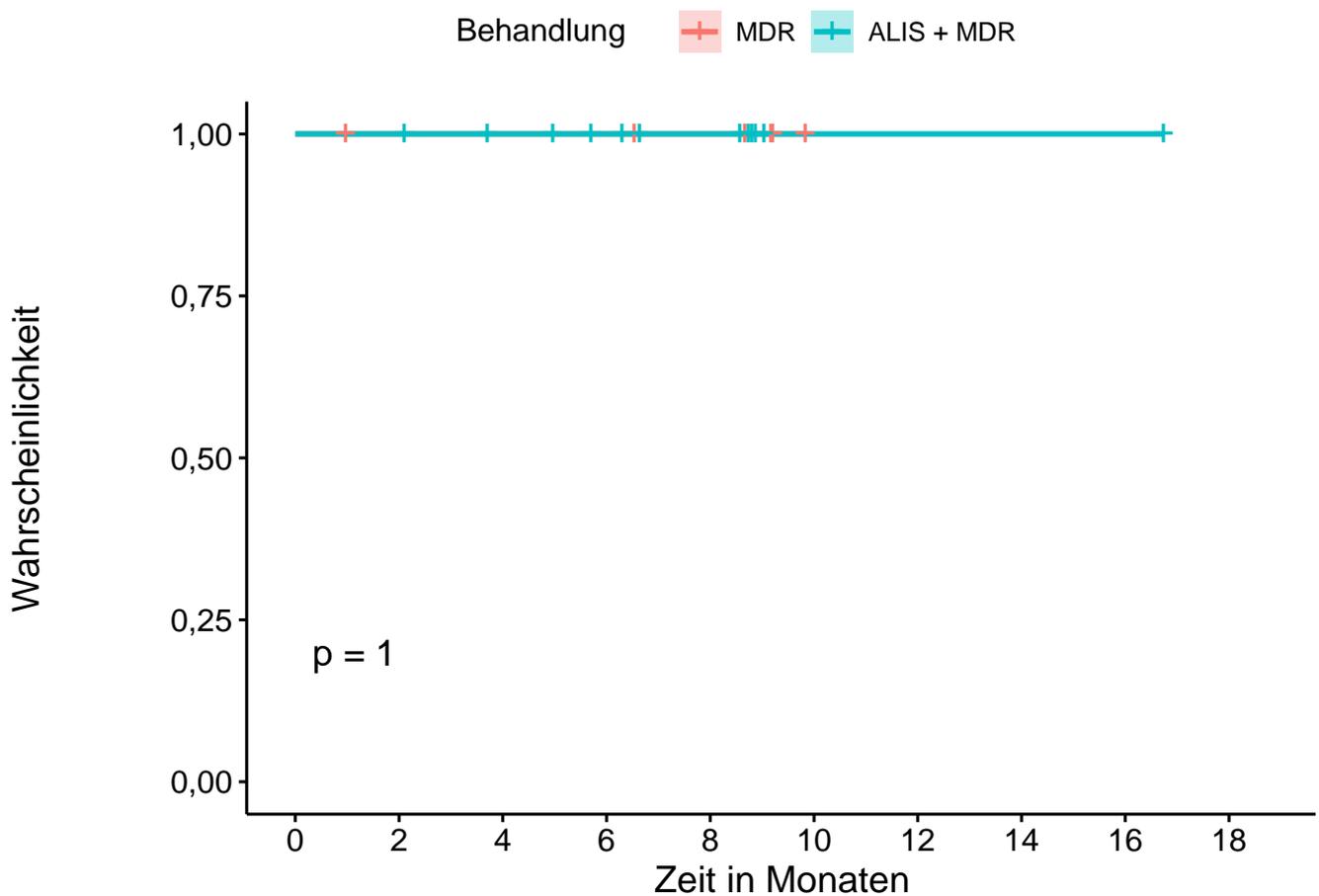


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	136	129	118	44	43	30	7	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_Asia (excluding Japan)



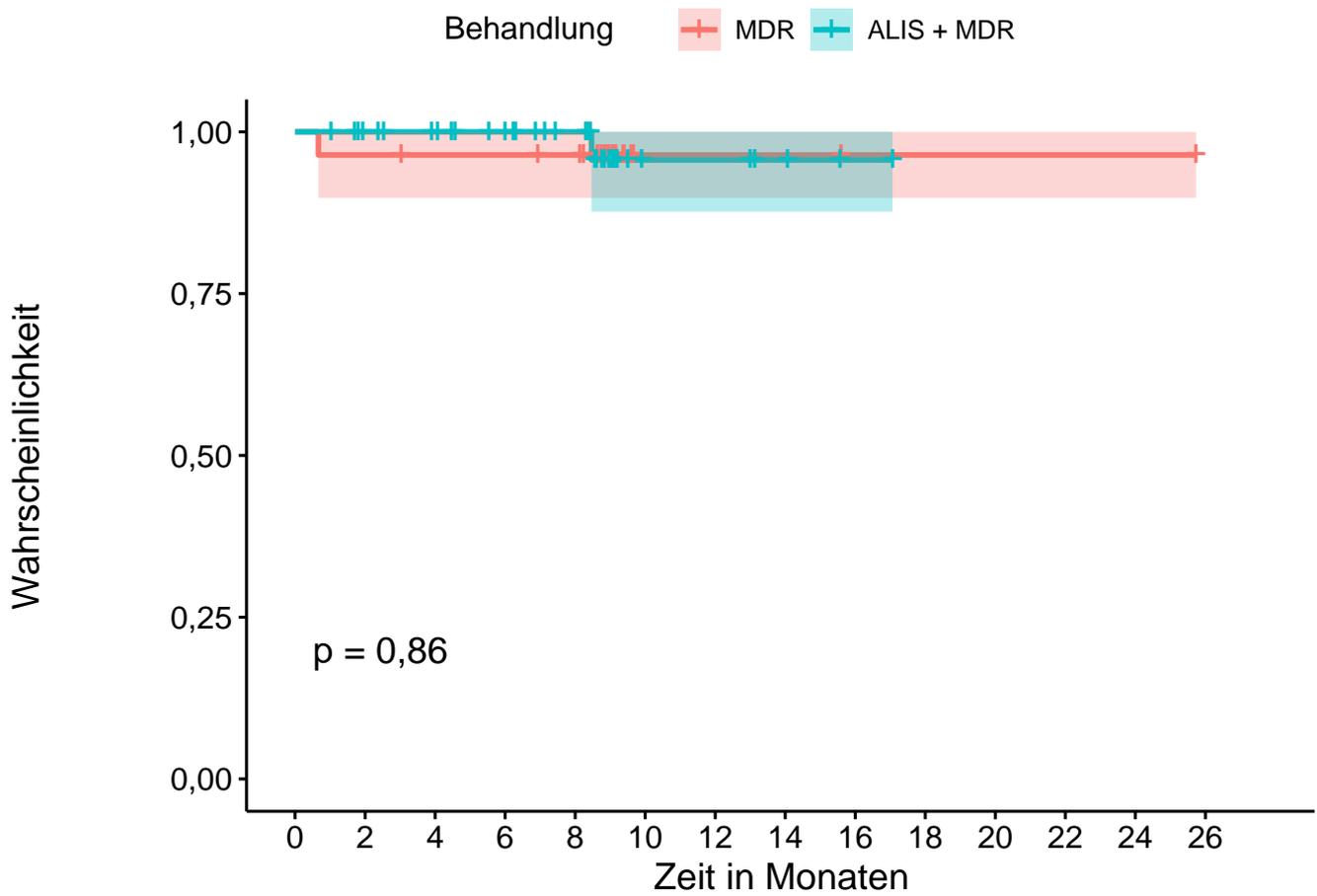
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_Europe

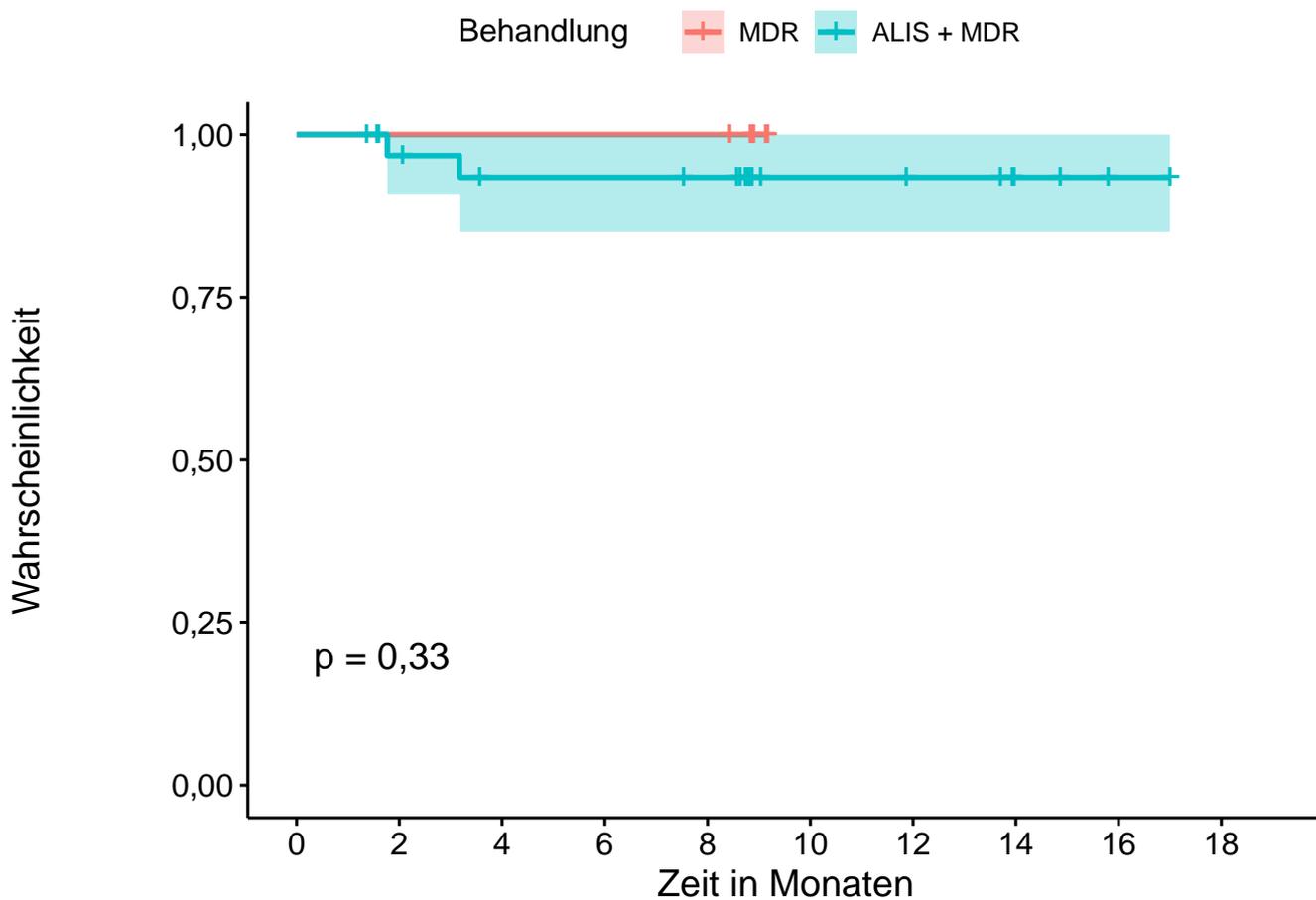


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	27	26	26	25	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_Japan

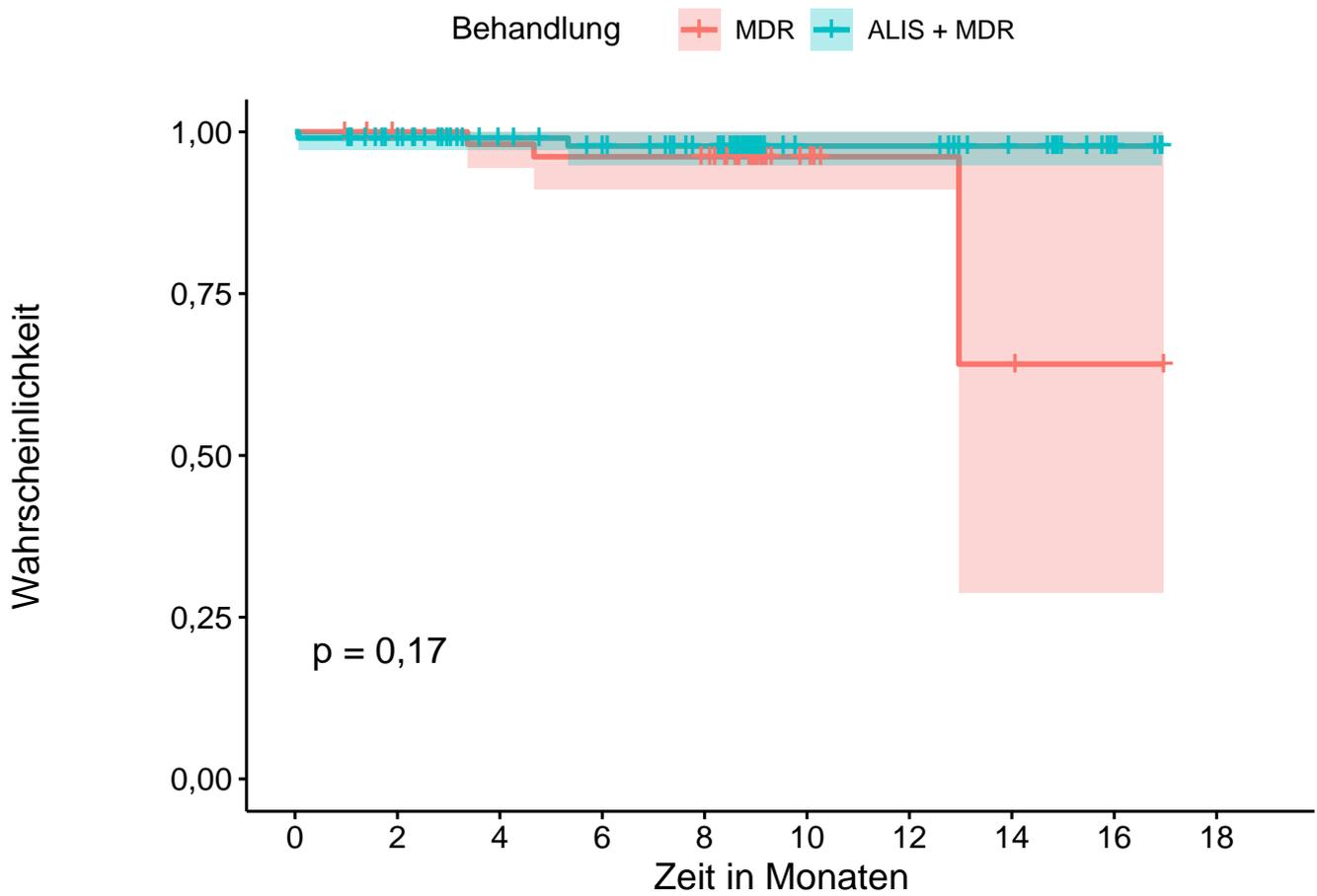


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	27	27	26	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_North America



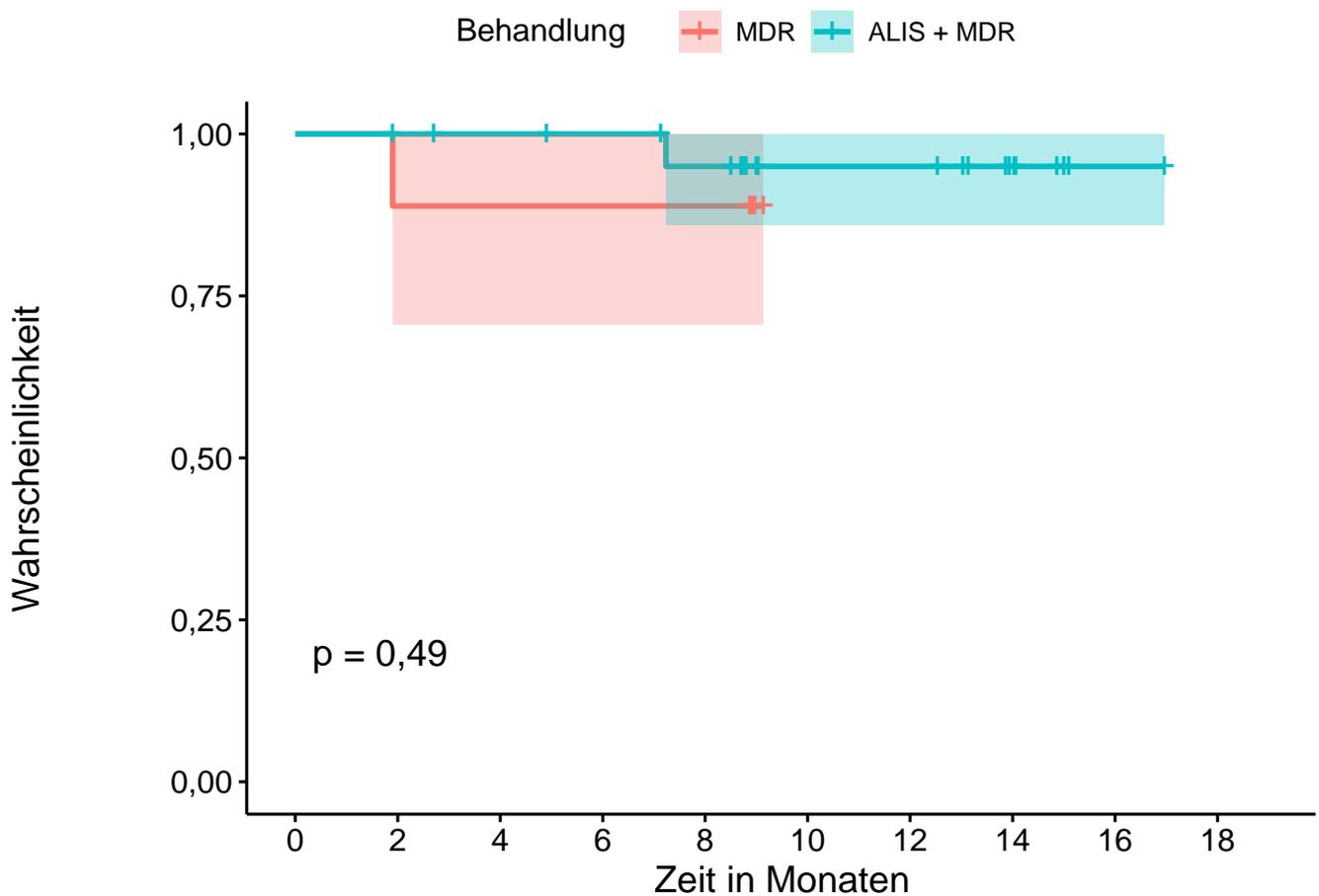
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	51	50	49	6	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	78	70	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_Oceana



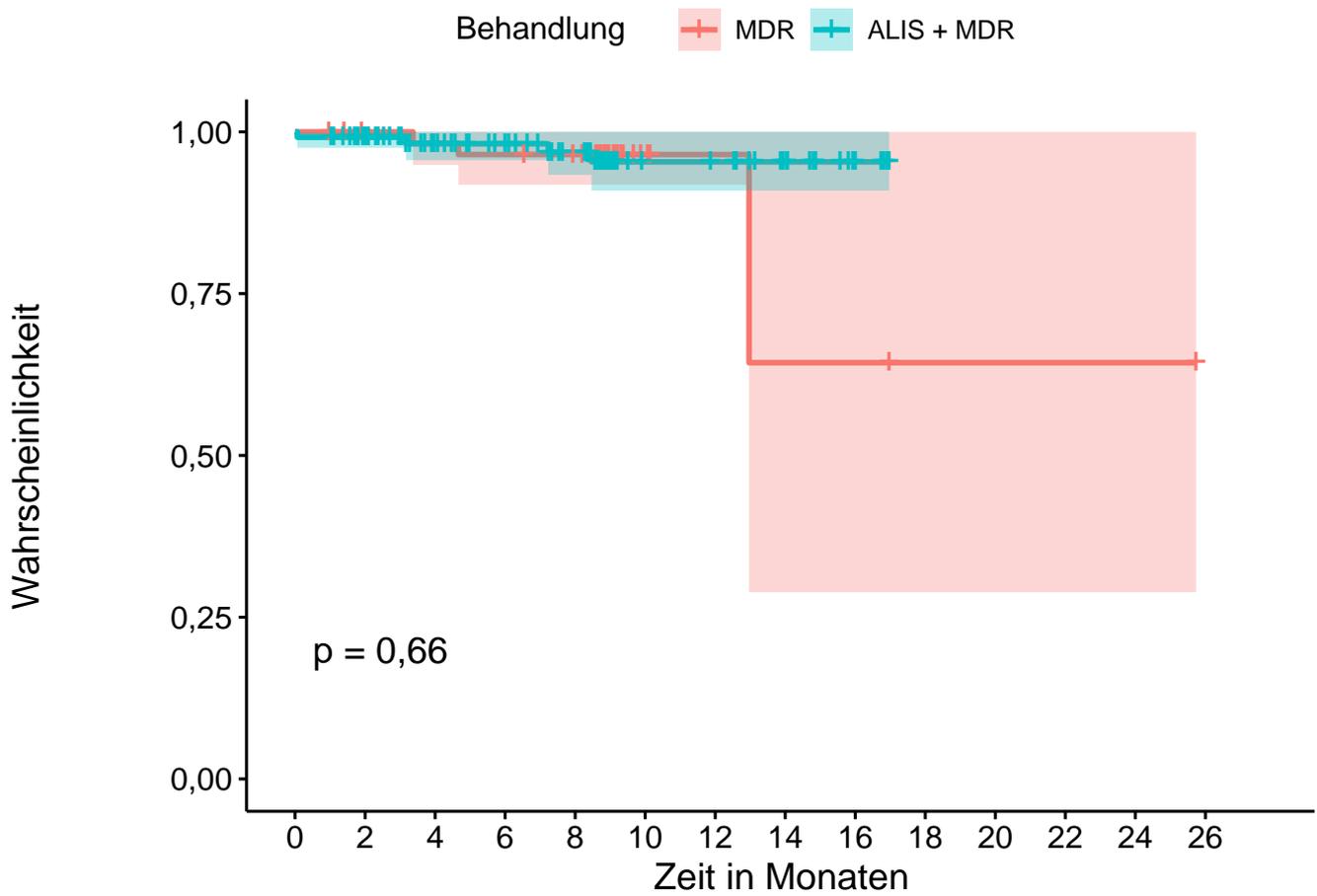
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	8	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	19	12	12	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_ABV

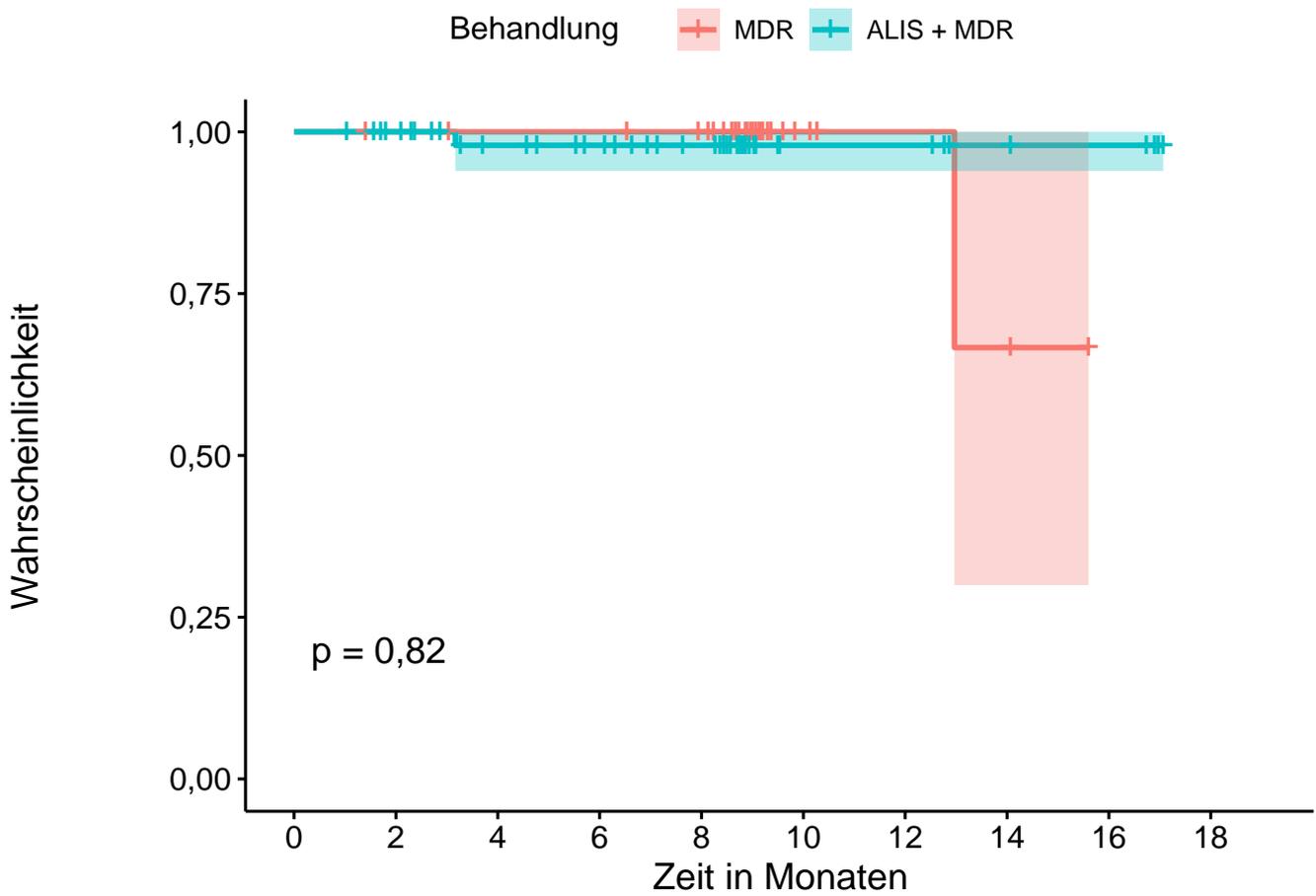


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	56	55	53	5	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	91	83	71	23	22	16	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_M

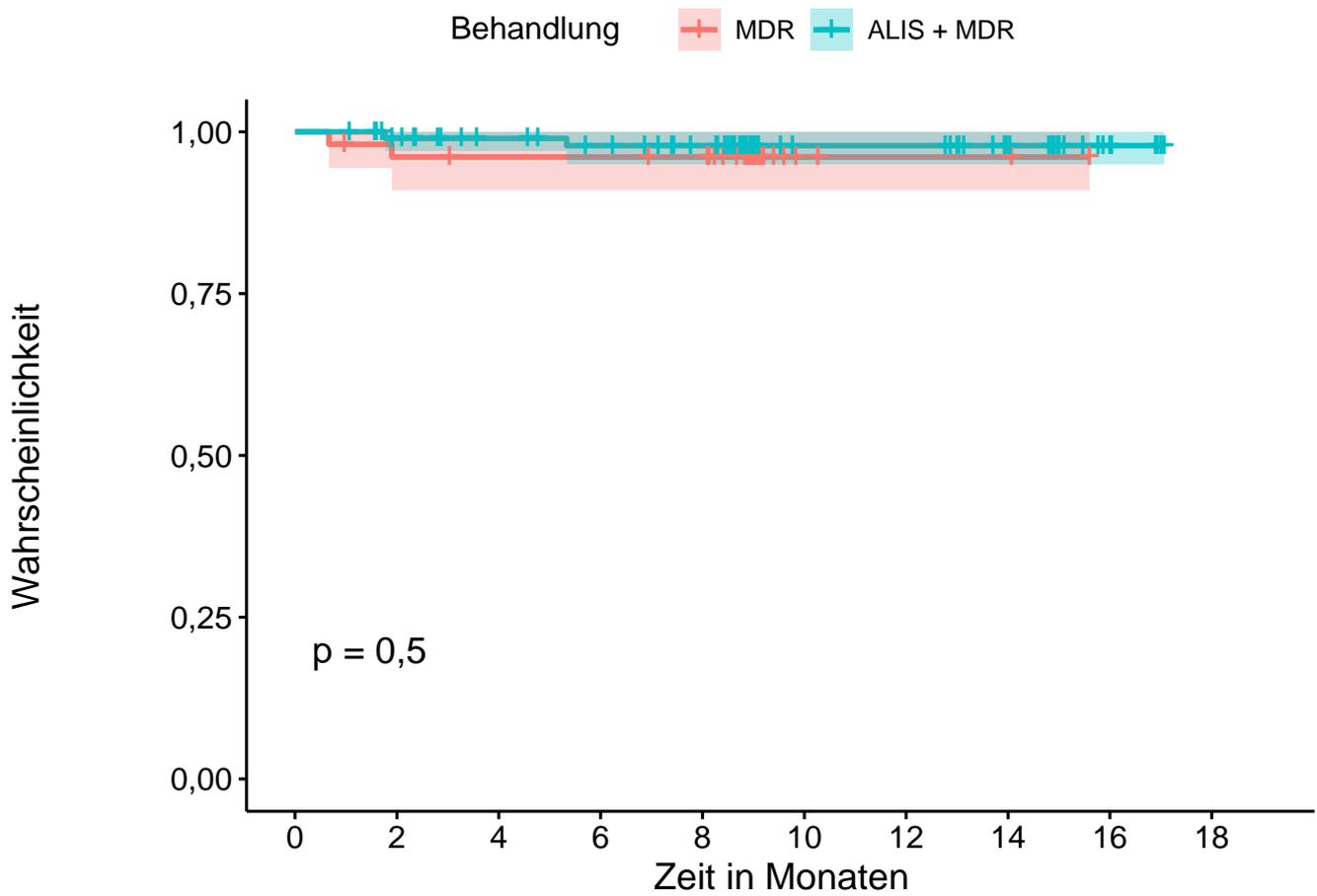


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	45	41	34	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_BLW



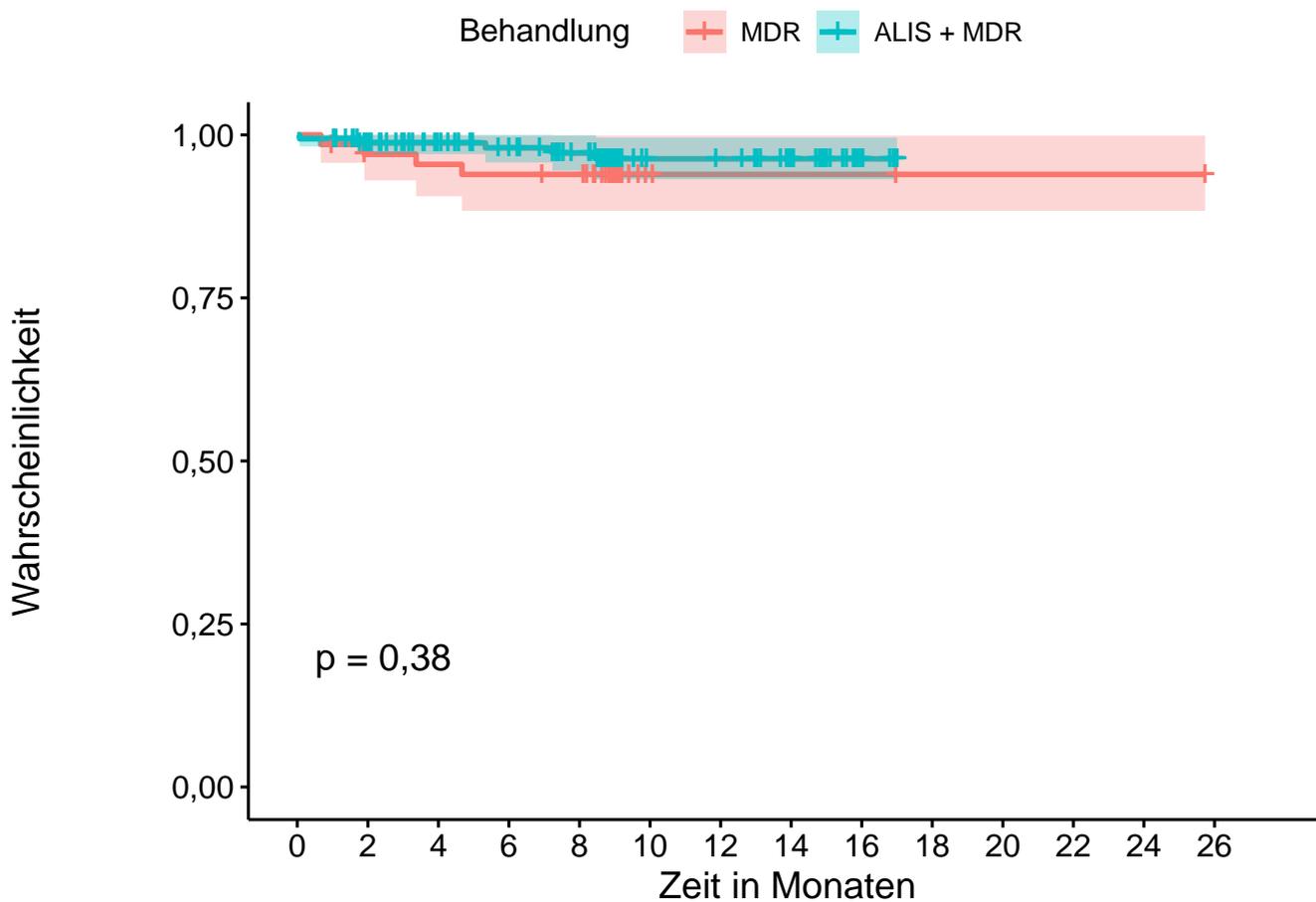
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	49	48	48	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	97	90	86	79	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_HAEMOPTYSIS\_F



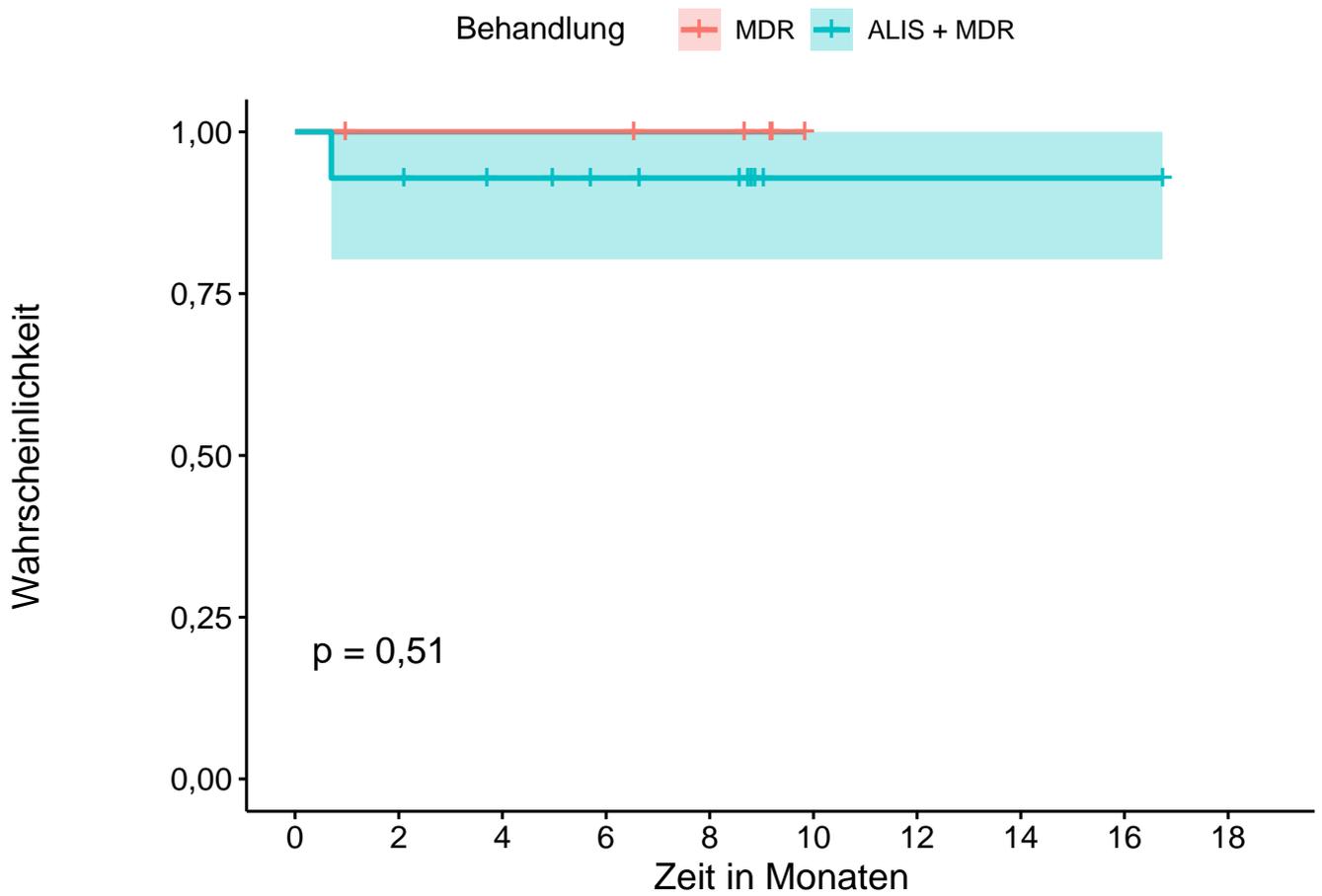
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	63	62	61	60	3	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	152	136	128	116	43	42	29	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Asia (excluding Jap



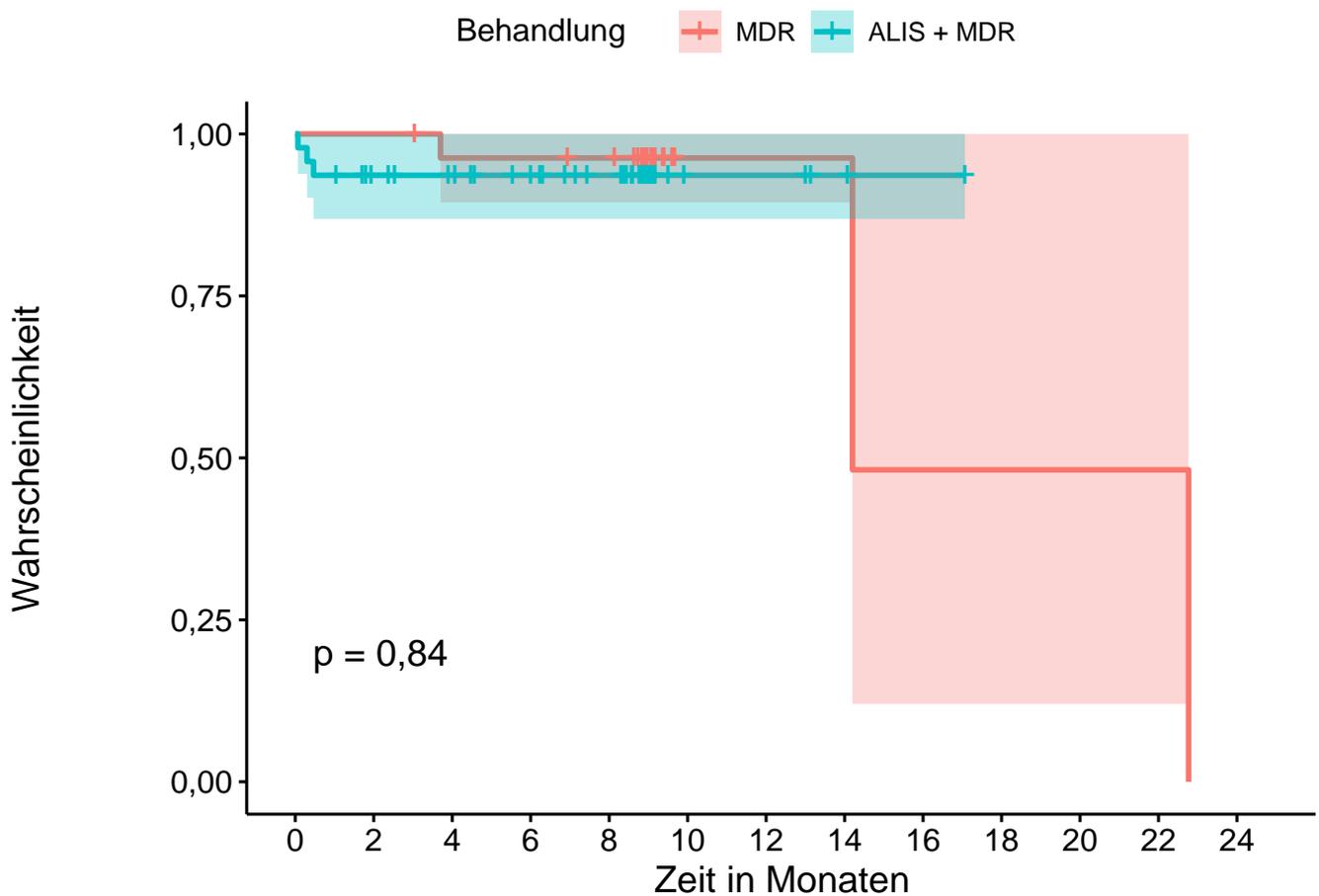
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Europe

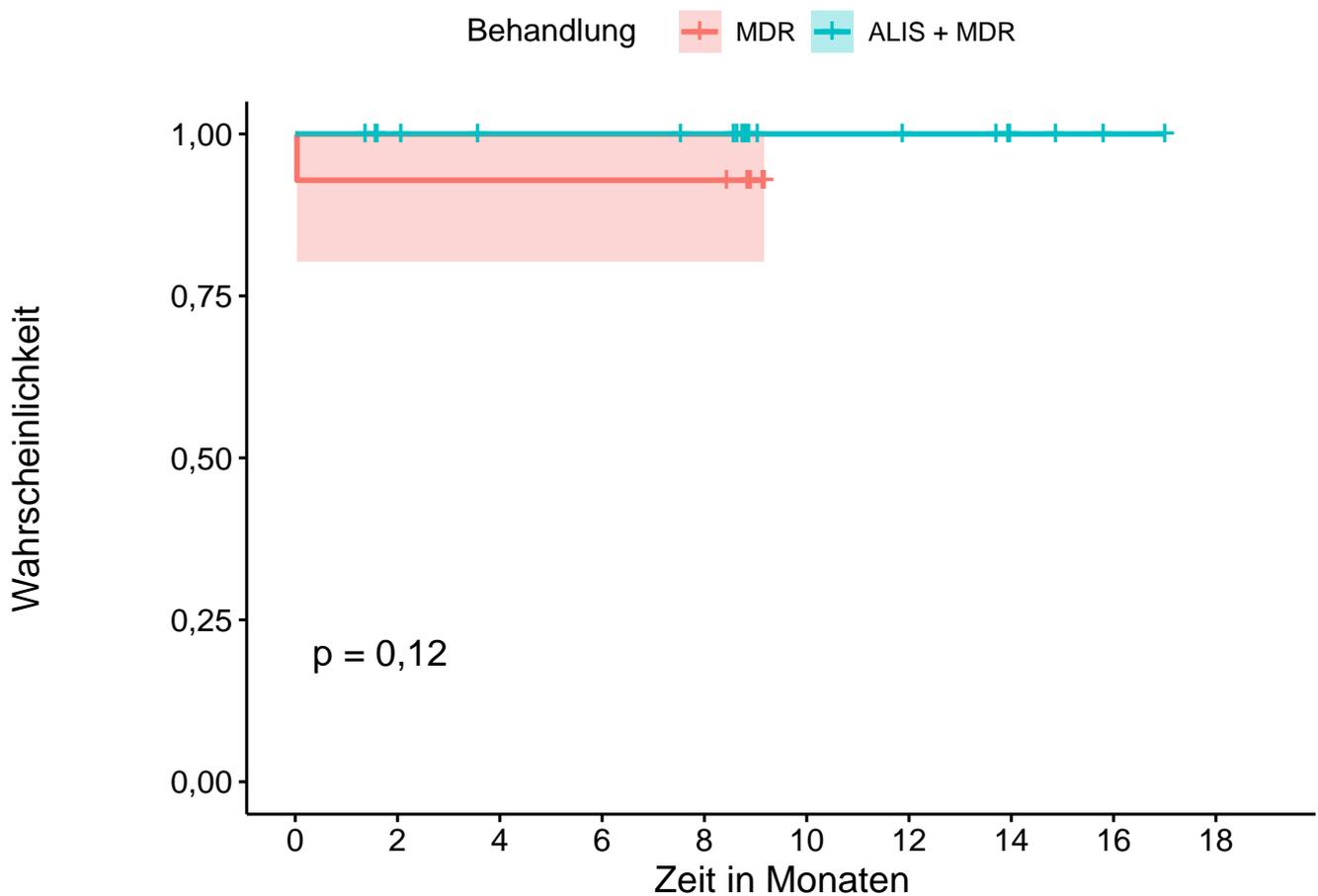


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	26	26	25	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	39	36	31	25	4	4	2	1	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Japan



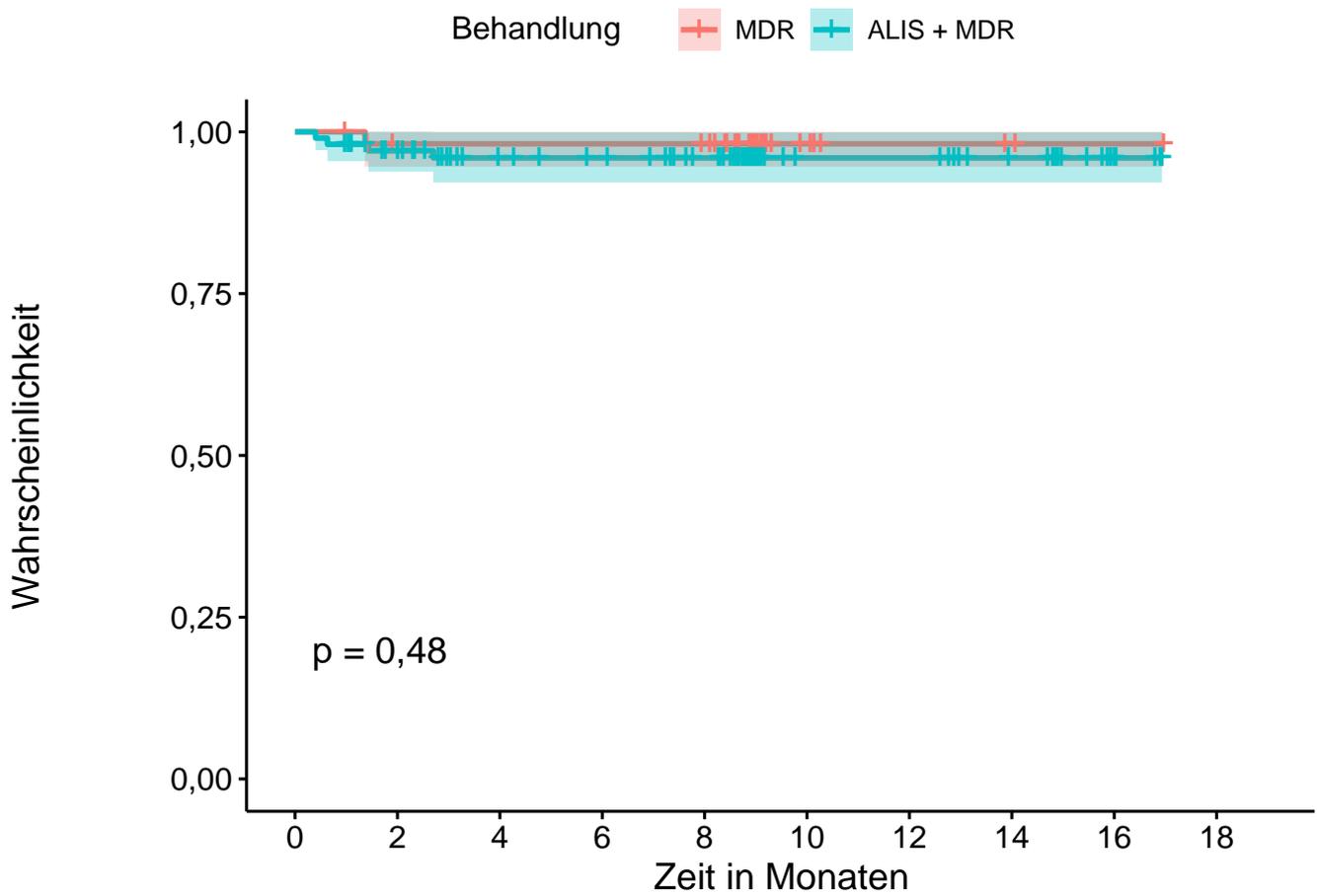
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_North America

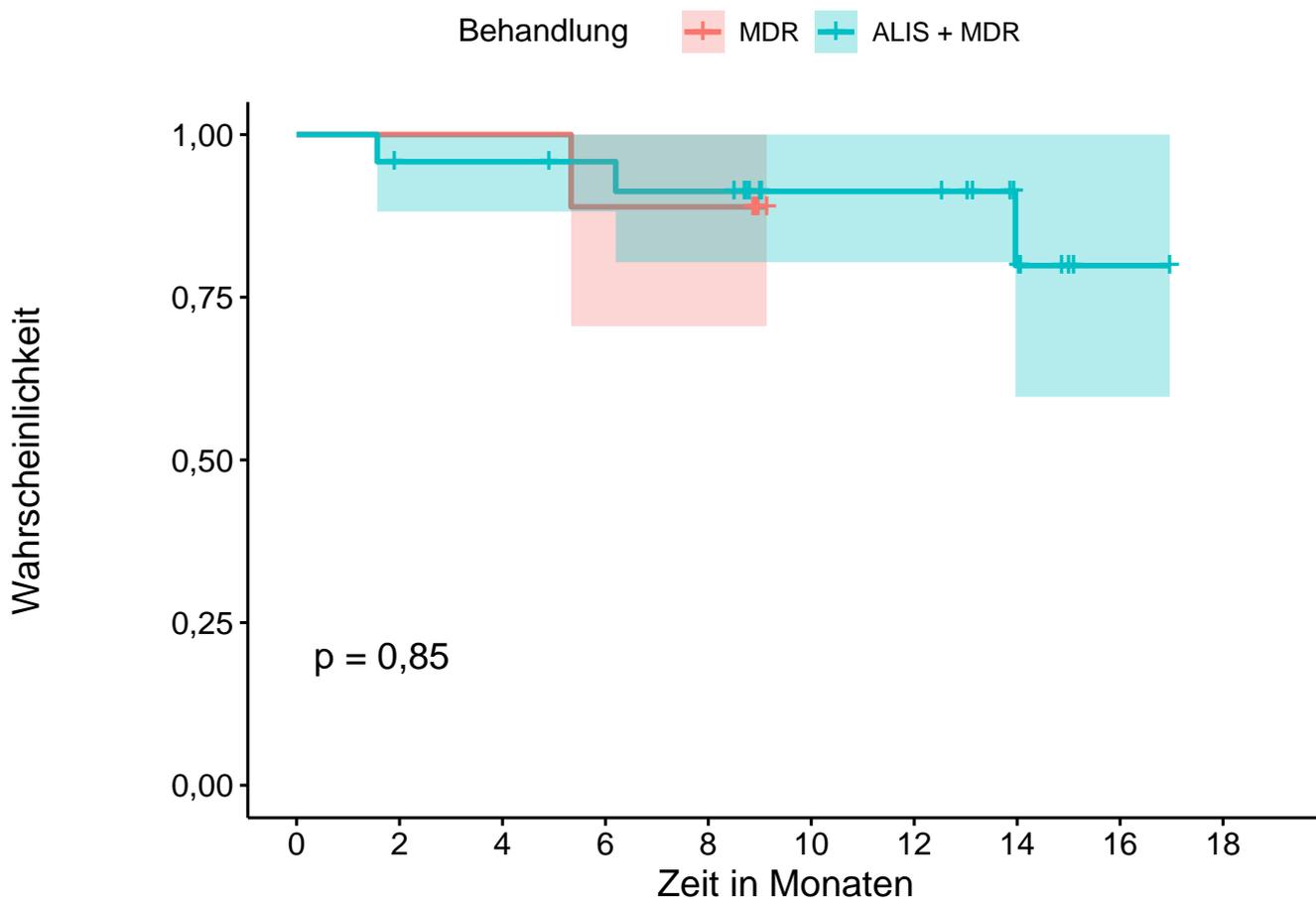


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	51	51	51	50	6	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	94	81	78	71	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_Oceana

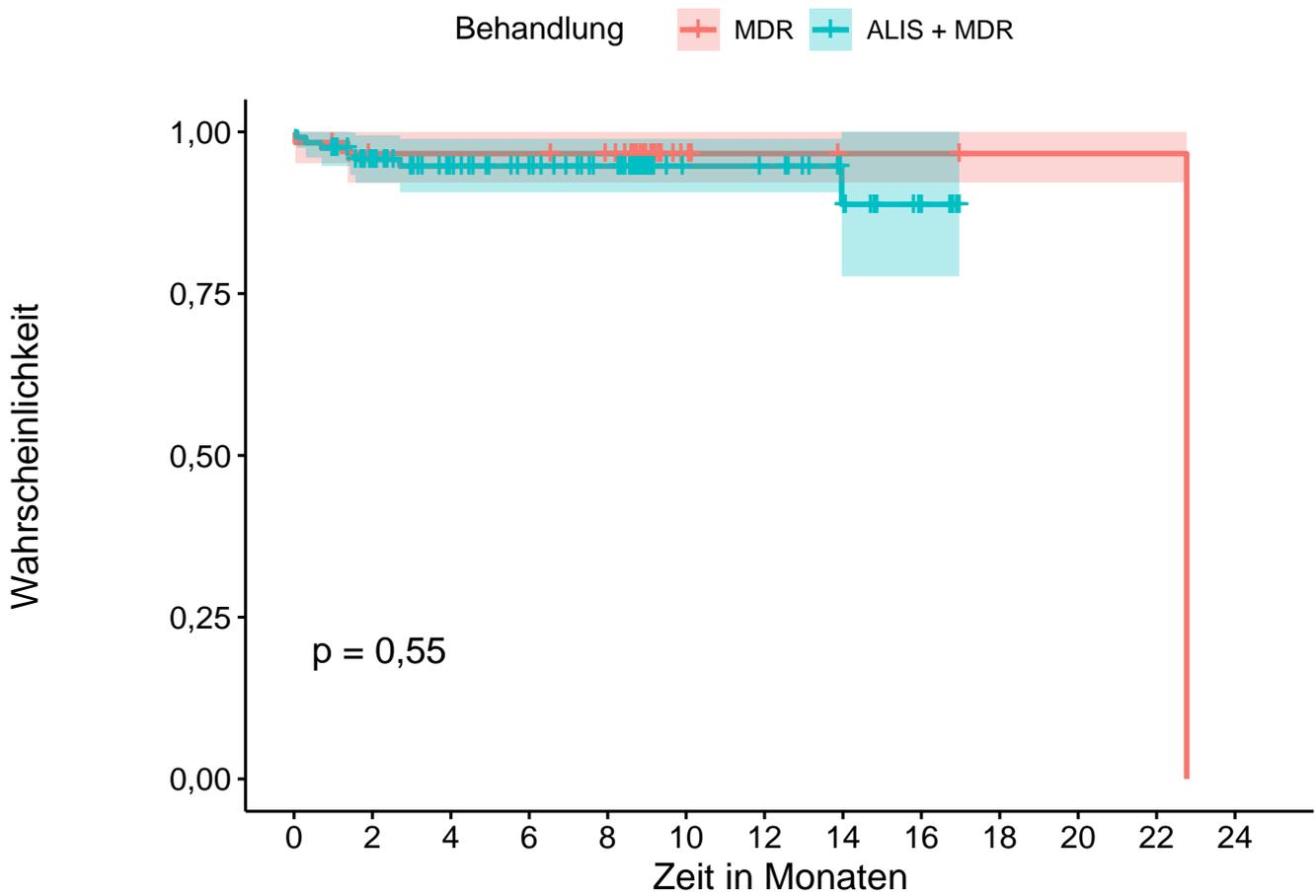


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	22	21	20	13	13	7	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_ABV

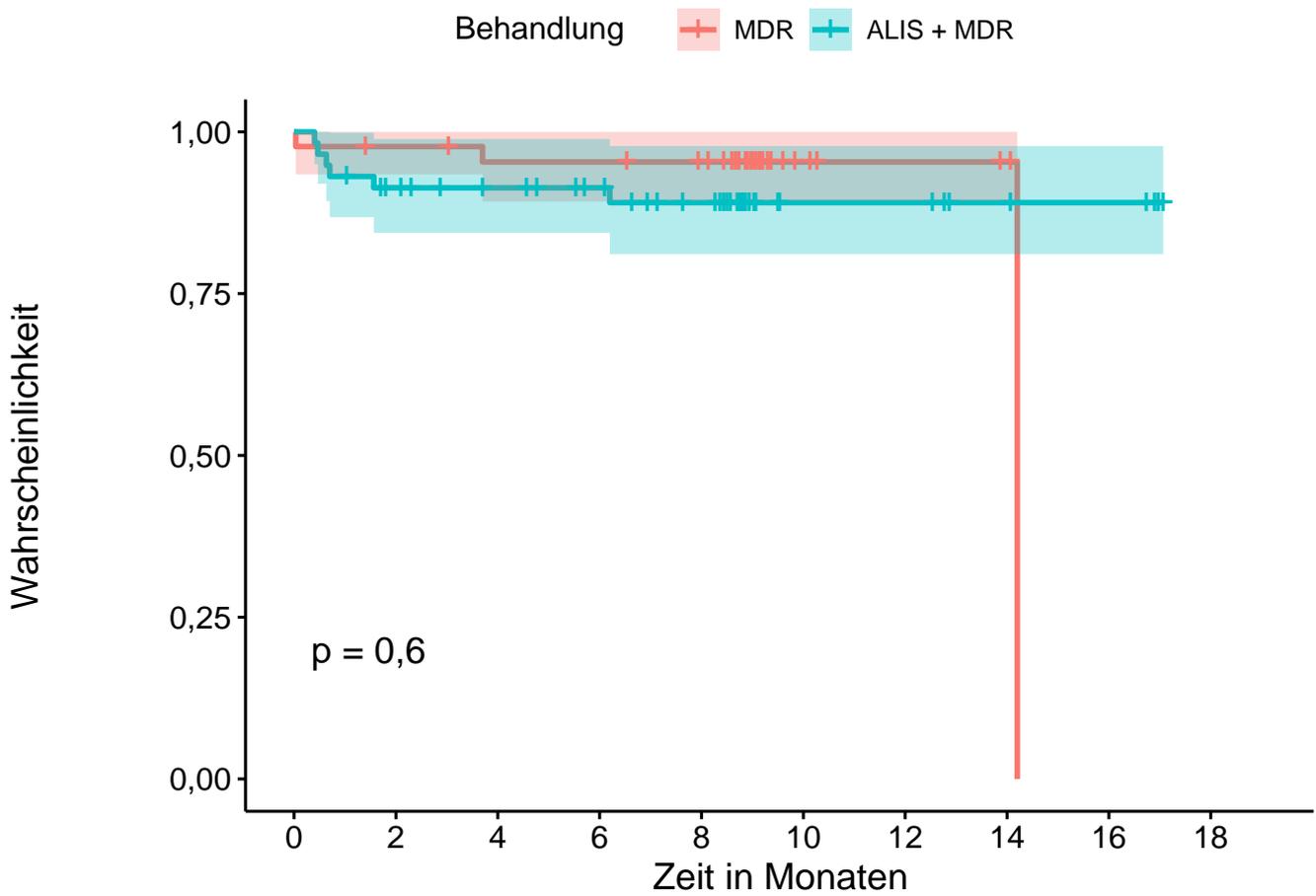


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	55	55	55	53	5	3	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	103	88	80	71	23	22	15	5	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_M

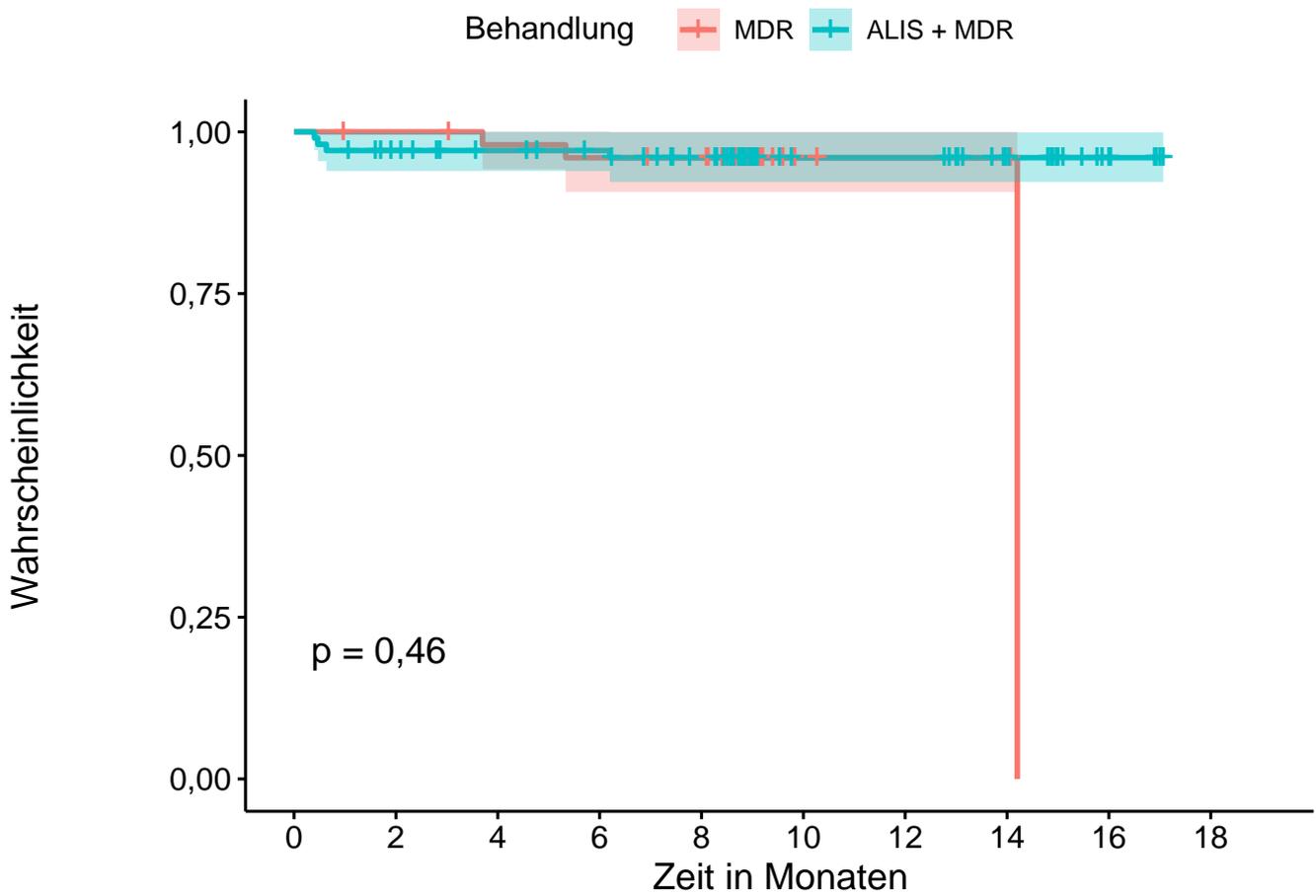


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	42	40	40	38	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	49	45	41	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_BLW



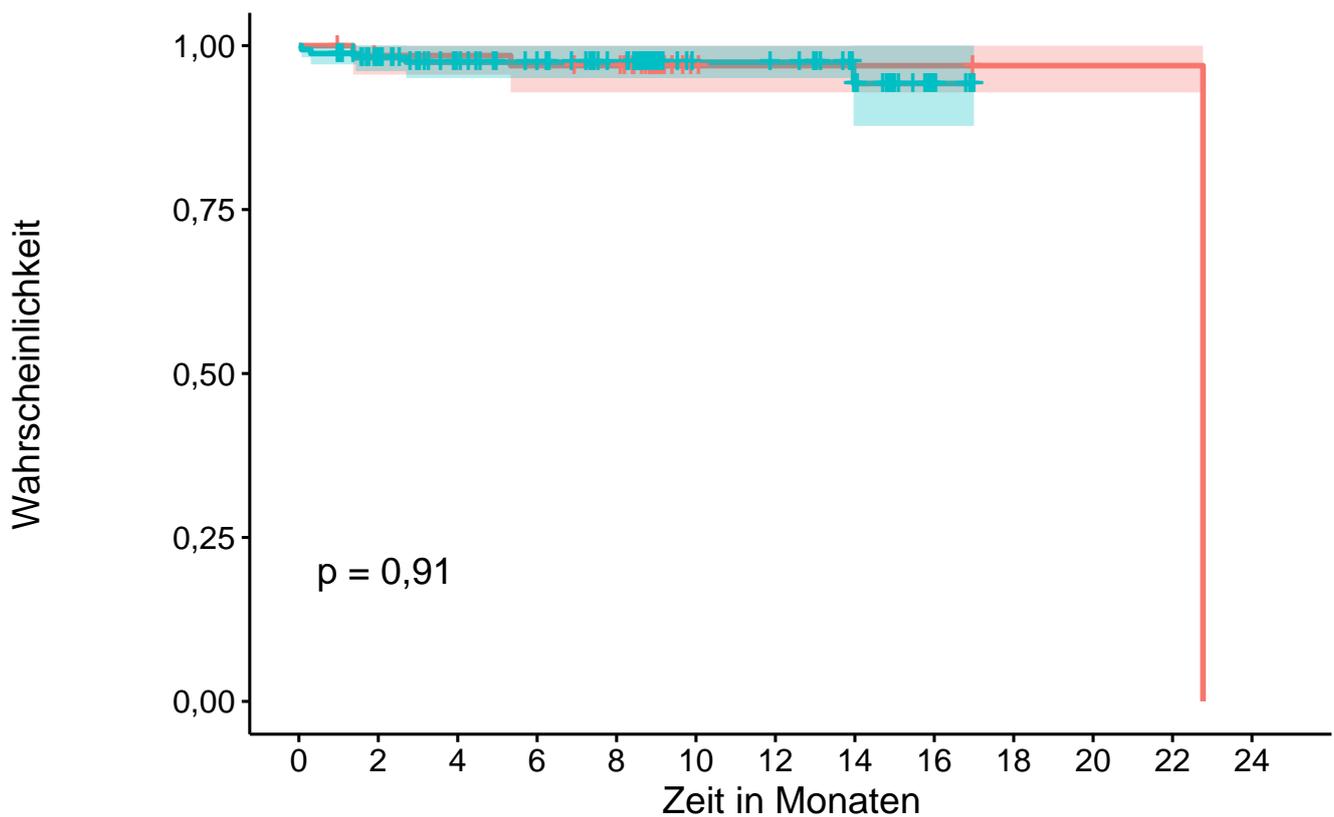
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	49	48	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	96	91	88	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_INFECTIVE\_EXACERBATION\_F

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

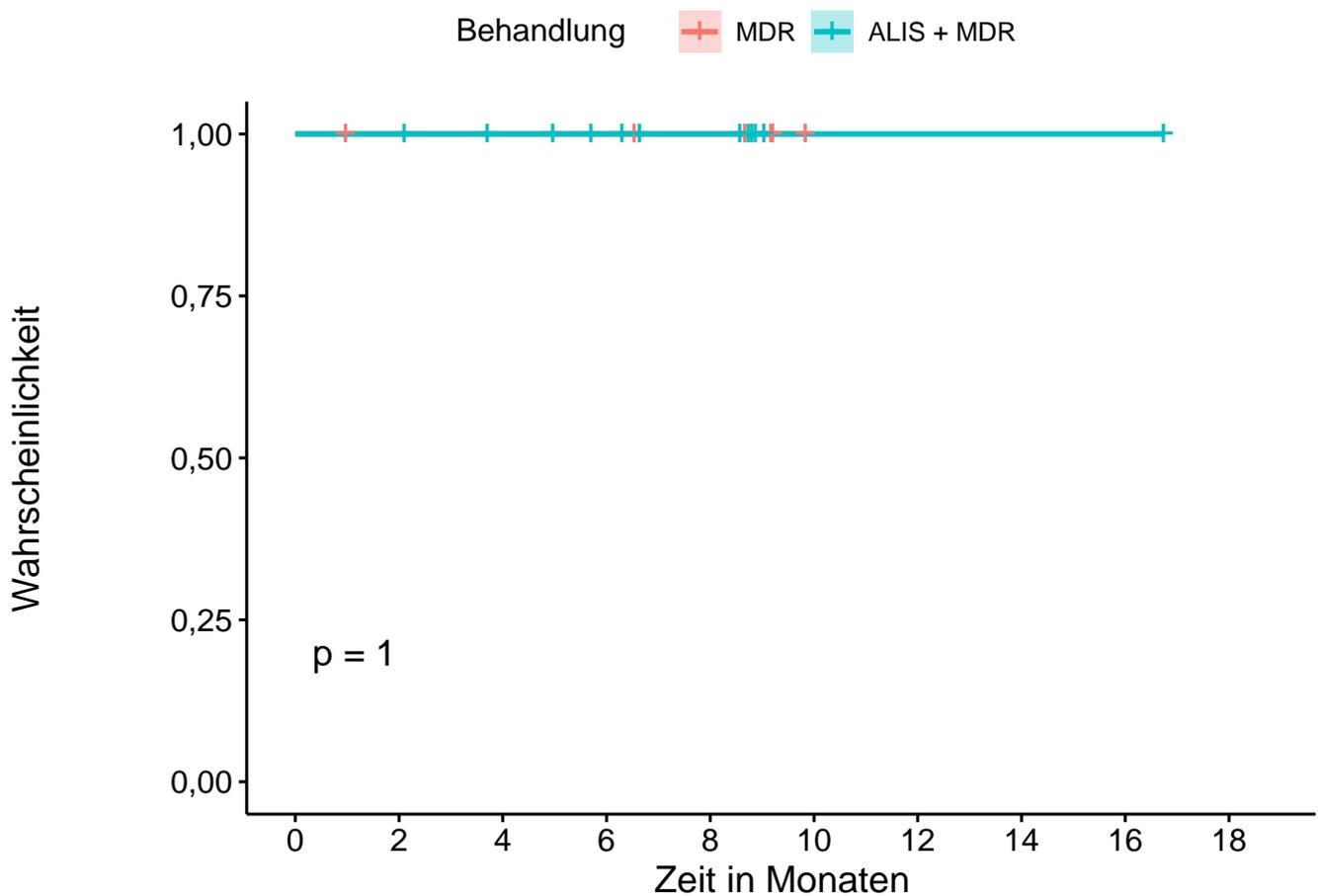


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	68	64	64	63	62	3	2	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	150	134	127	117	43	42	28	7	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_Asia (excluding Japan)



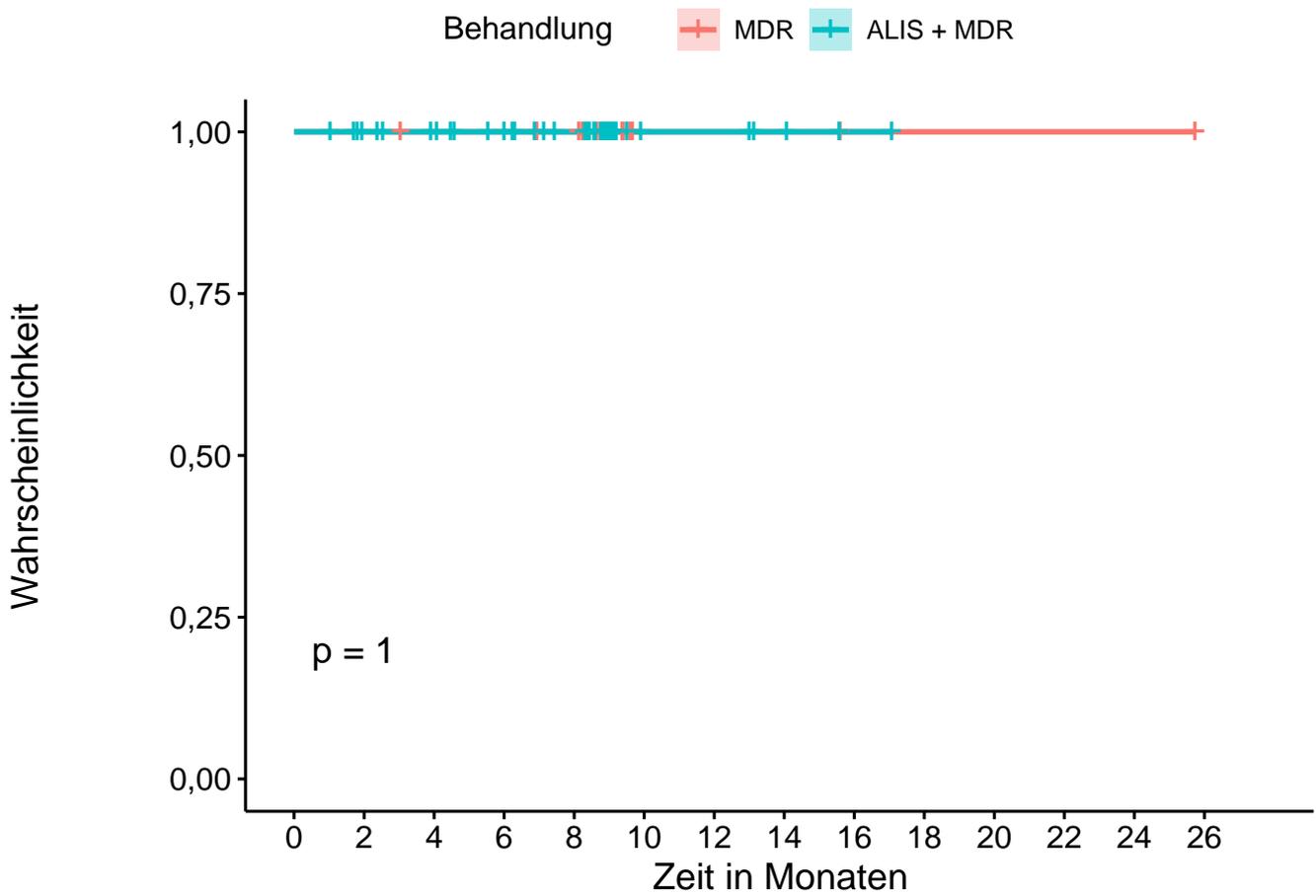
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_Europe

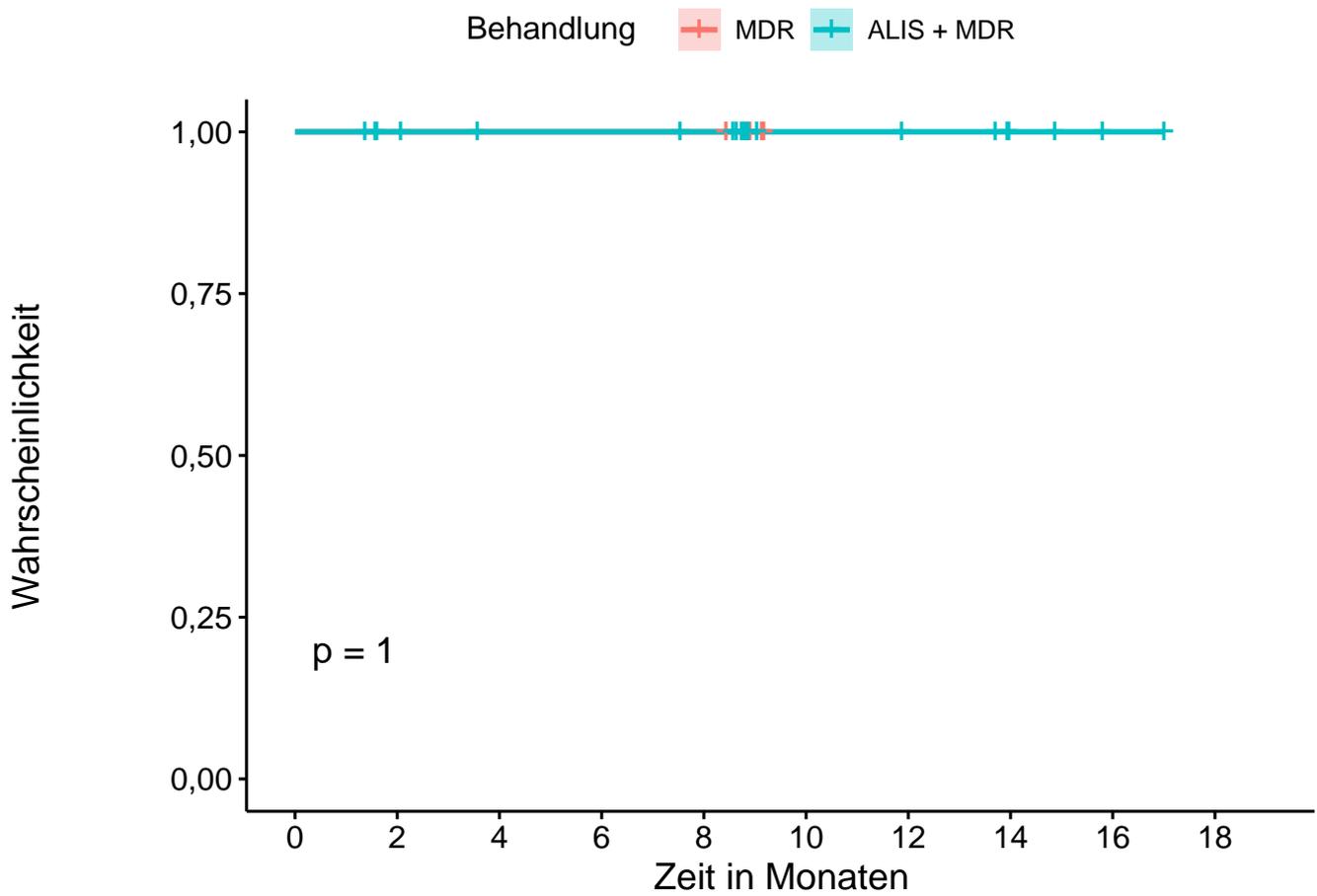


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_Japan



Behandlung

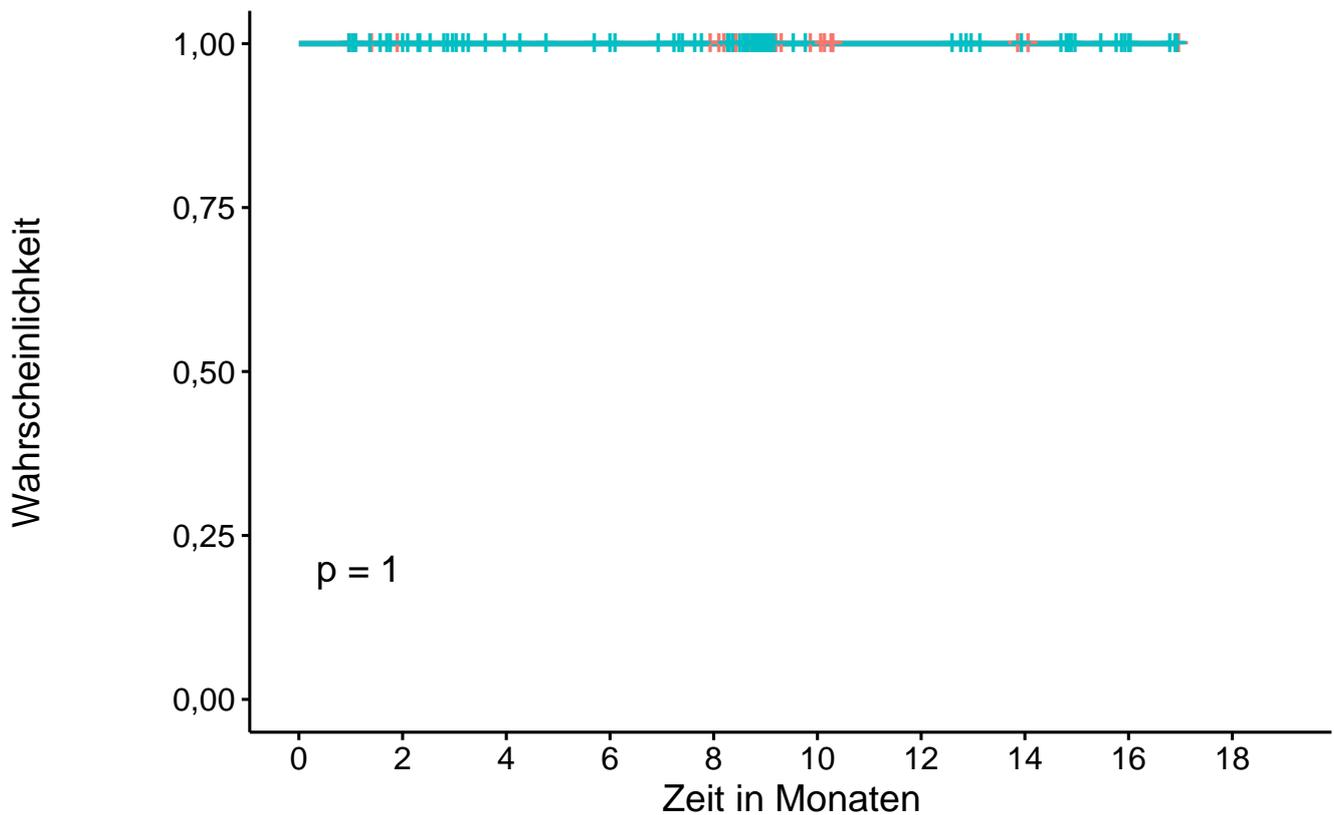
Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_North America

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

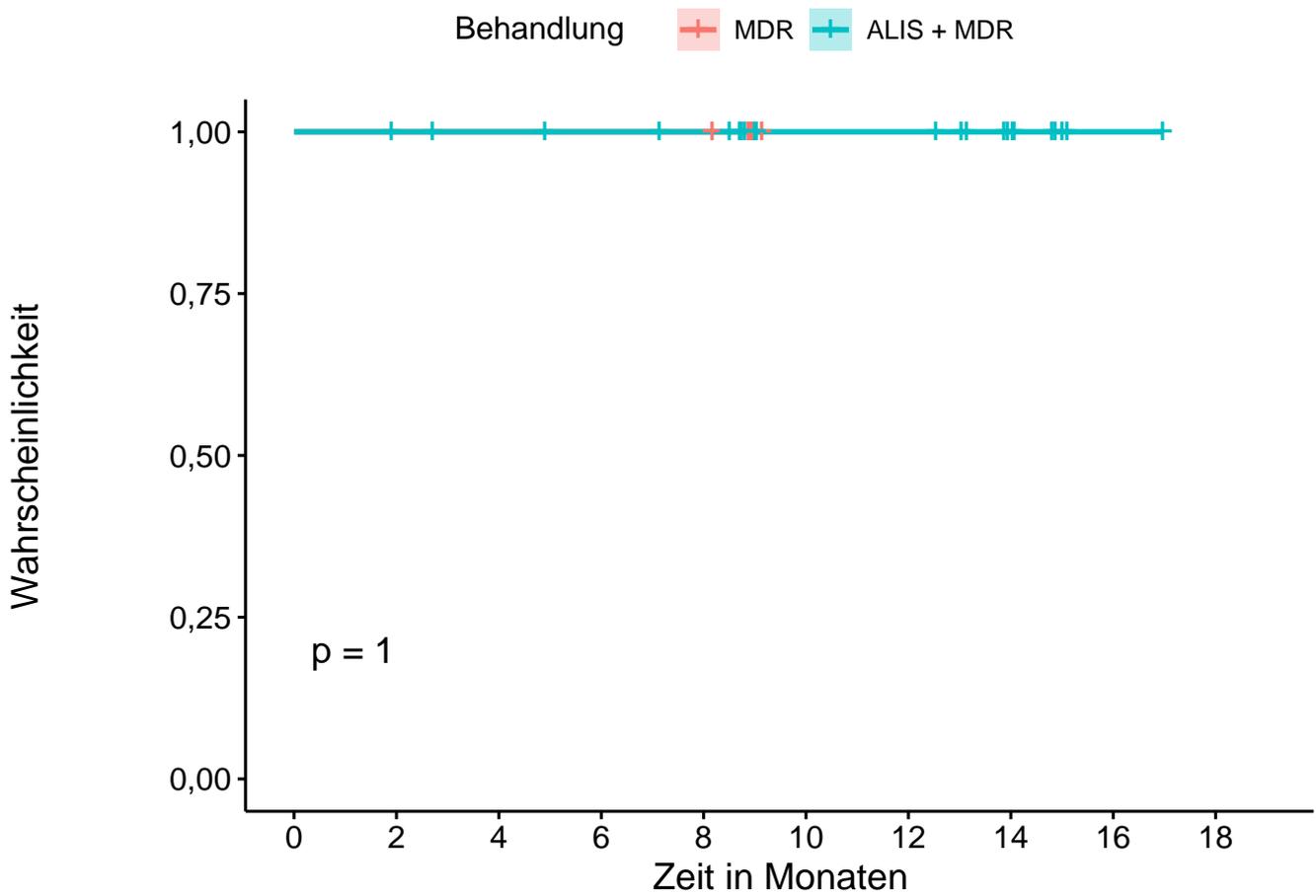


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_Oceana



Behandlung

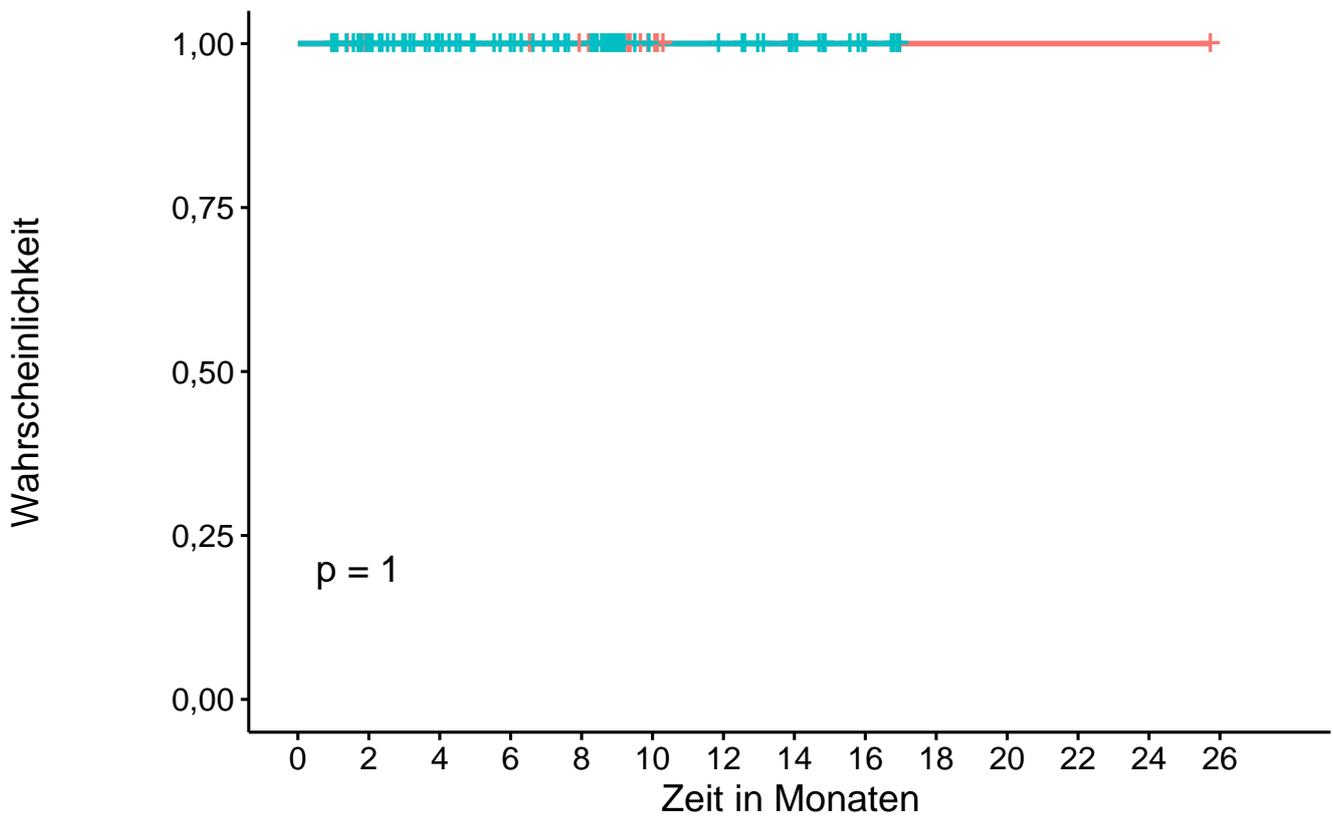
Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR



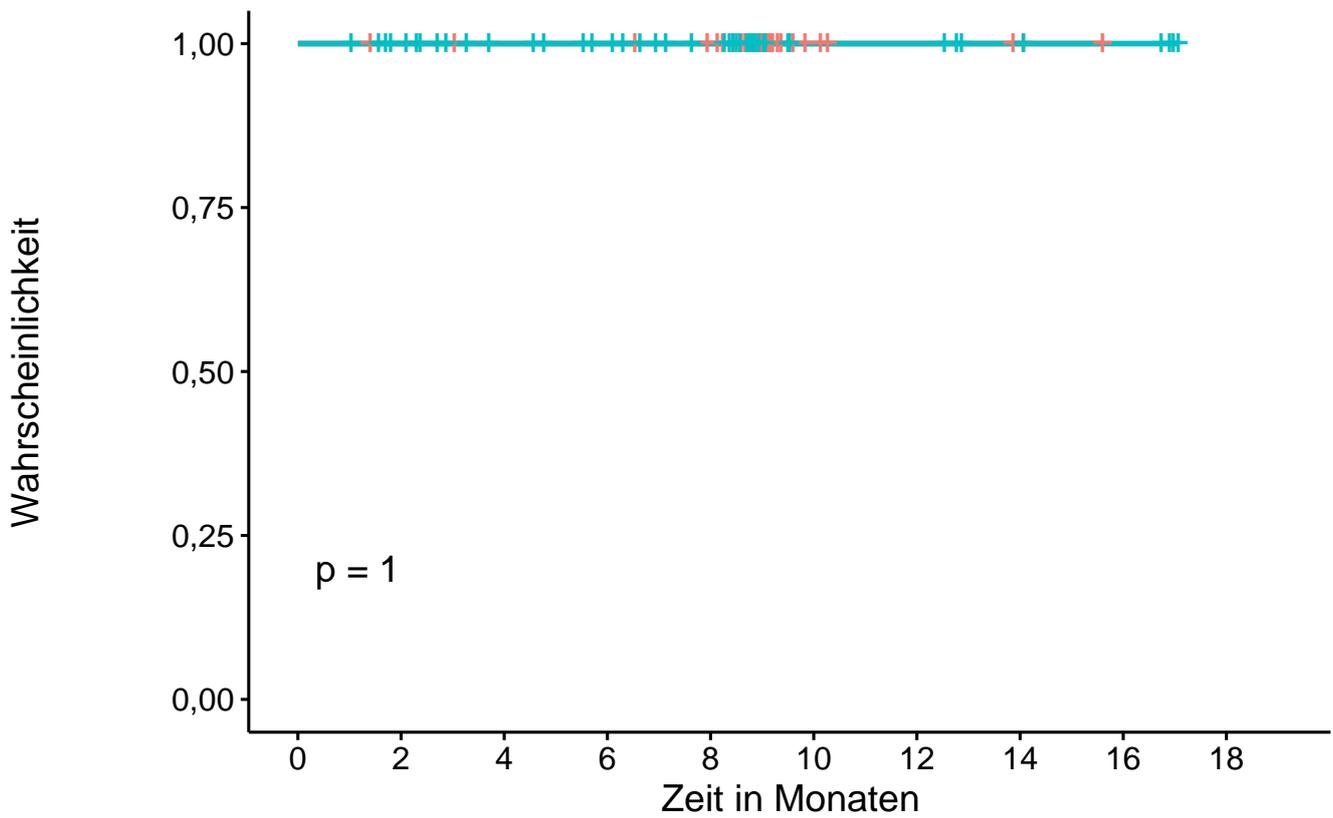
### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	92	84	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_M

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

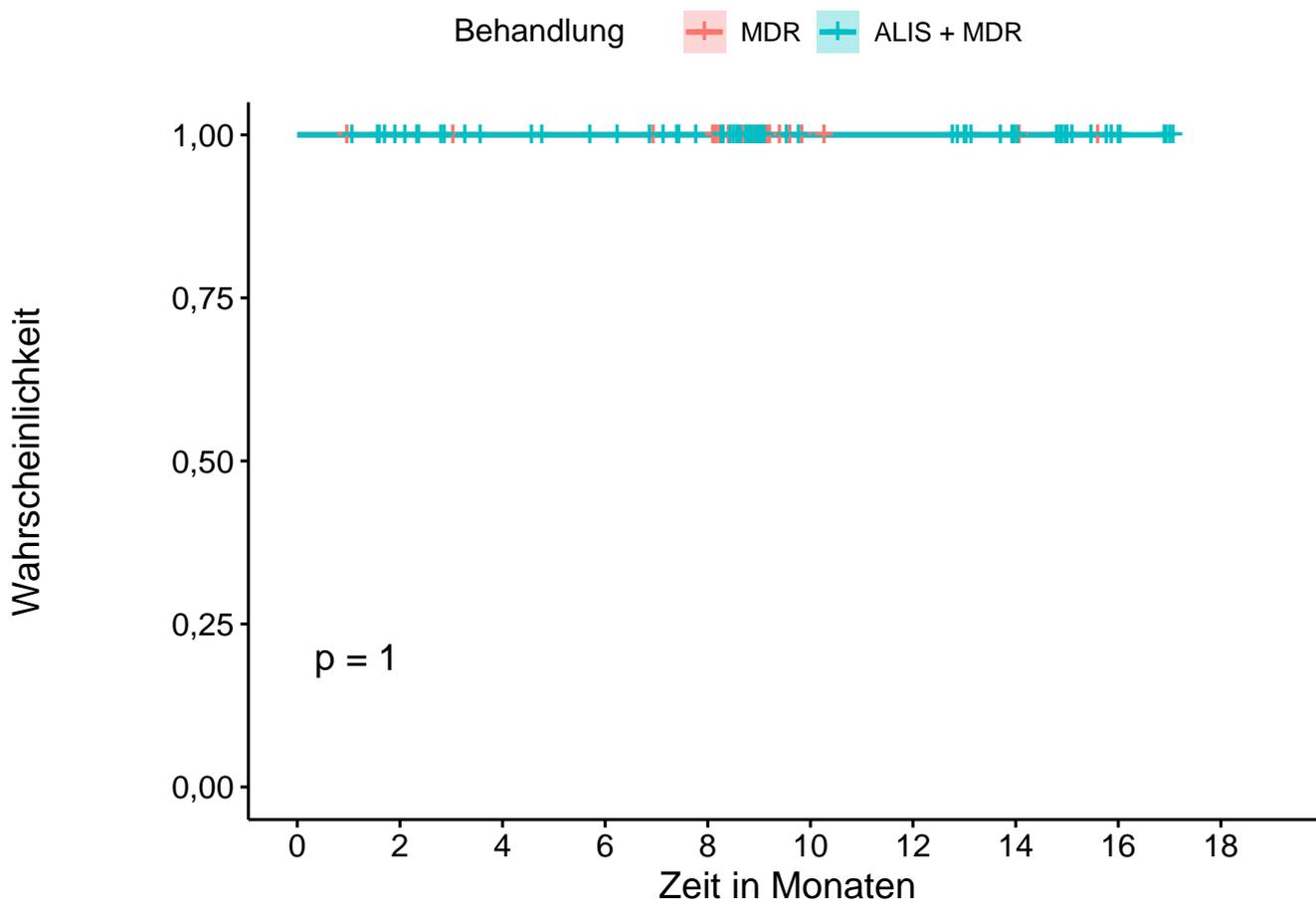


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	35	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_BLW



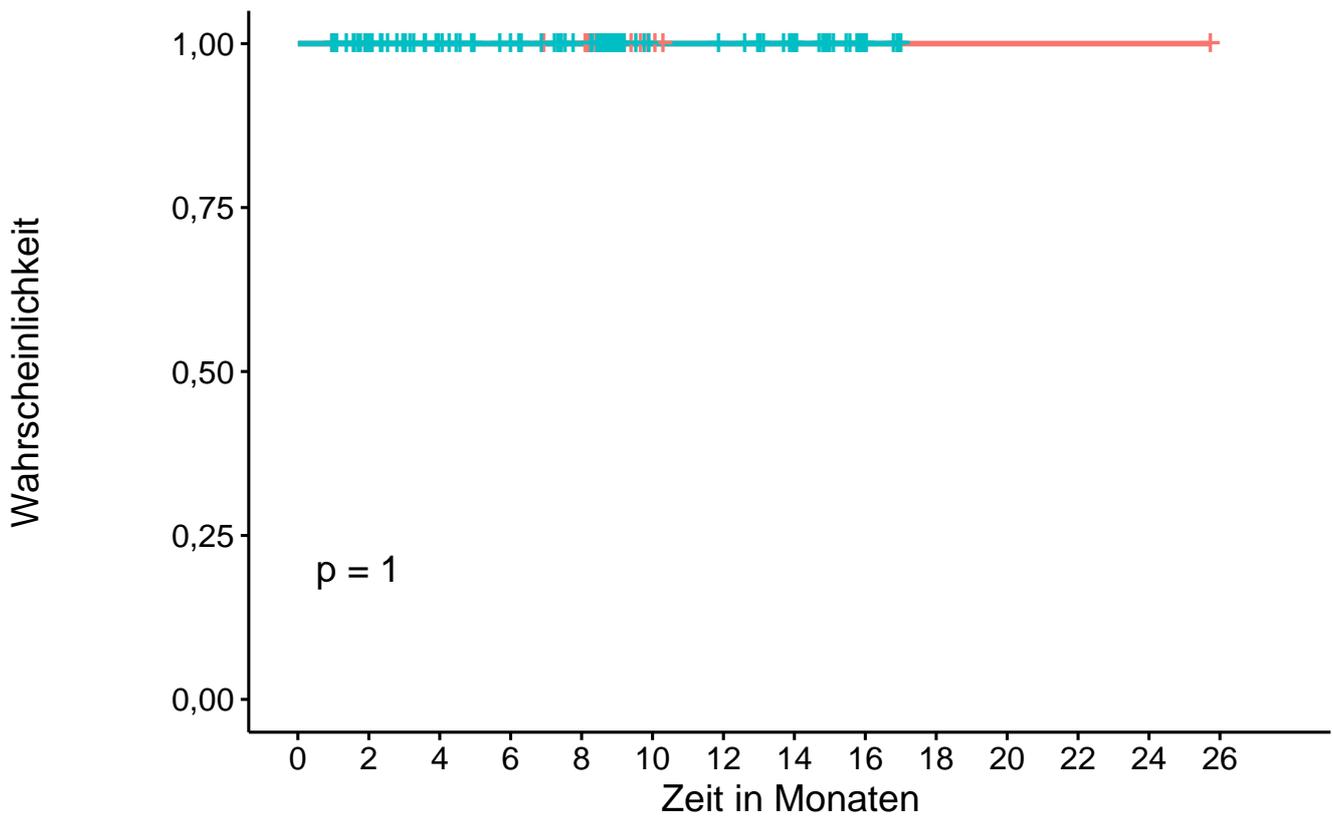
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_NEPHROTOXICITY\_F

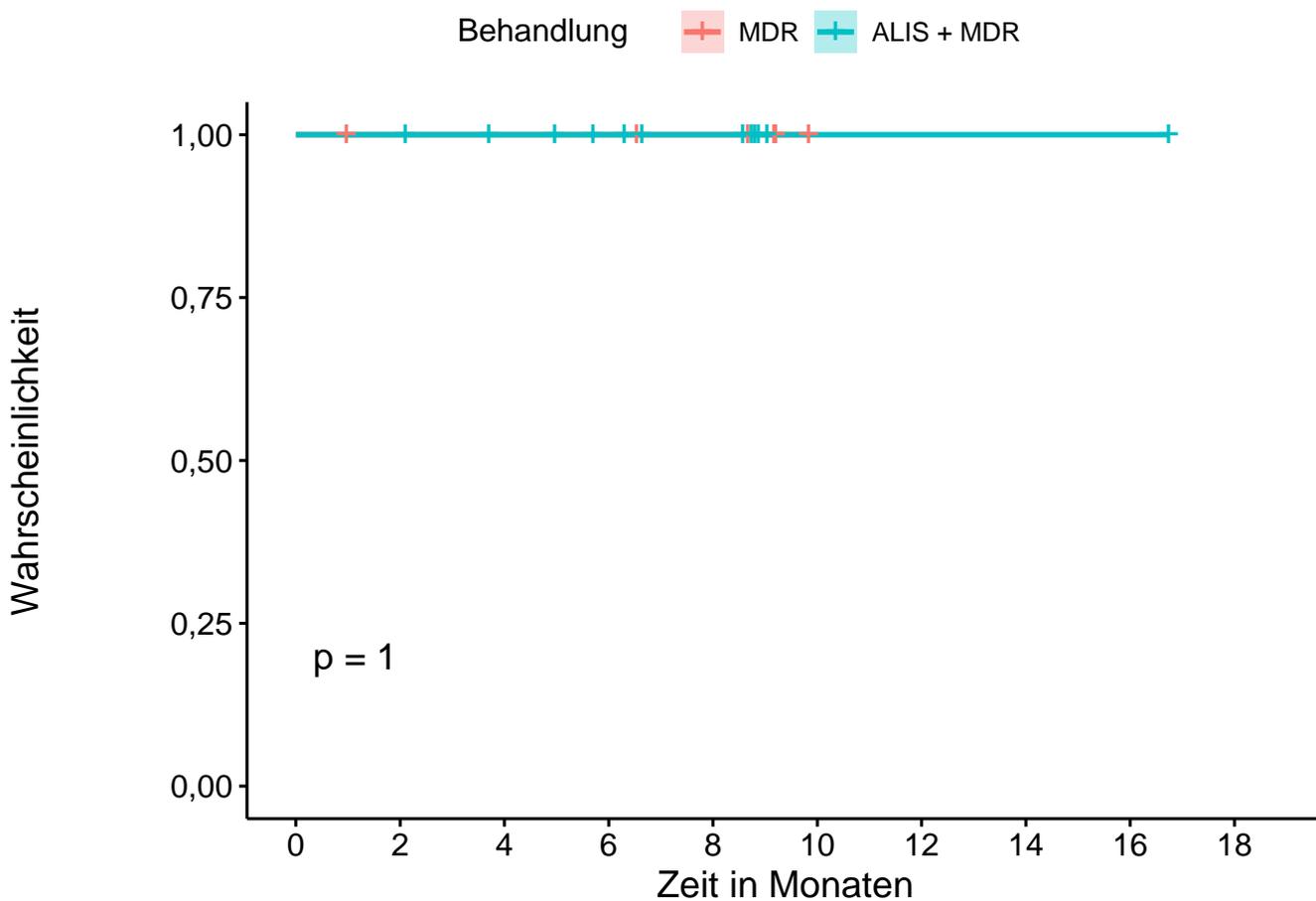
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_Asia (excluding Japan)



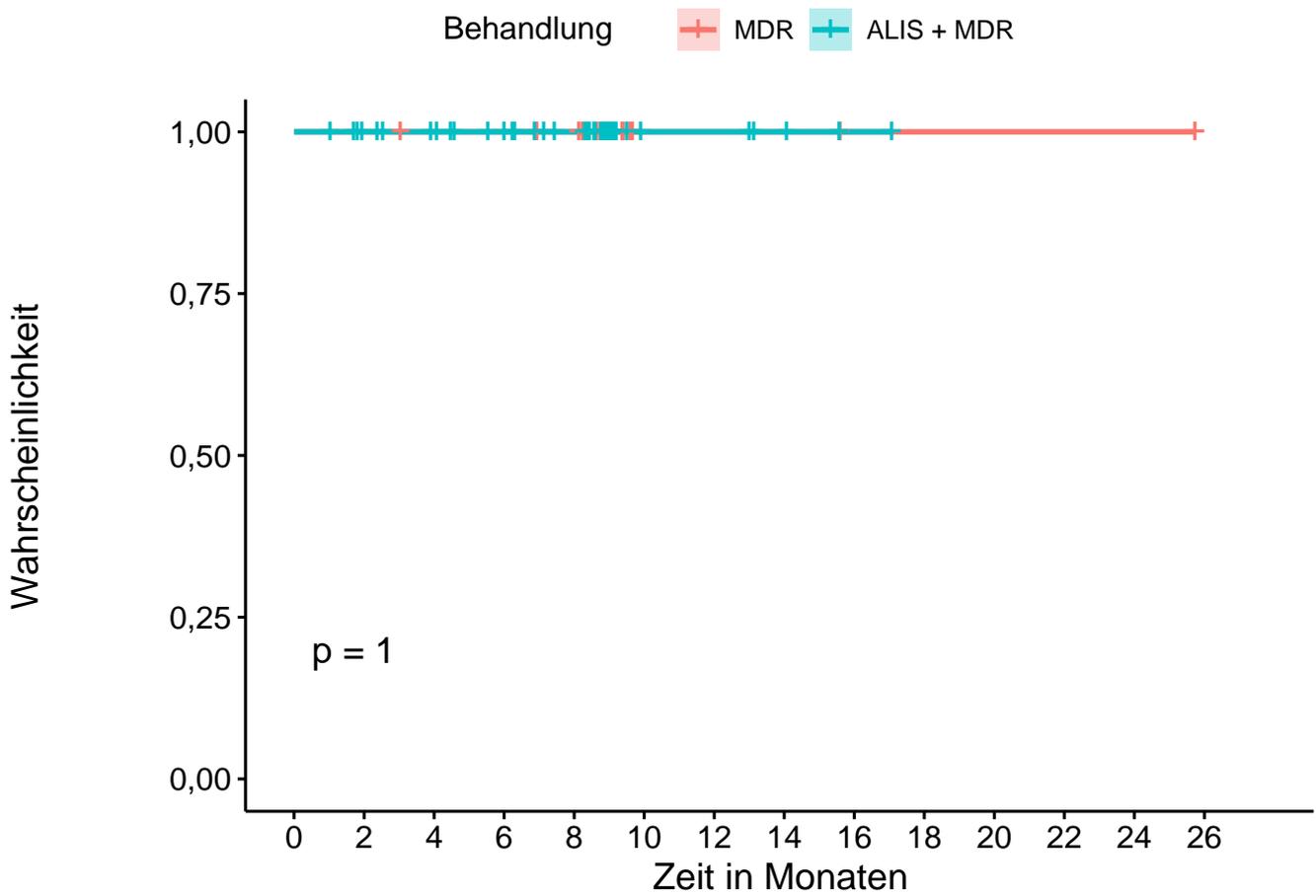
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_Europe



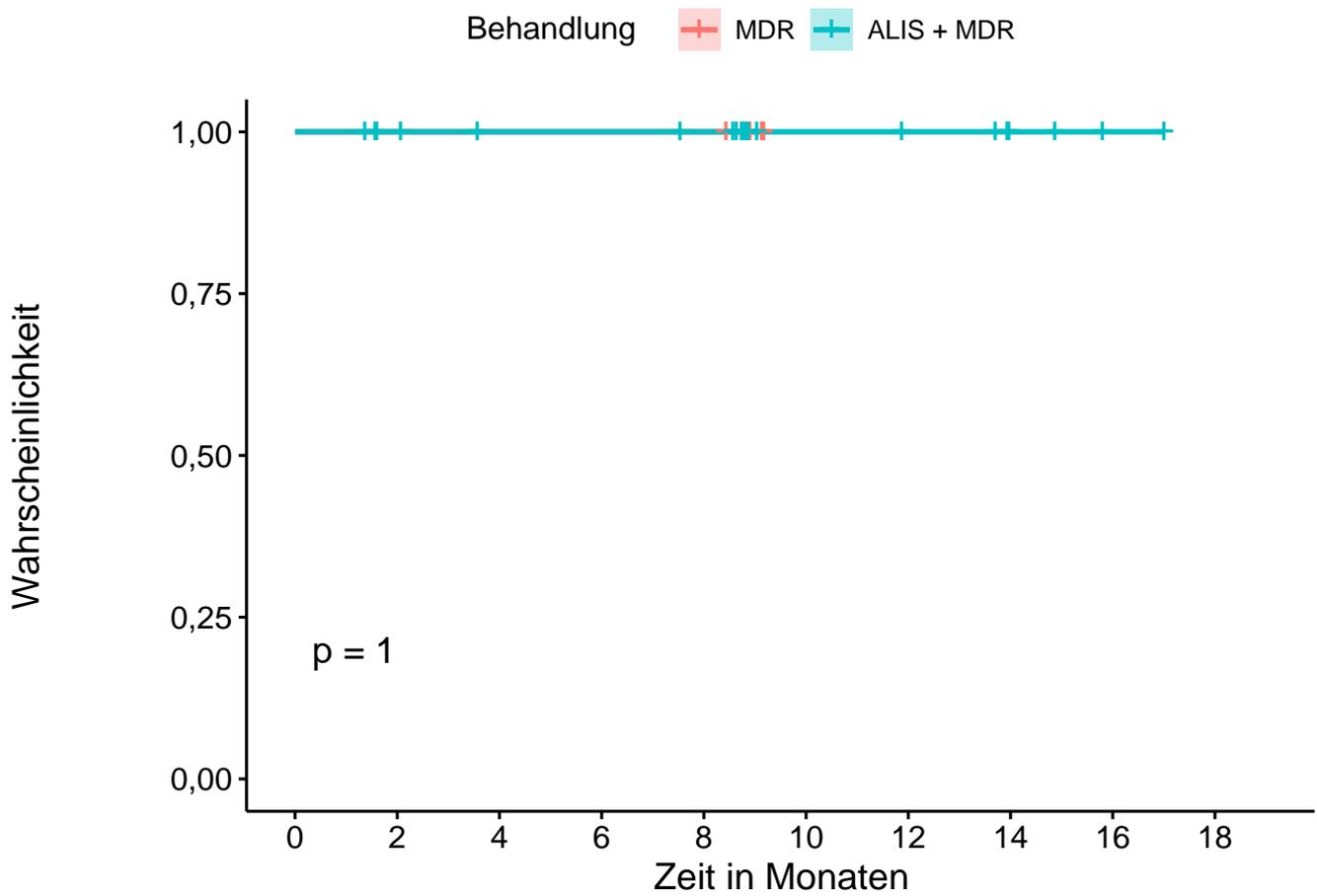
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_Japan



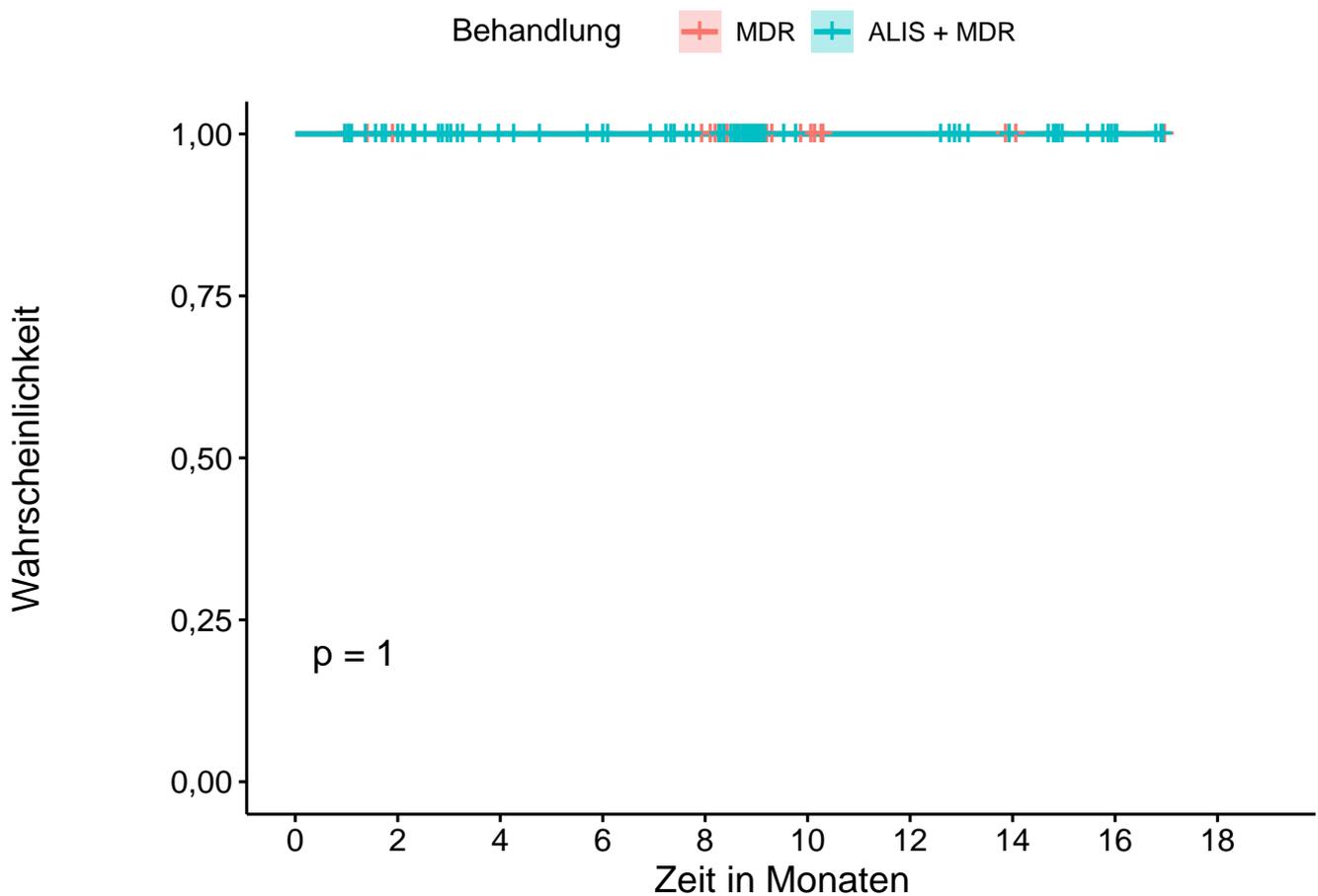
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_North America



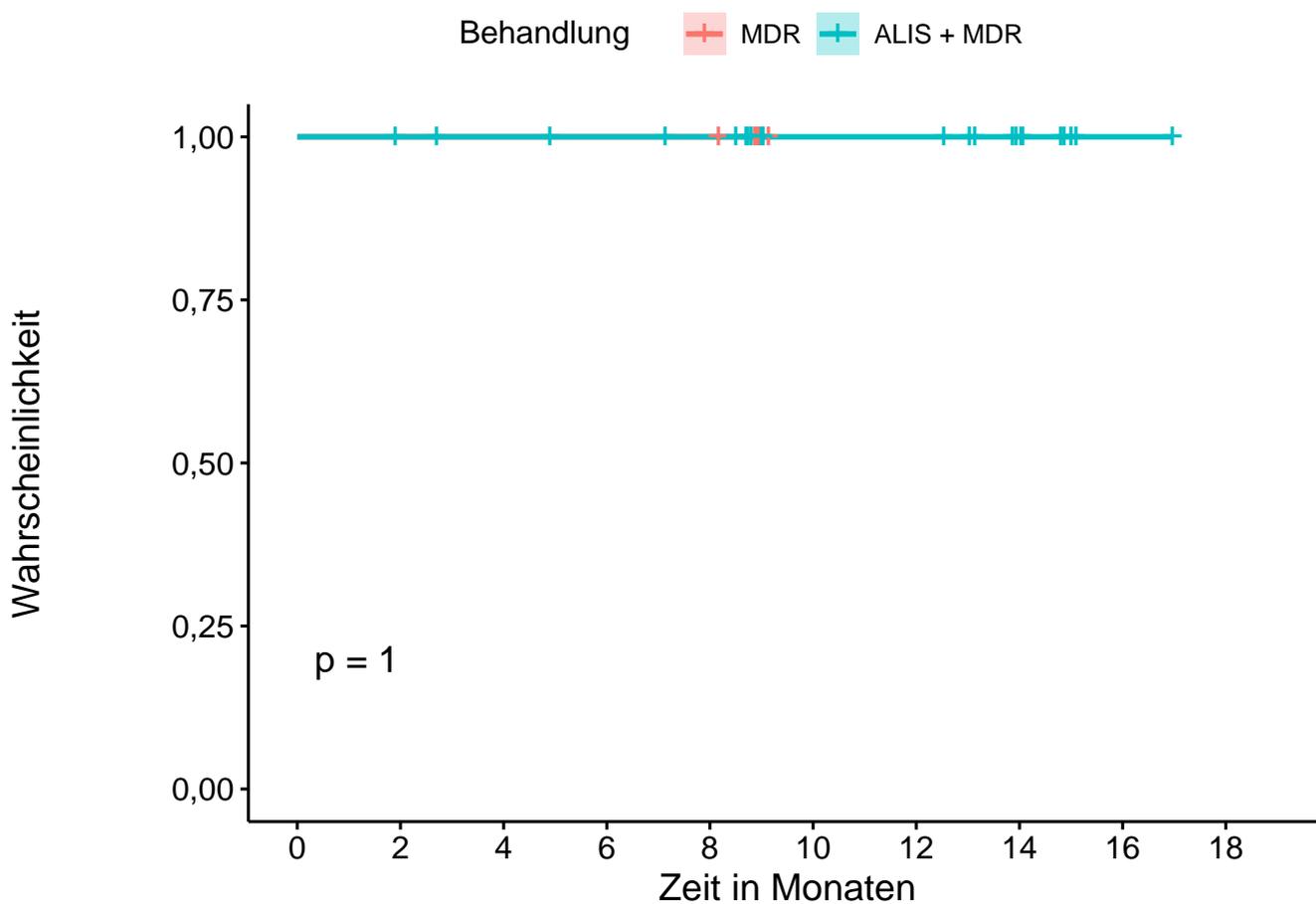
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_Oceana



Behandlung

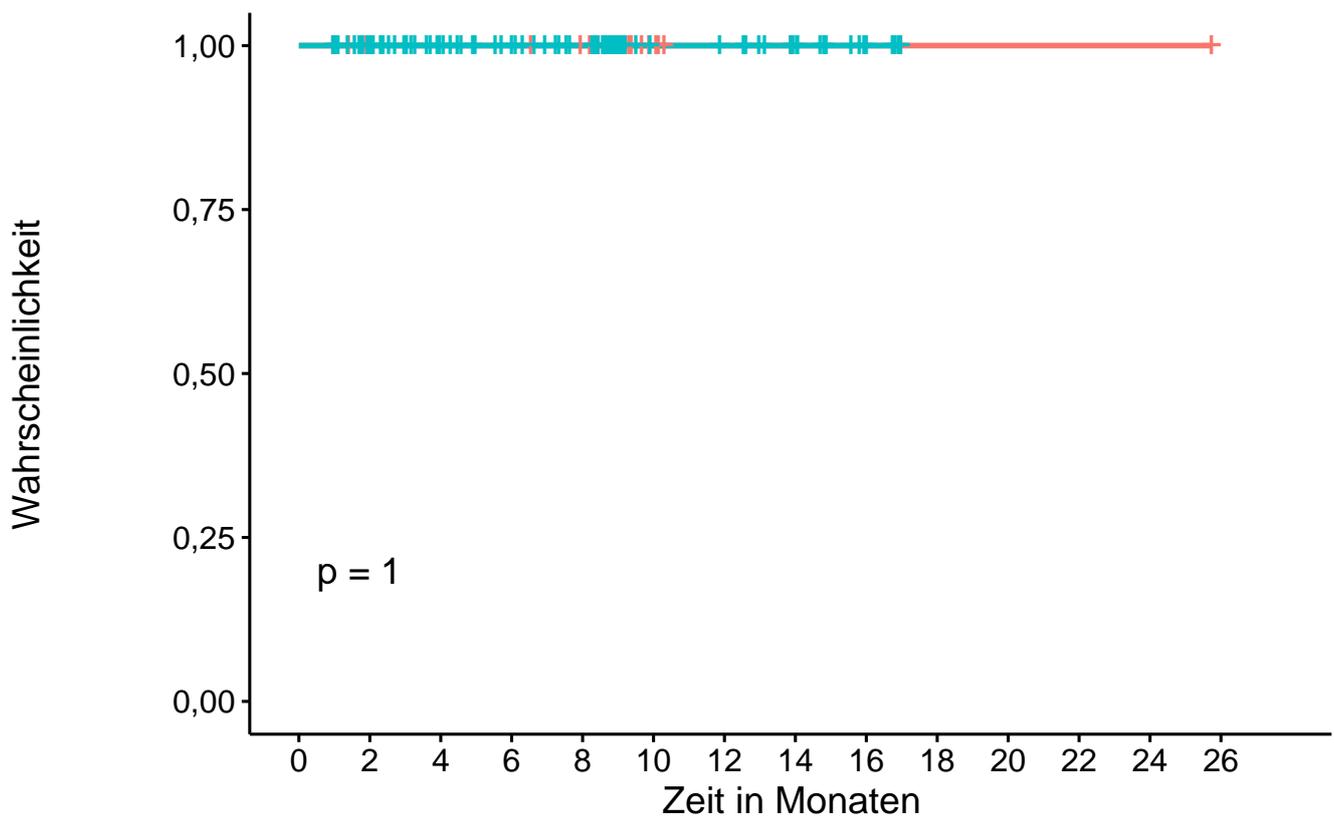
Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

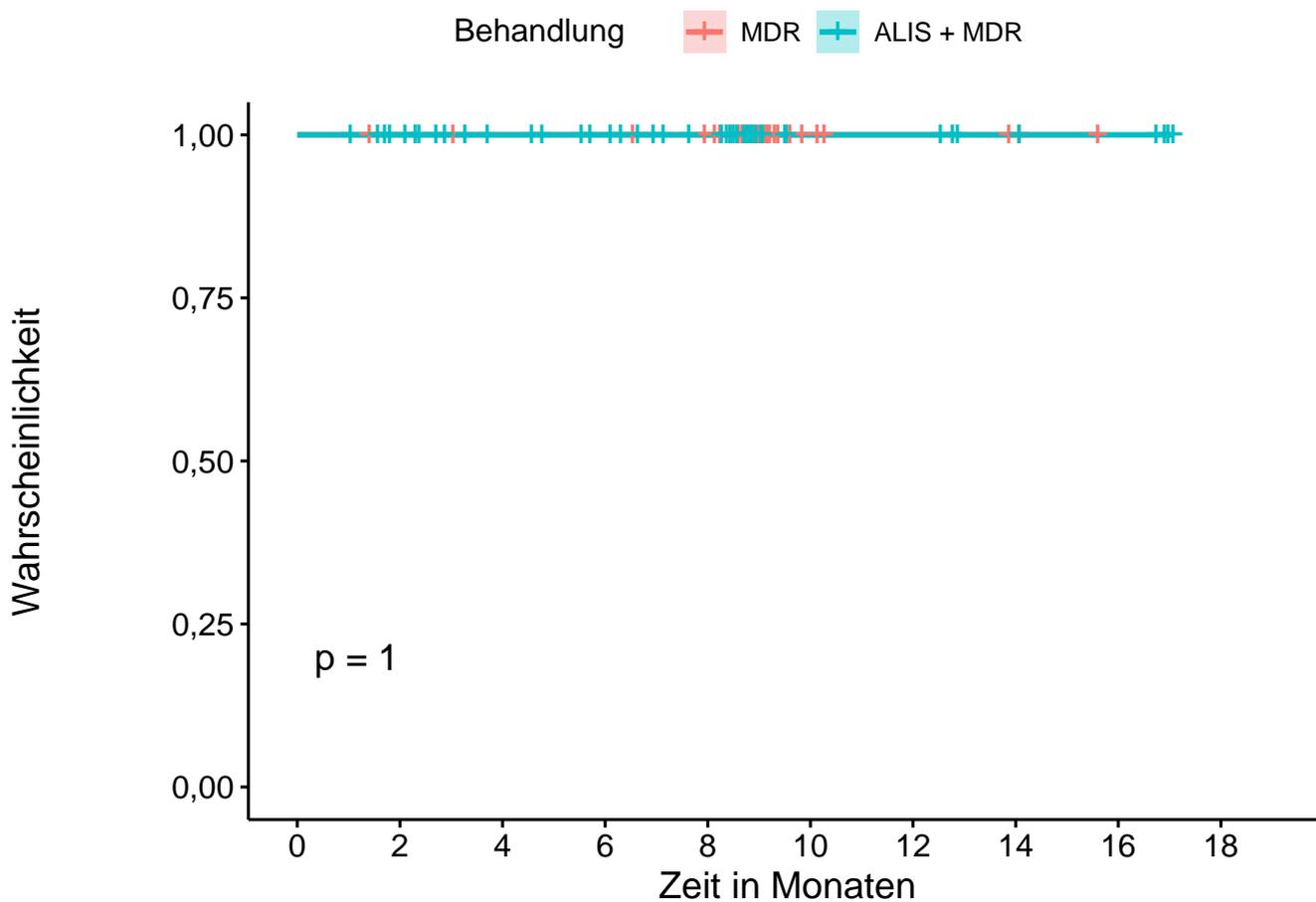


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	92	84	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_M



Behandlung

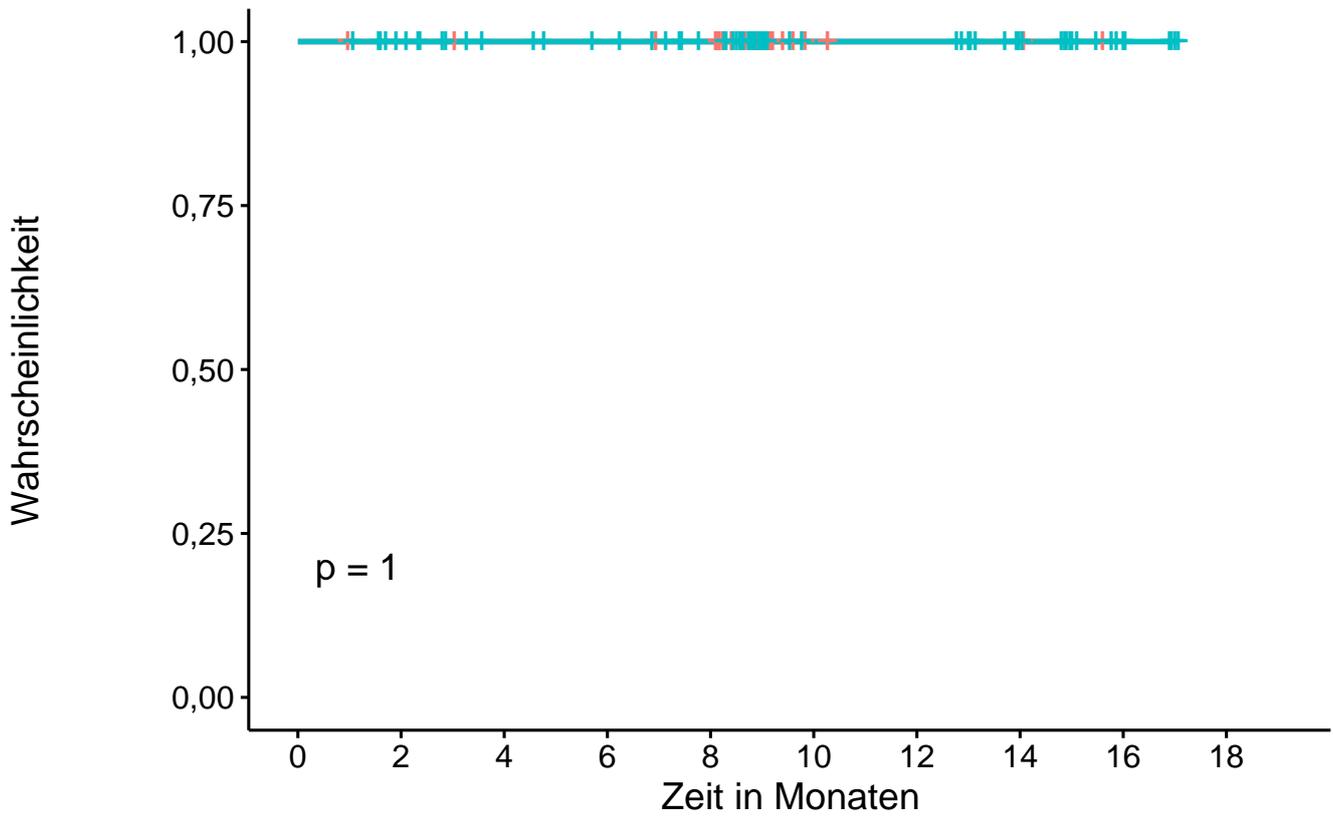
Patienten unter Risiko

MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

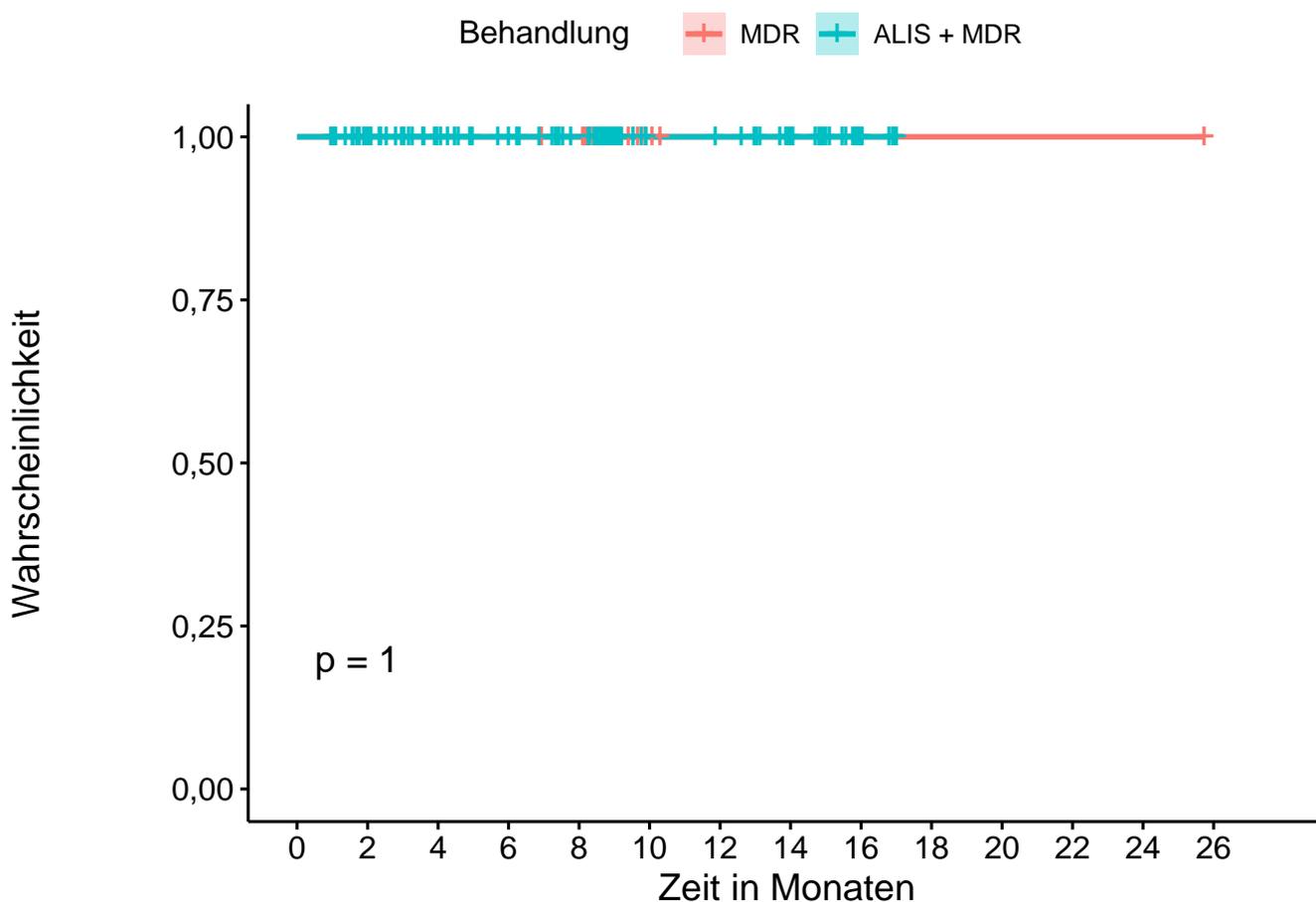


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_NEUROMUSCULAR\_F



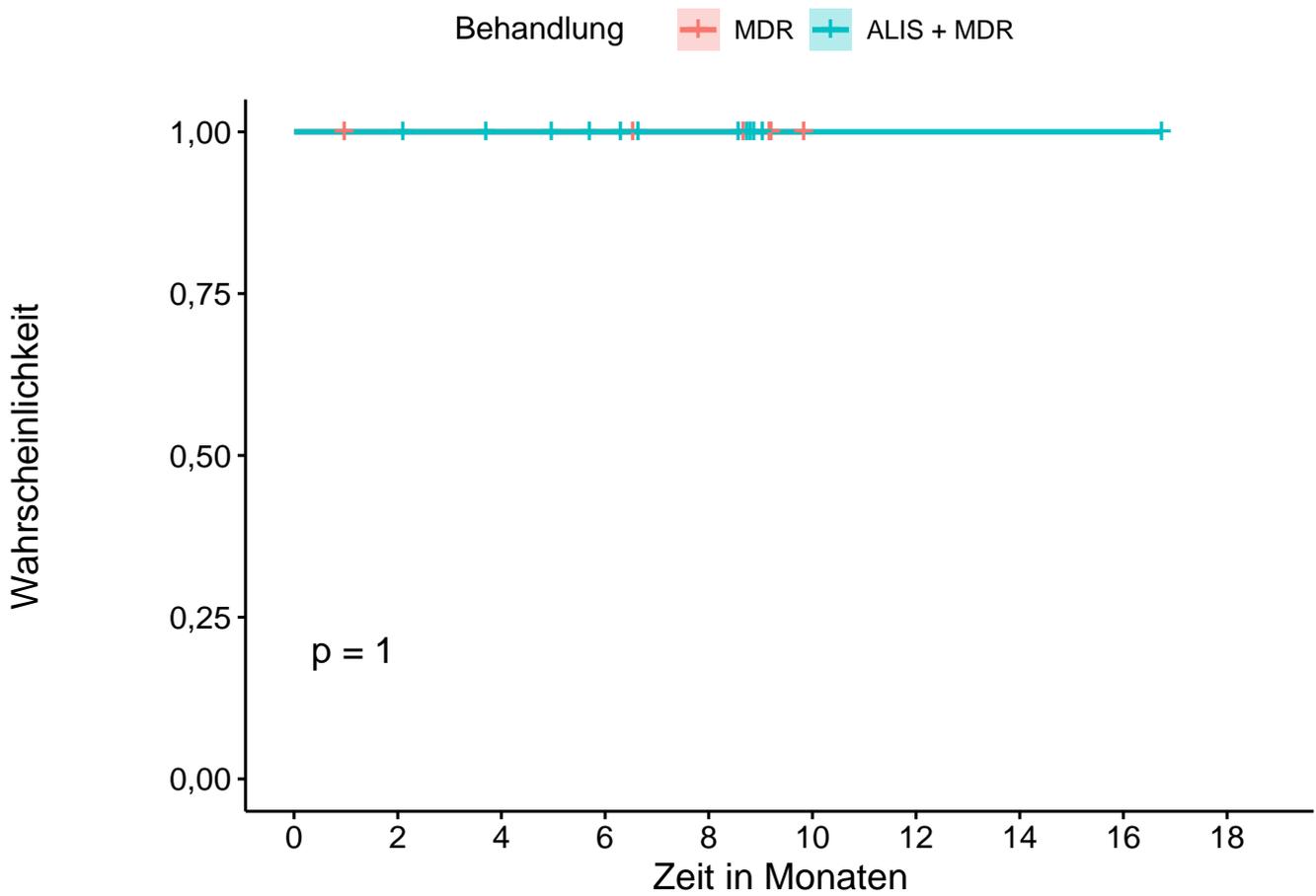
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_Asia (excluding Japan)



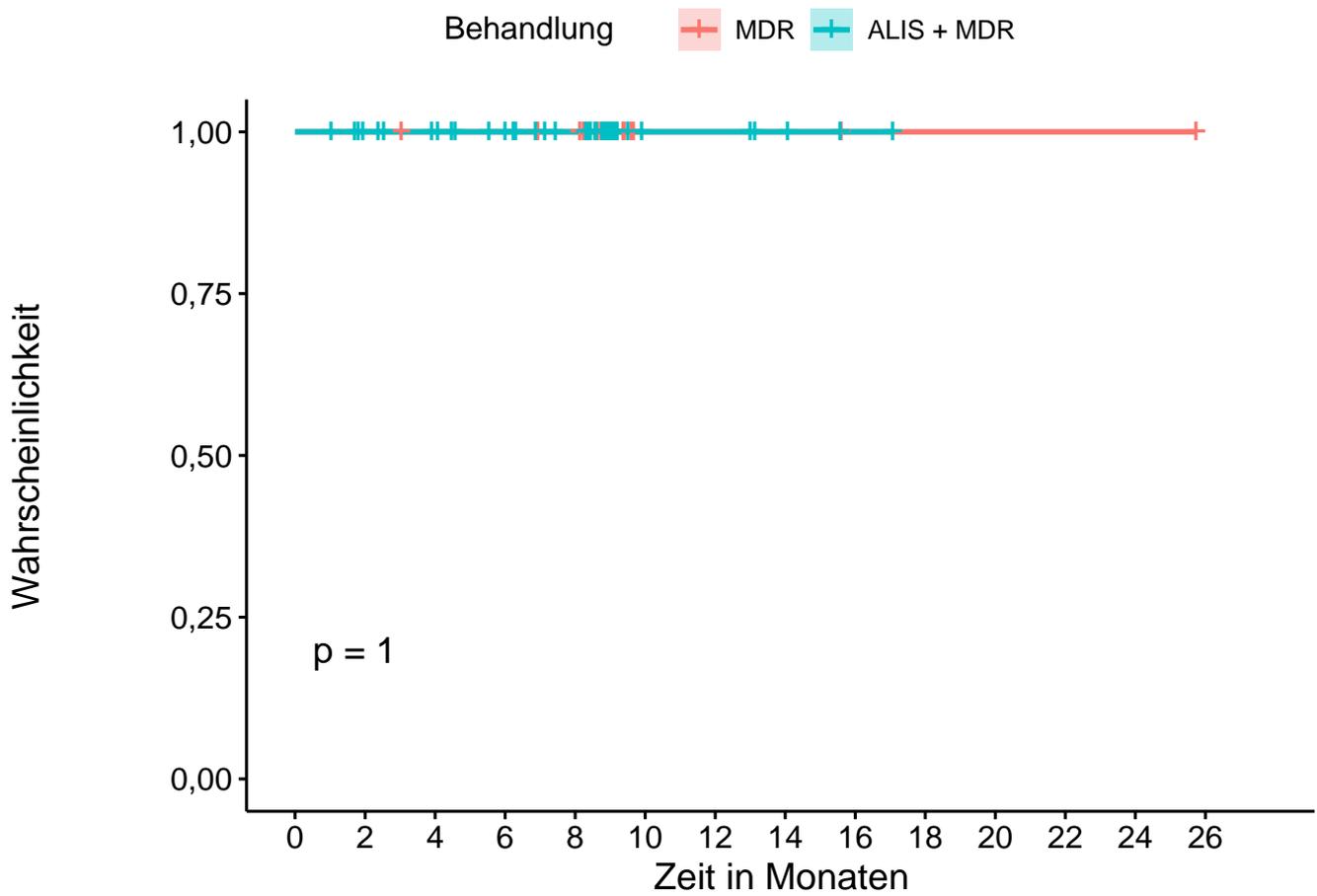
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	12	10	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_Europe

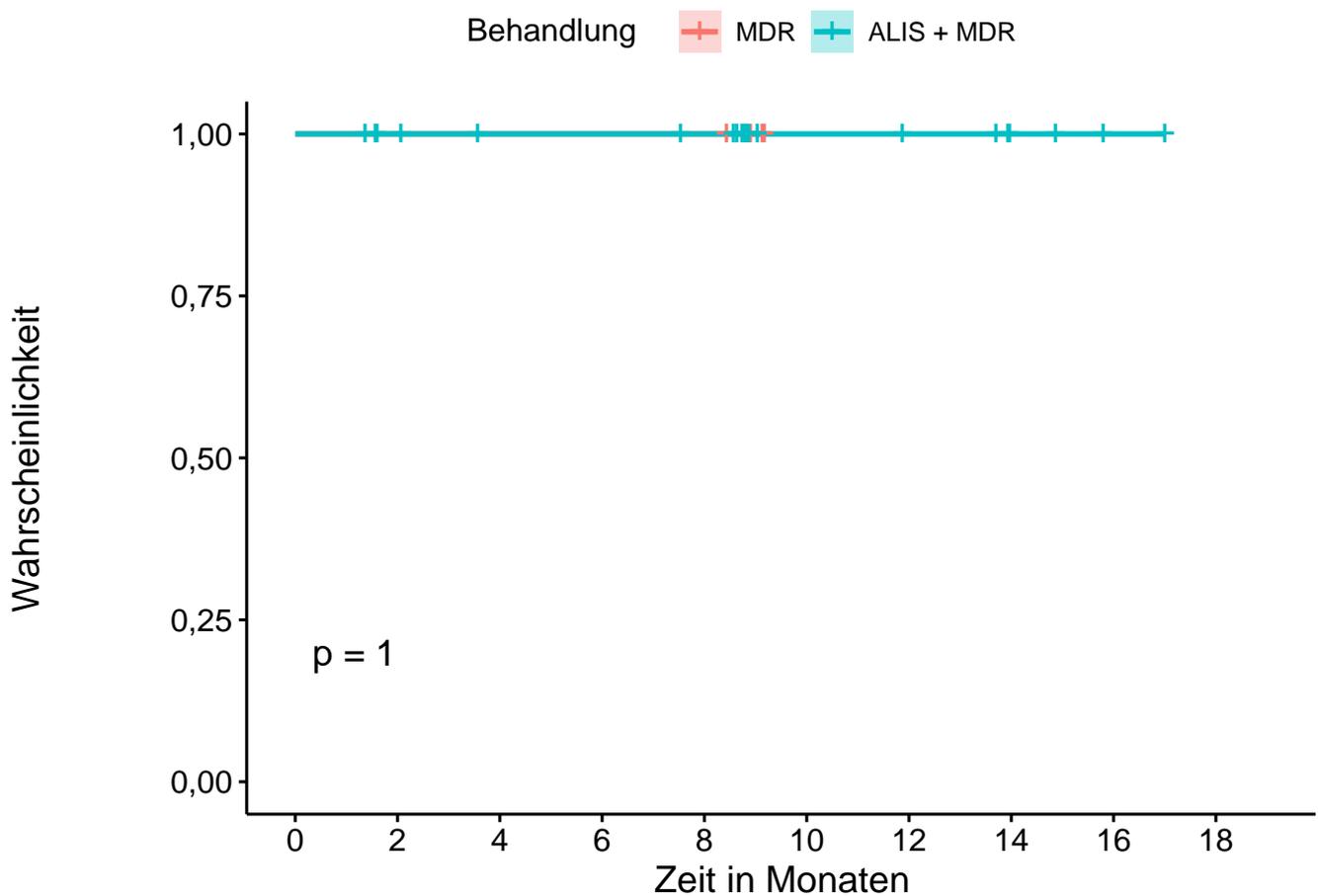


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	26	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_Japan



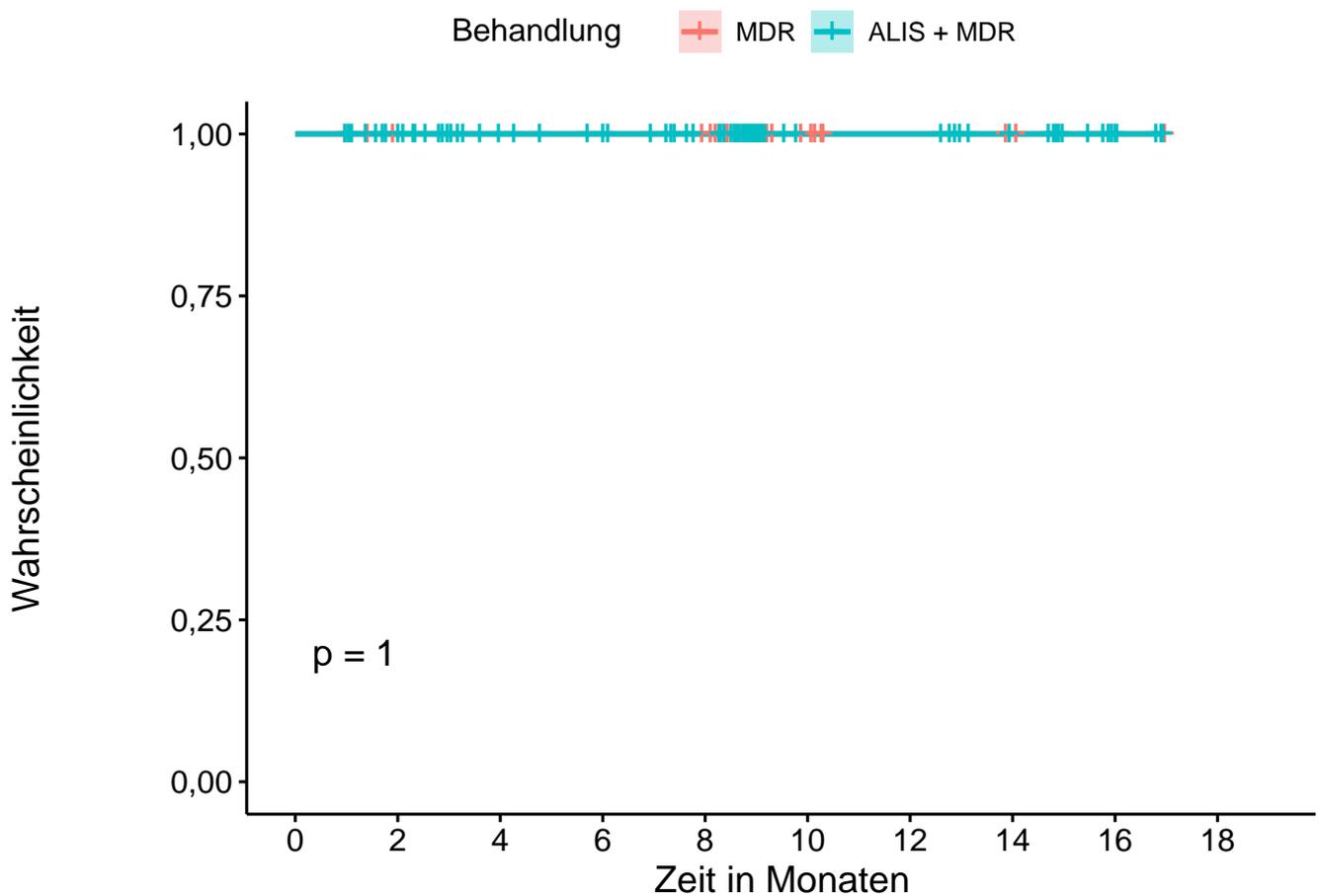
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_North America

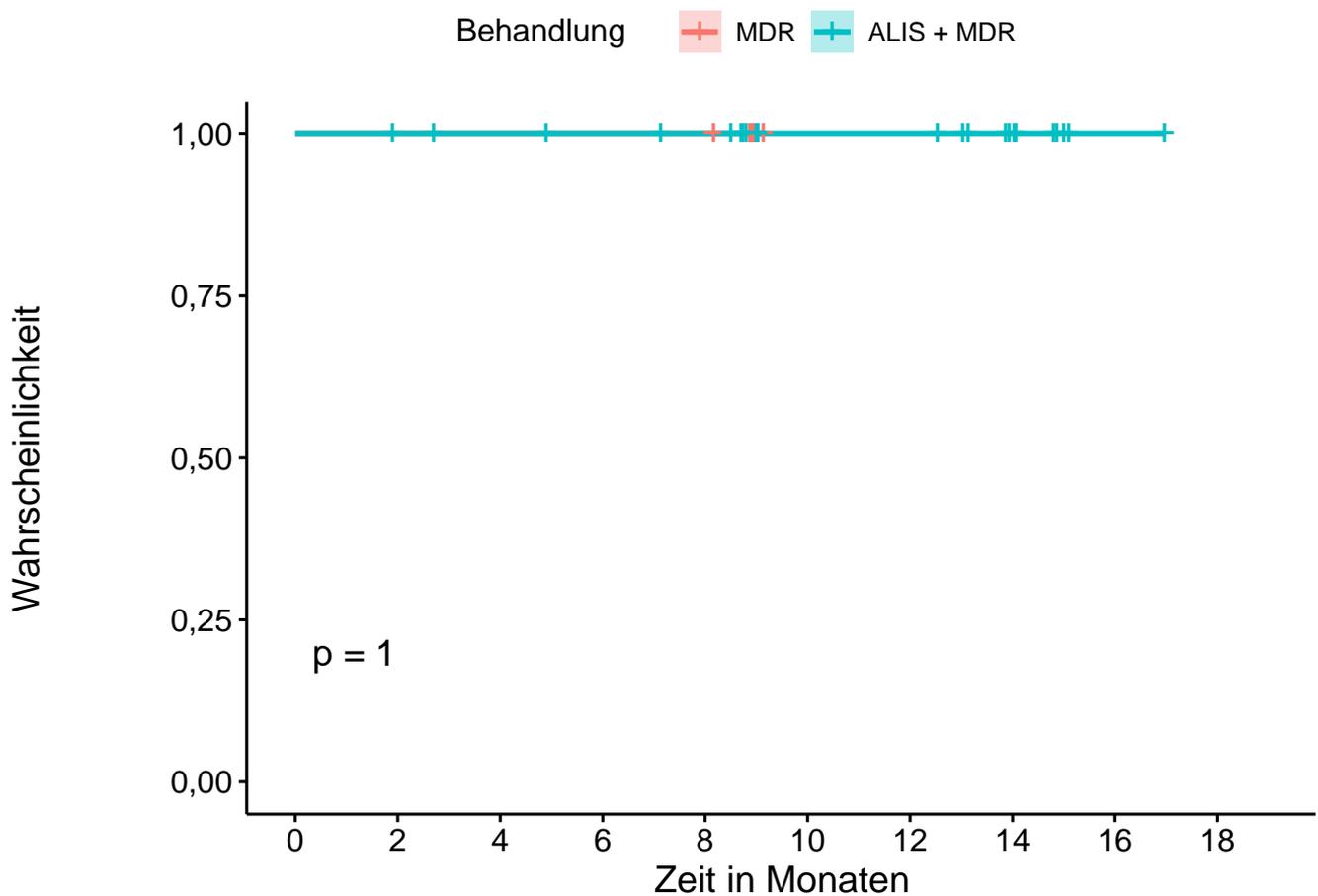


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_Oceana



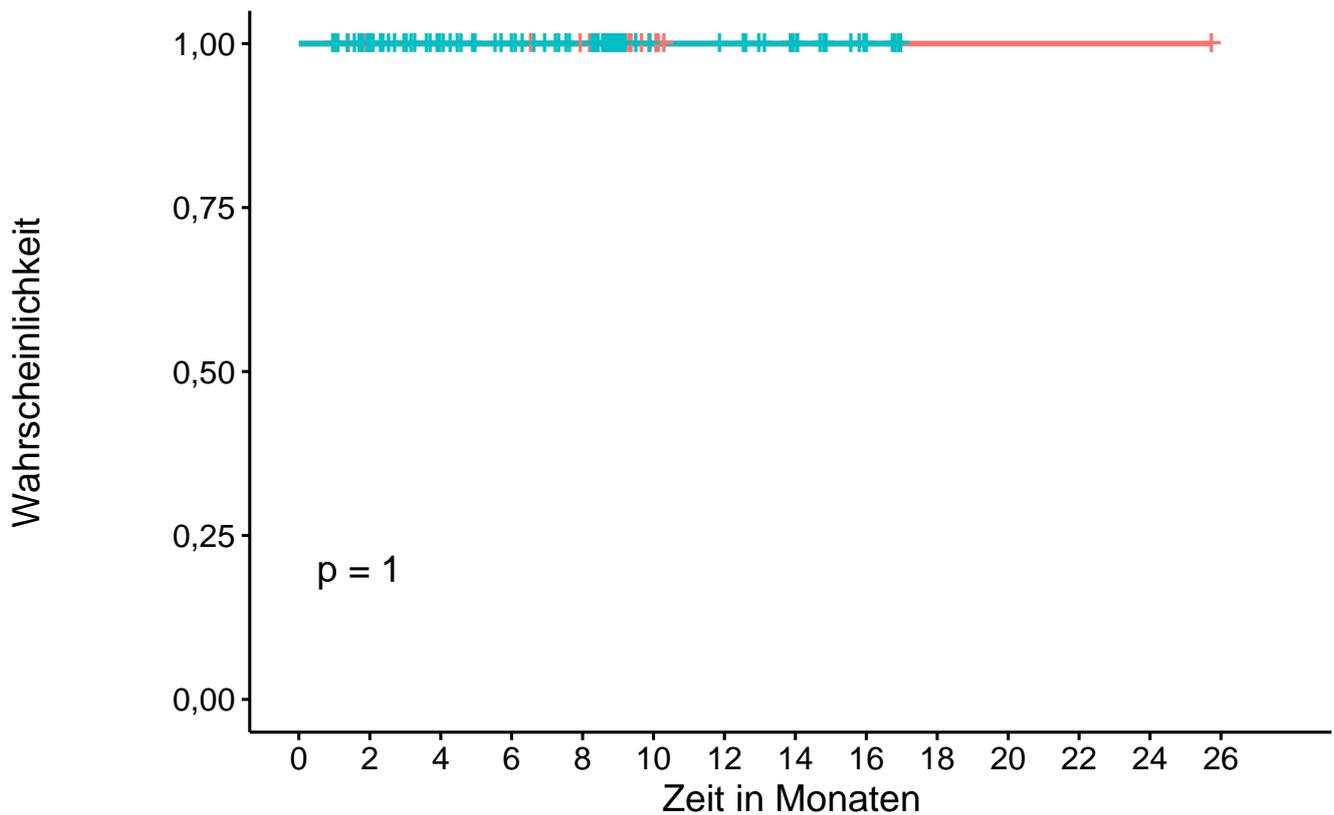
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	23	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_ABV

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

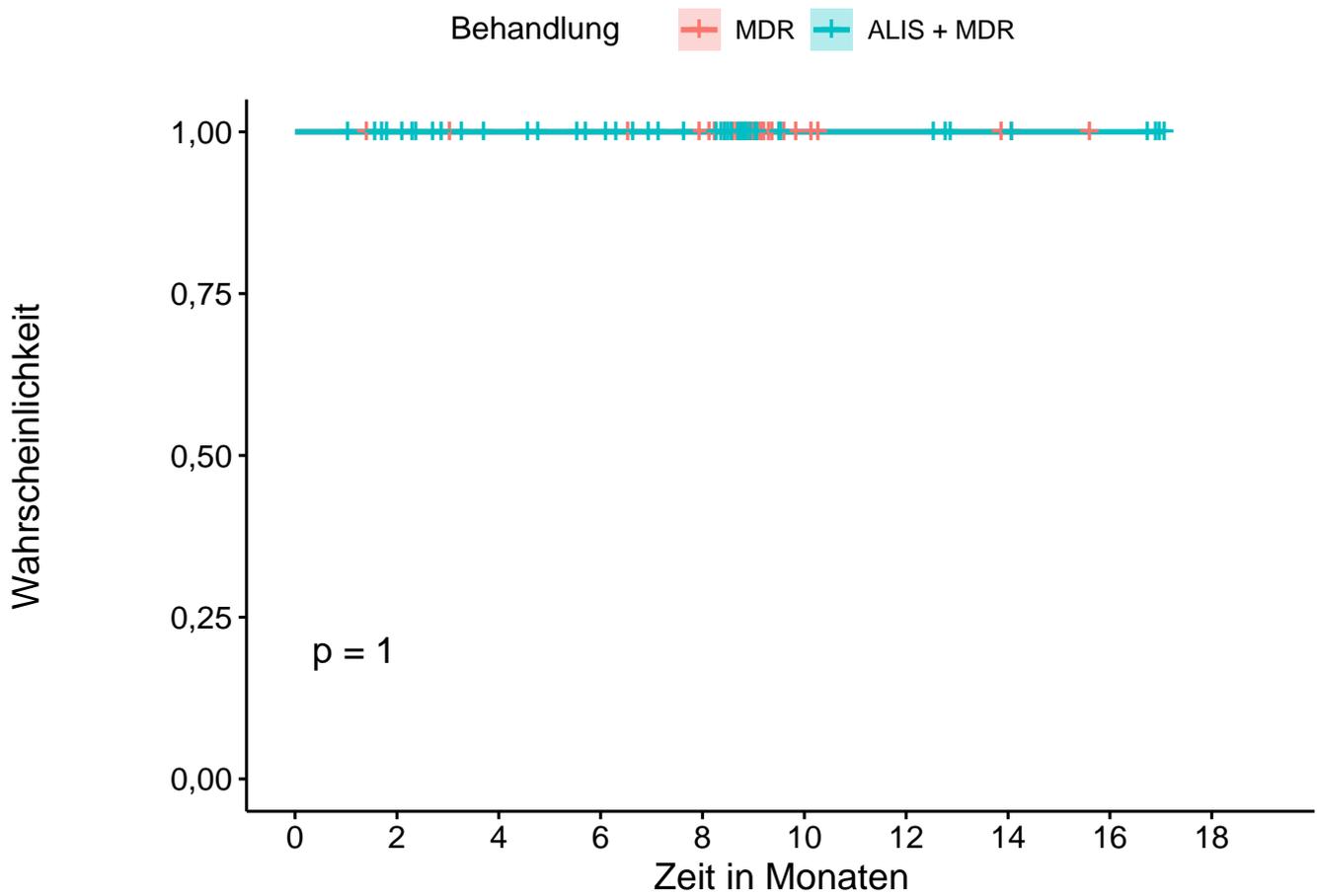


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	108	92	84	73	24	23	17	5	0	0	0	0	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_M



Behandlung

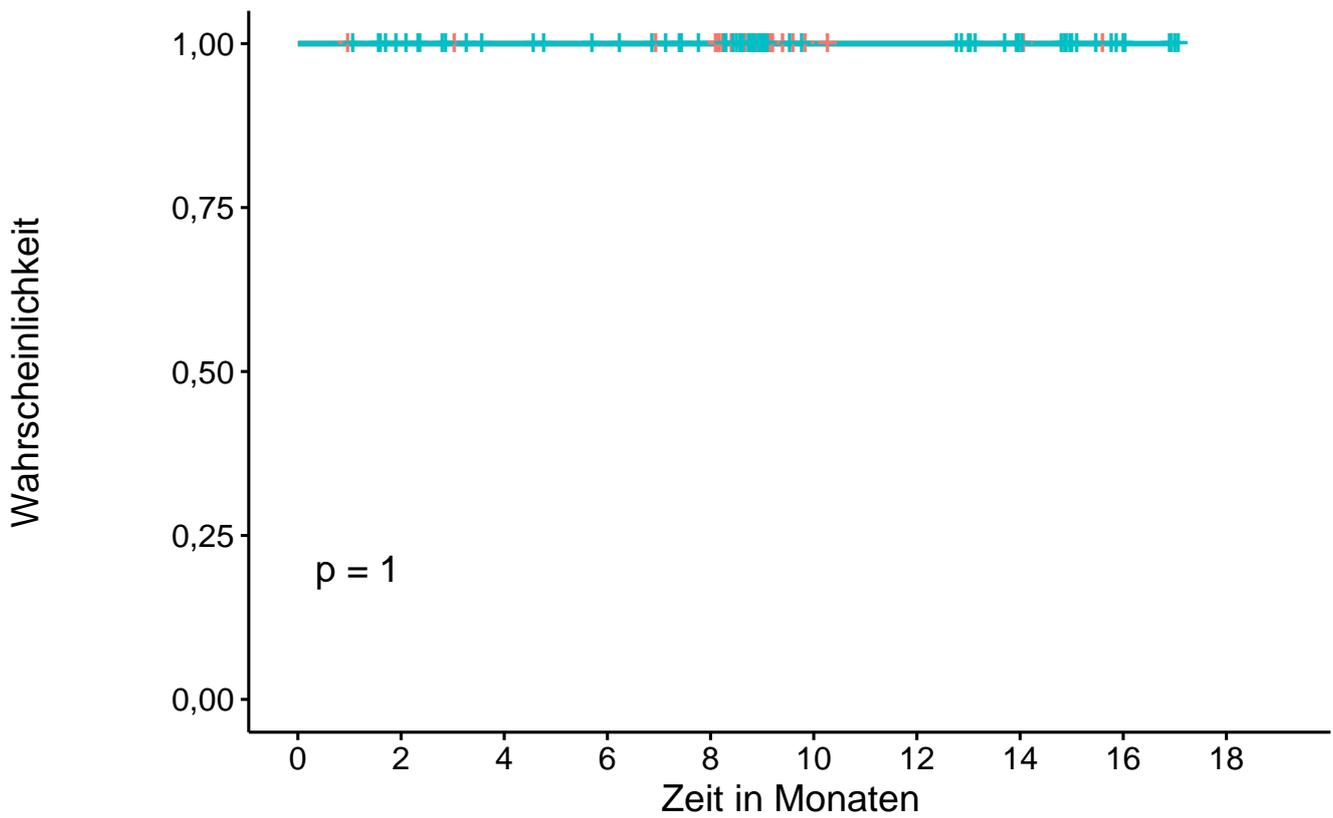
Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	43	42	42	40	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	53	46	42	35	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_BLW

Behandlung + MDR + ALIS + MDR

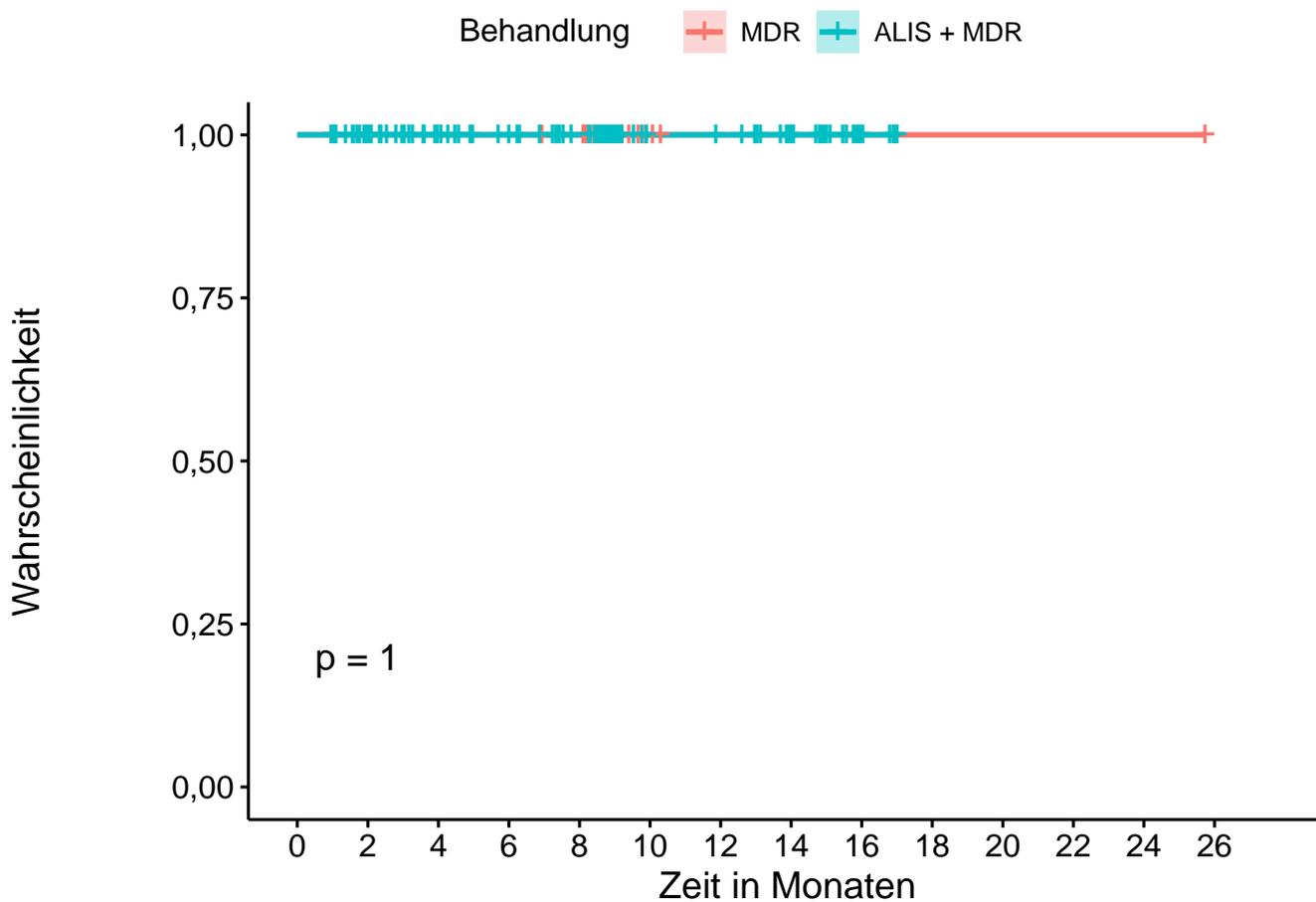


### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	52	51	50	50	49	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	98	91	88	81	28	28	18	6	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTOTOXICITY\_F

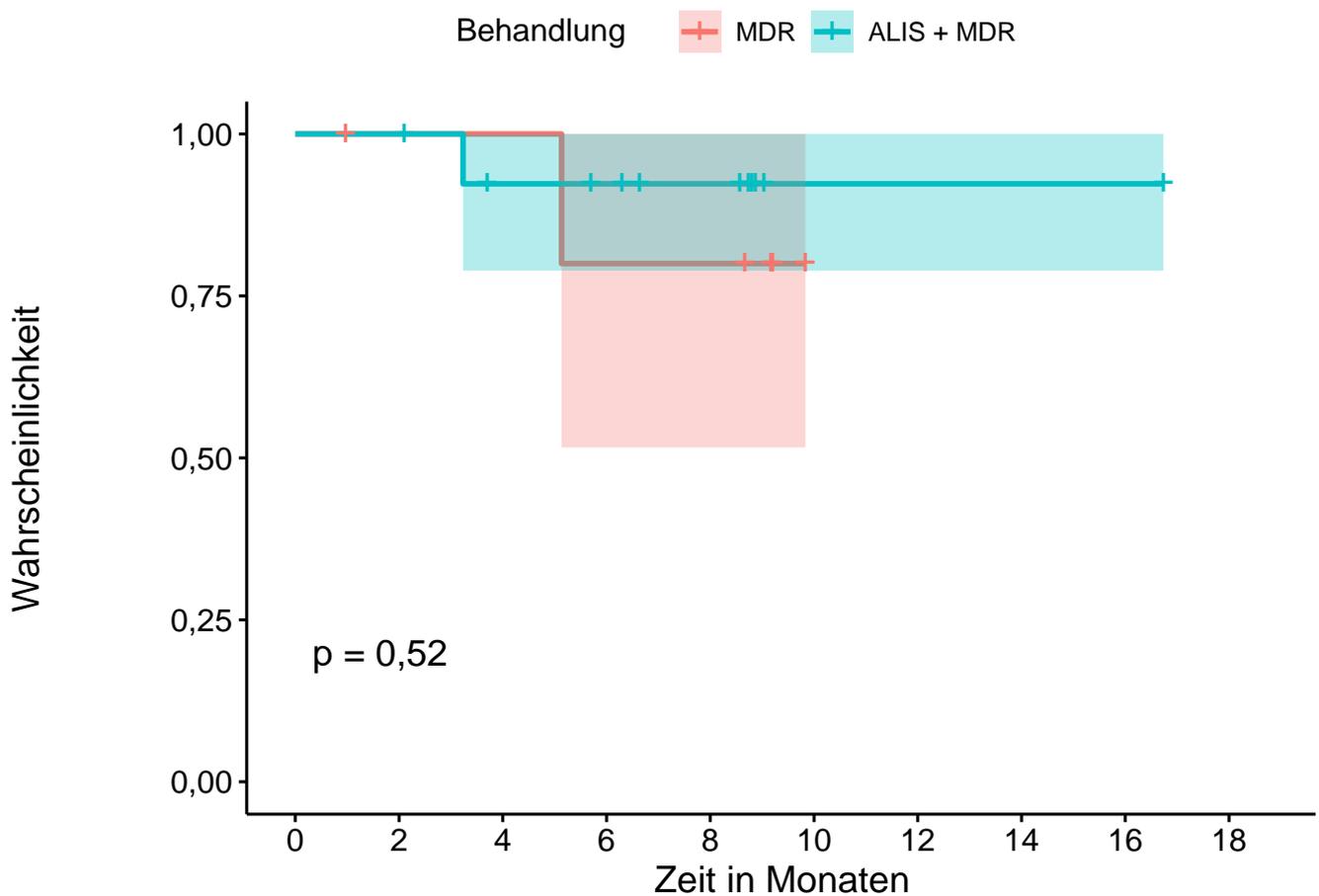


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	68	65	65	65	64	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	153	137	130	119	44	43	30	7	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Asia (excluding Japan)



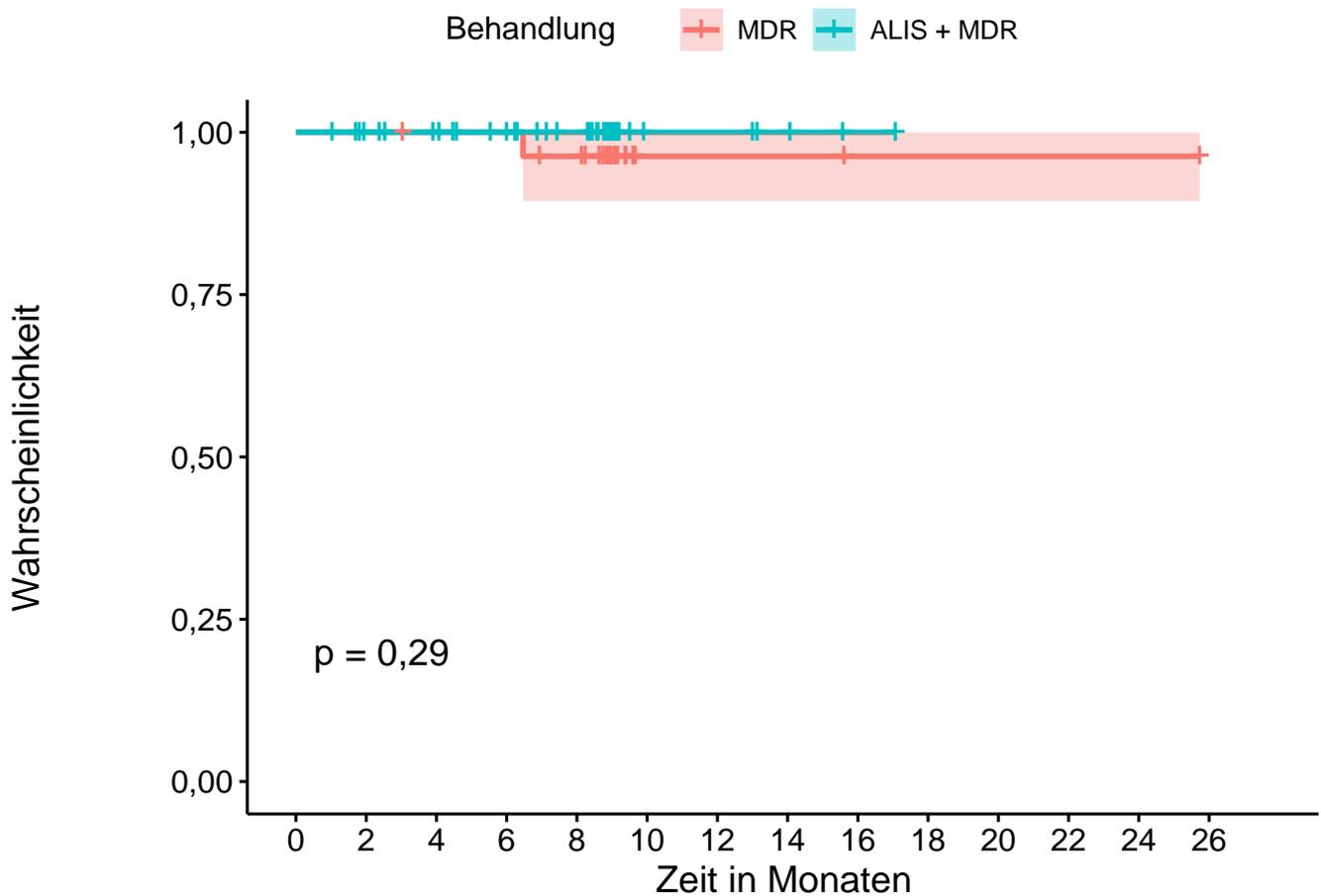
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	6	5	5	4	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	14	11	10	8	1	1	1	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Europe

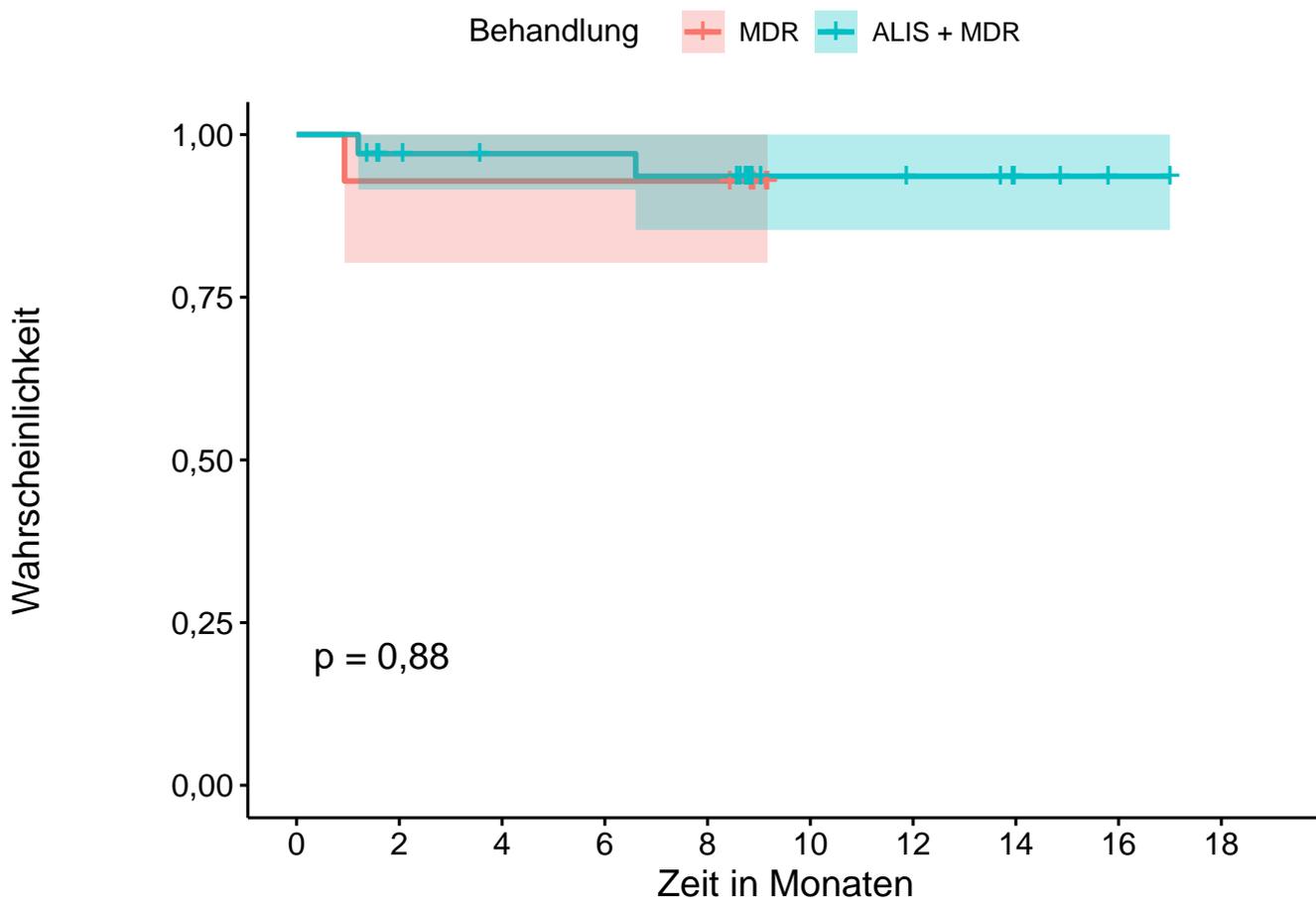


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	27	27	25	2	2	2	1	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	42	38	33	27	5	5	3	1	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Japan

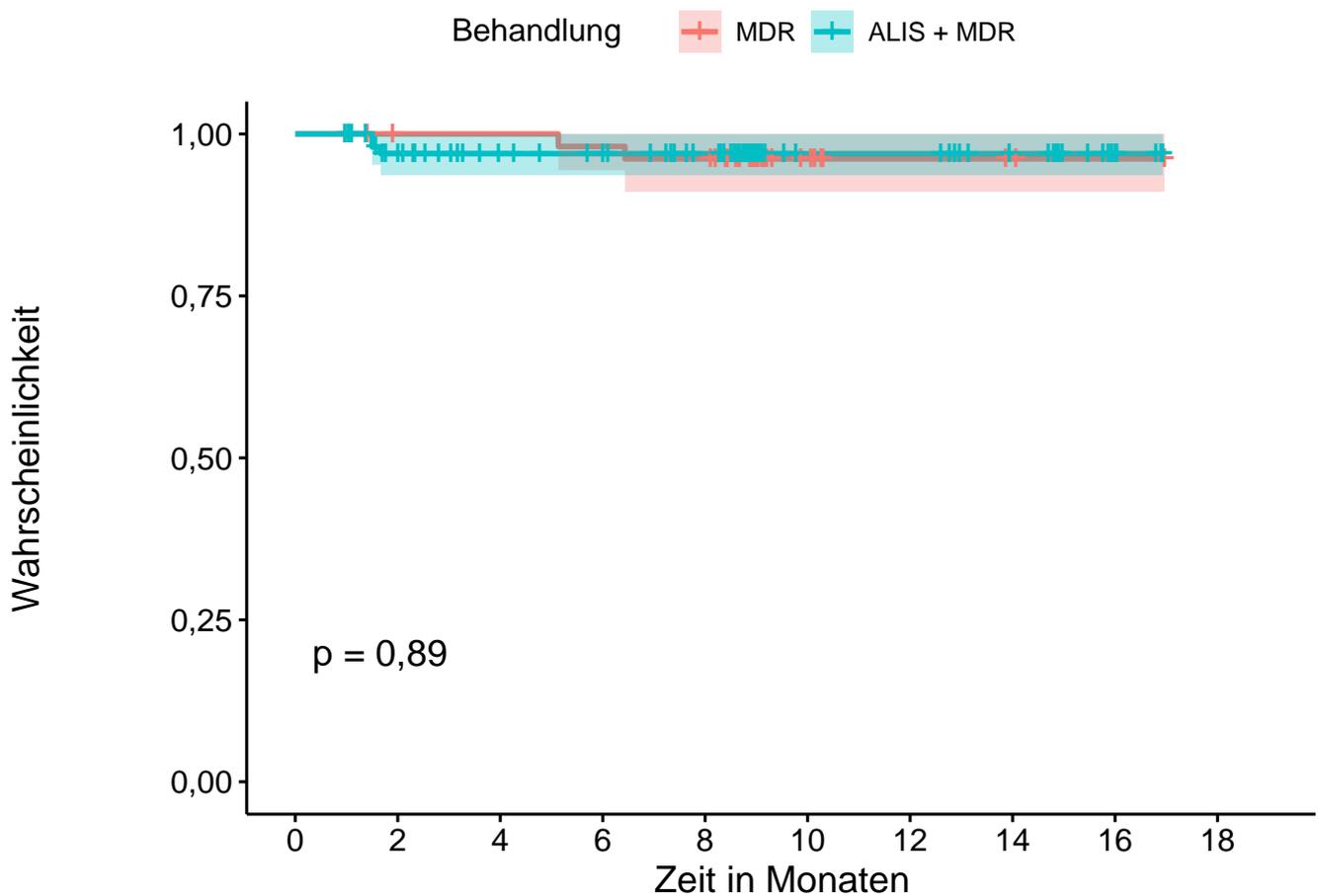


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	13	13	13	13	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	30	28	28	27	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_North America



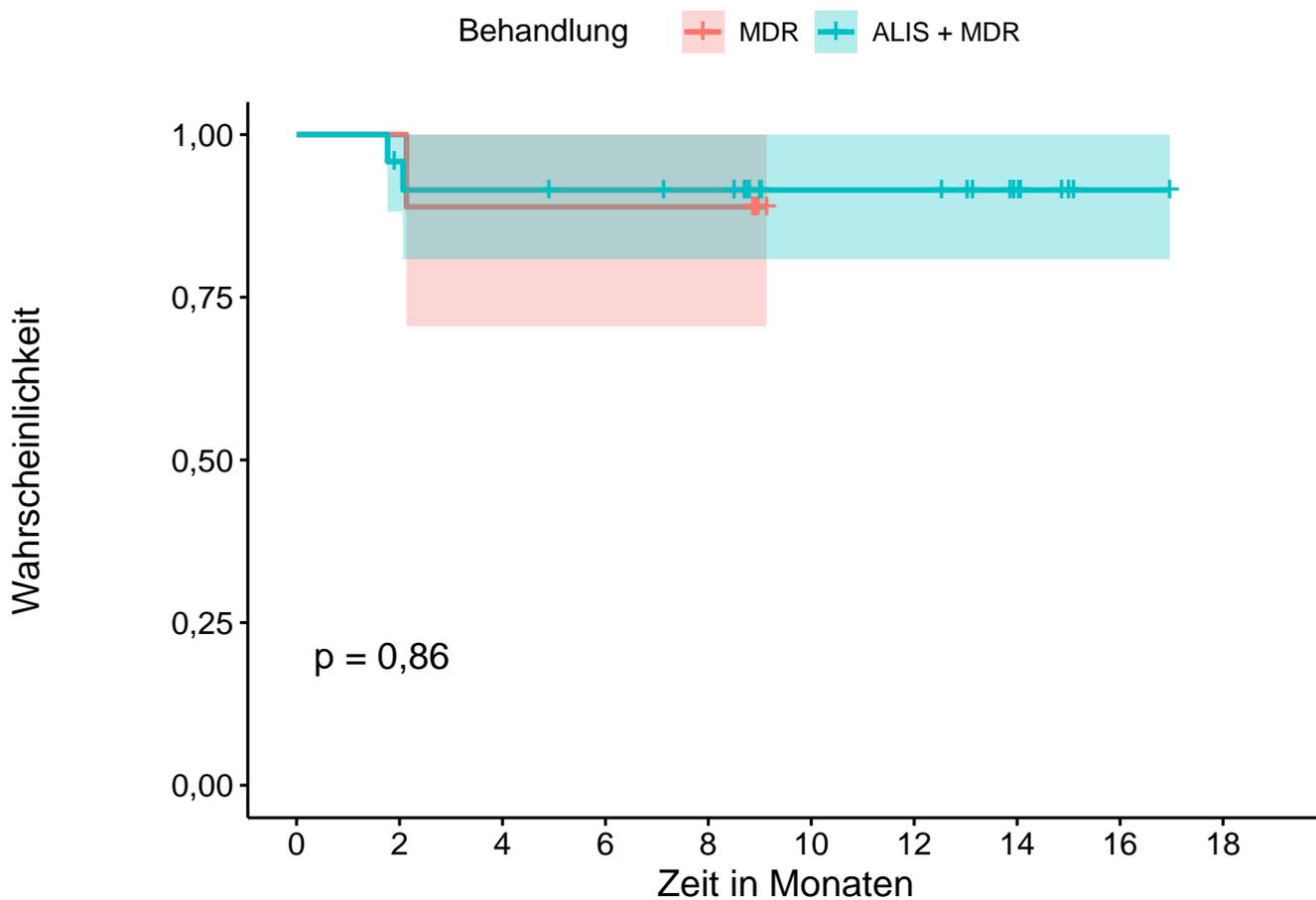
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	51	50	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	93	81	78	70	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_Oceana



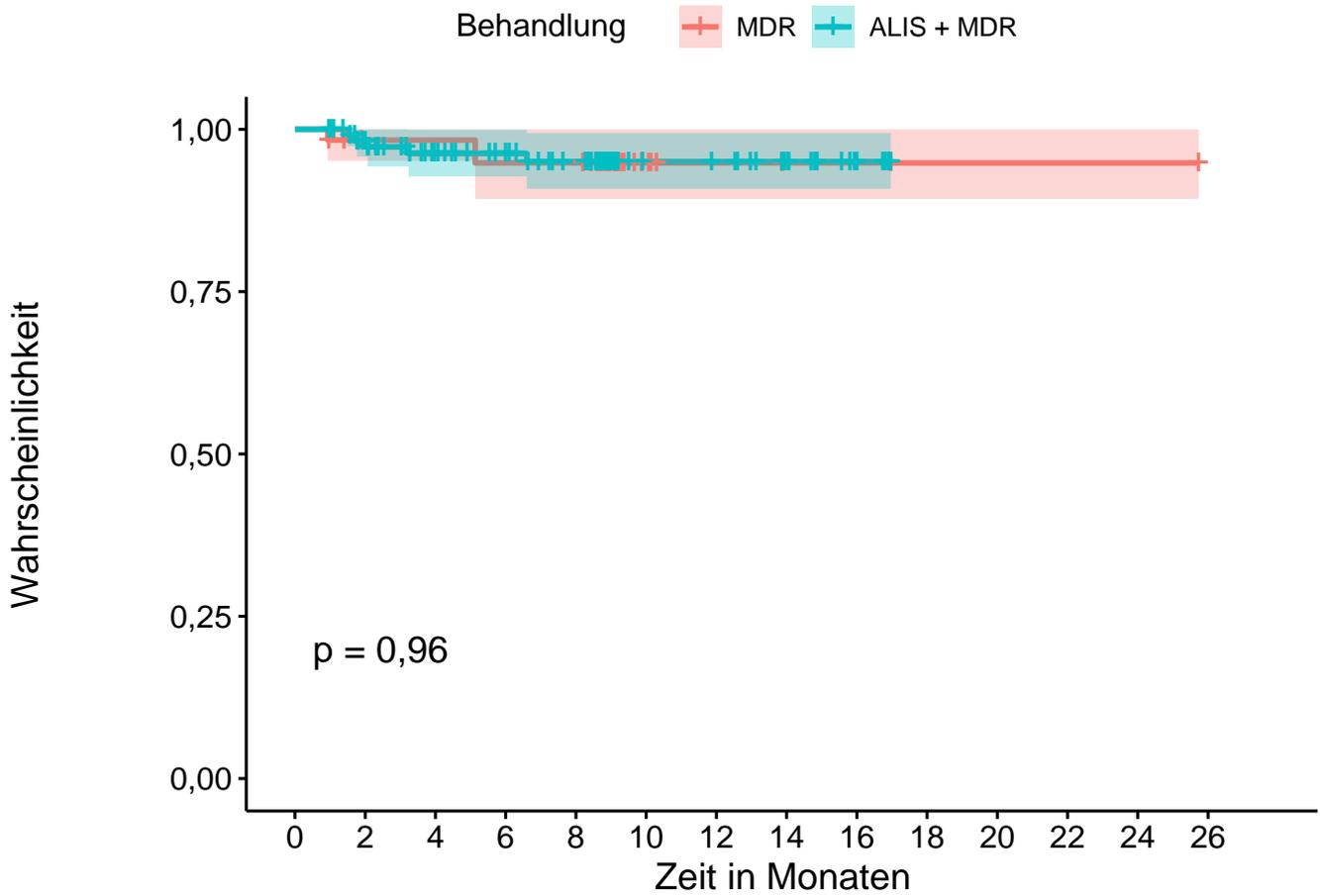
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	9	9	8	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	21	20	19	12	12	7	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_ABV

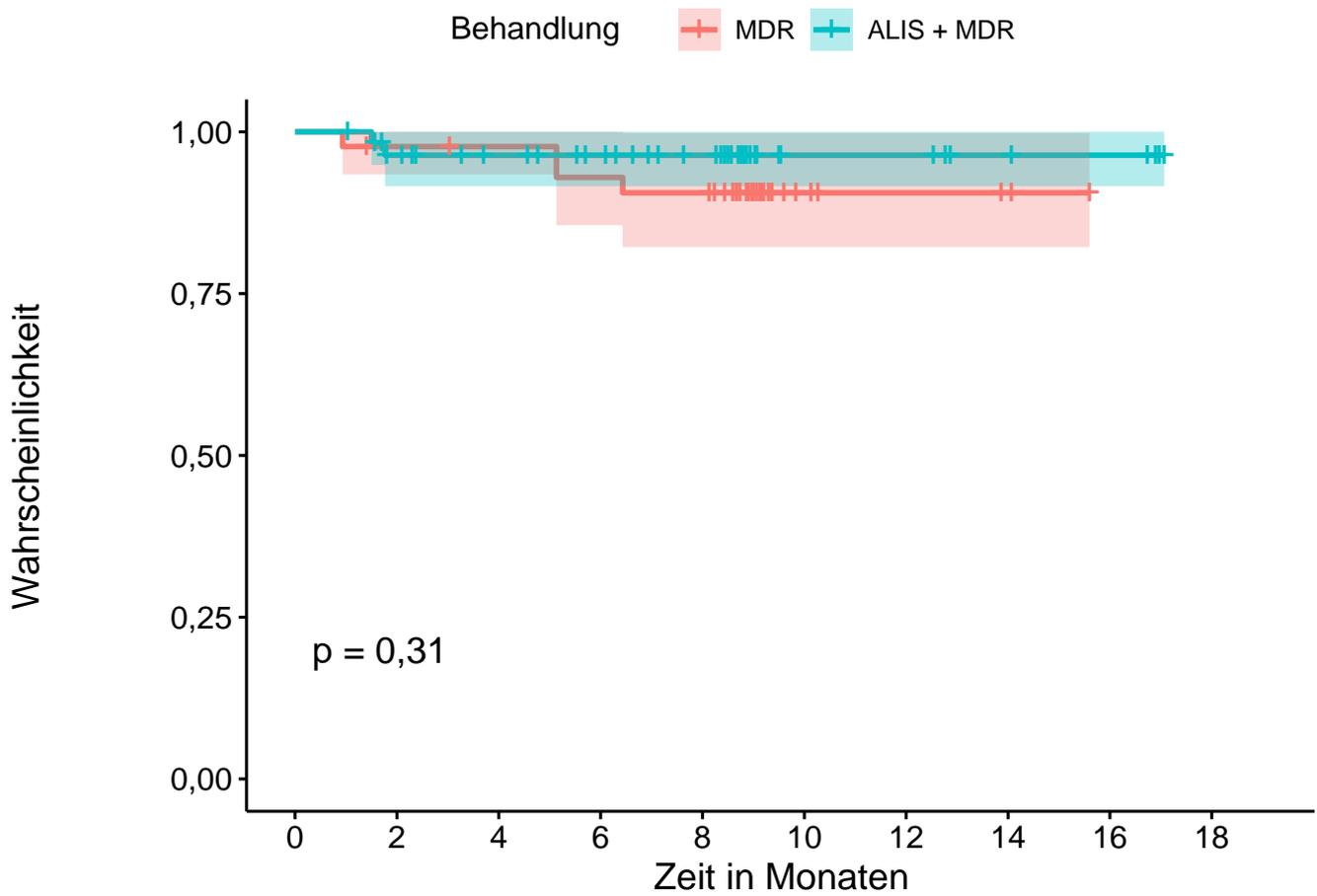


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	56	56	54	54	6	3	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	106	90	83	72	23	22	16	5	0	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
	Zeit in Monaten													

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_M



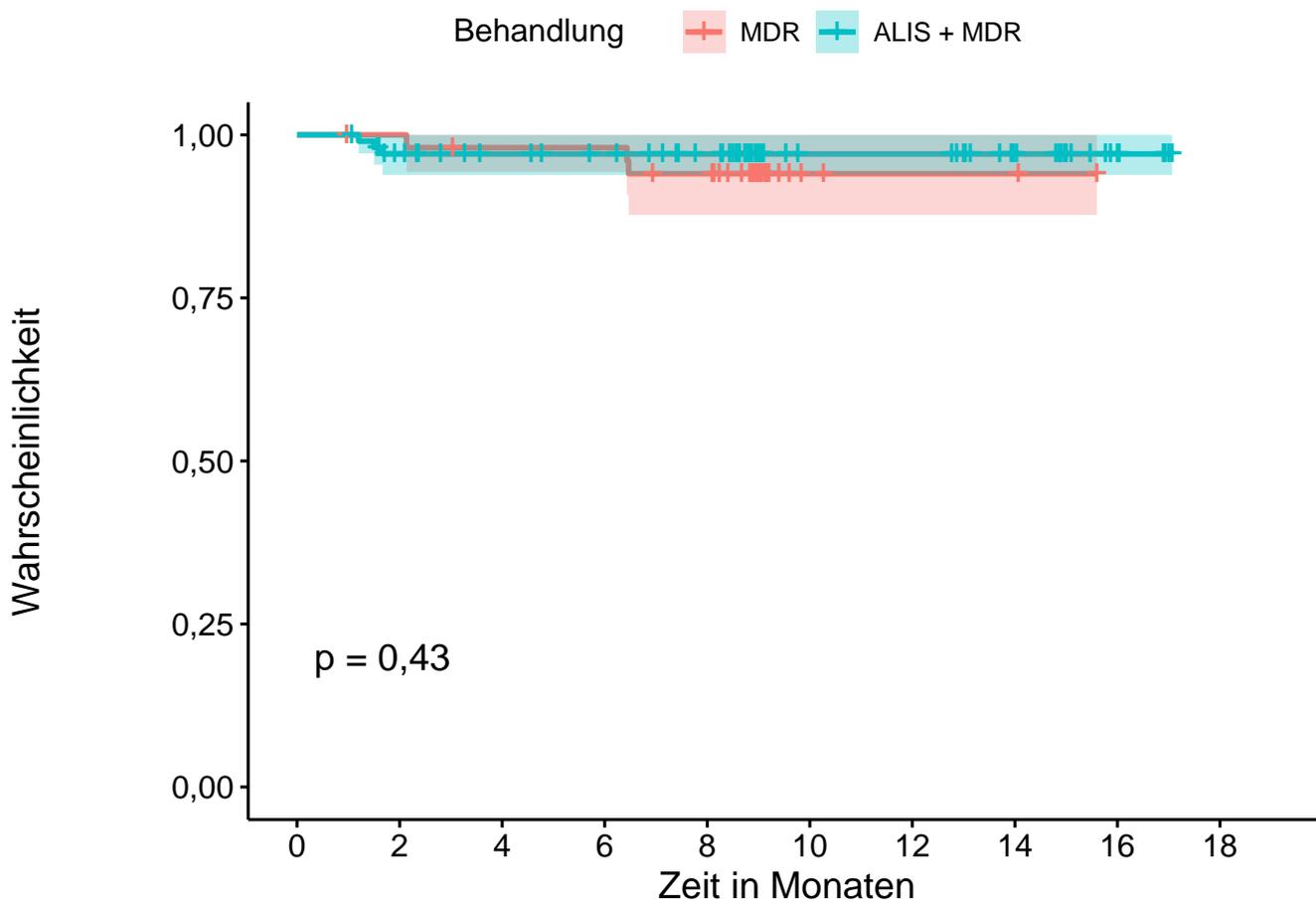
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	44	42	41	39	38	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	51	46	42	35	8	8	5	4	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_BLW



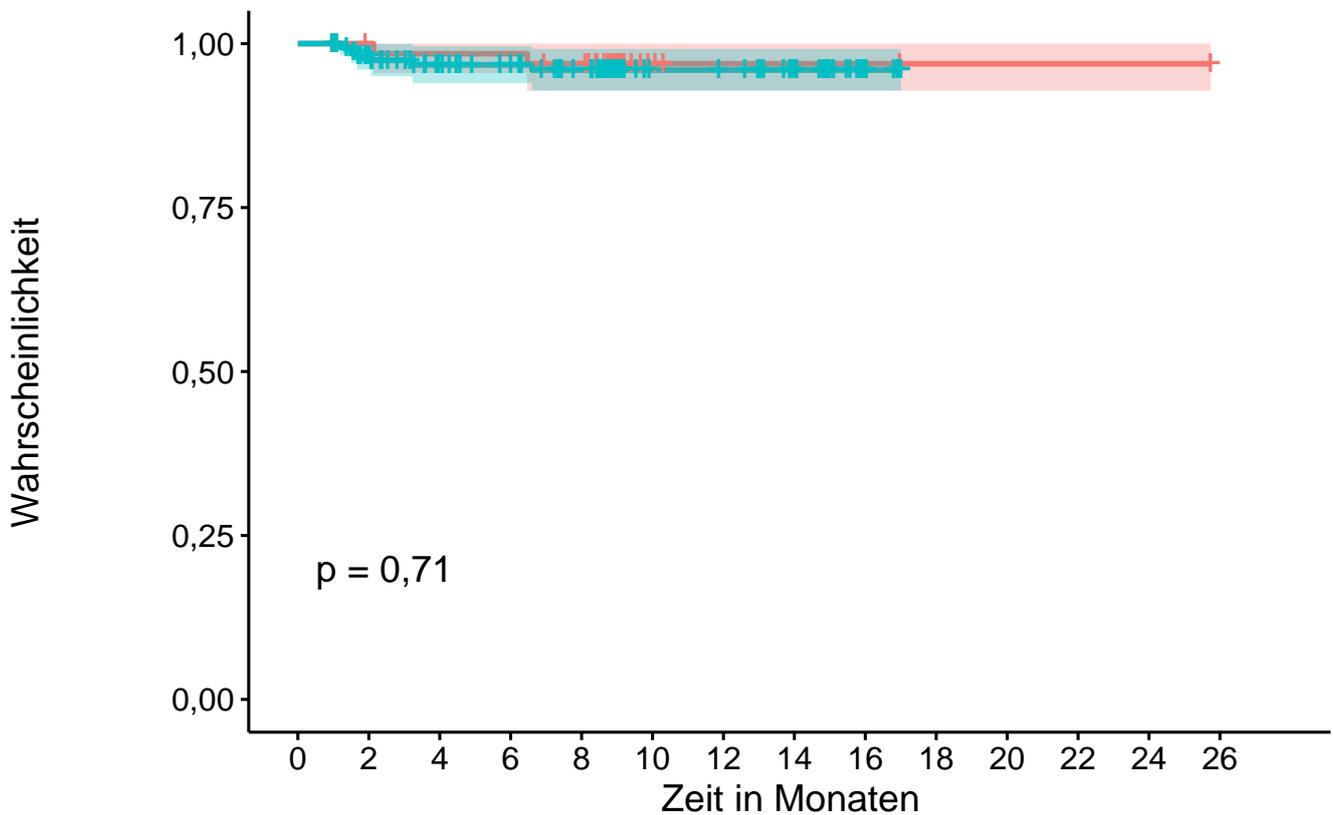
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	49	49	46	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	95	89	86	79	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_OTHER\_RESPIRATORY\_F

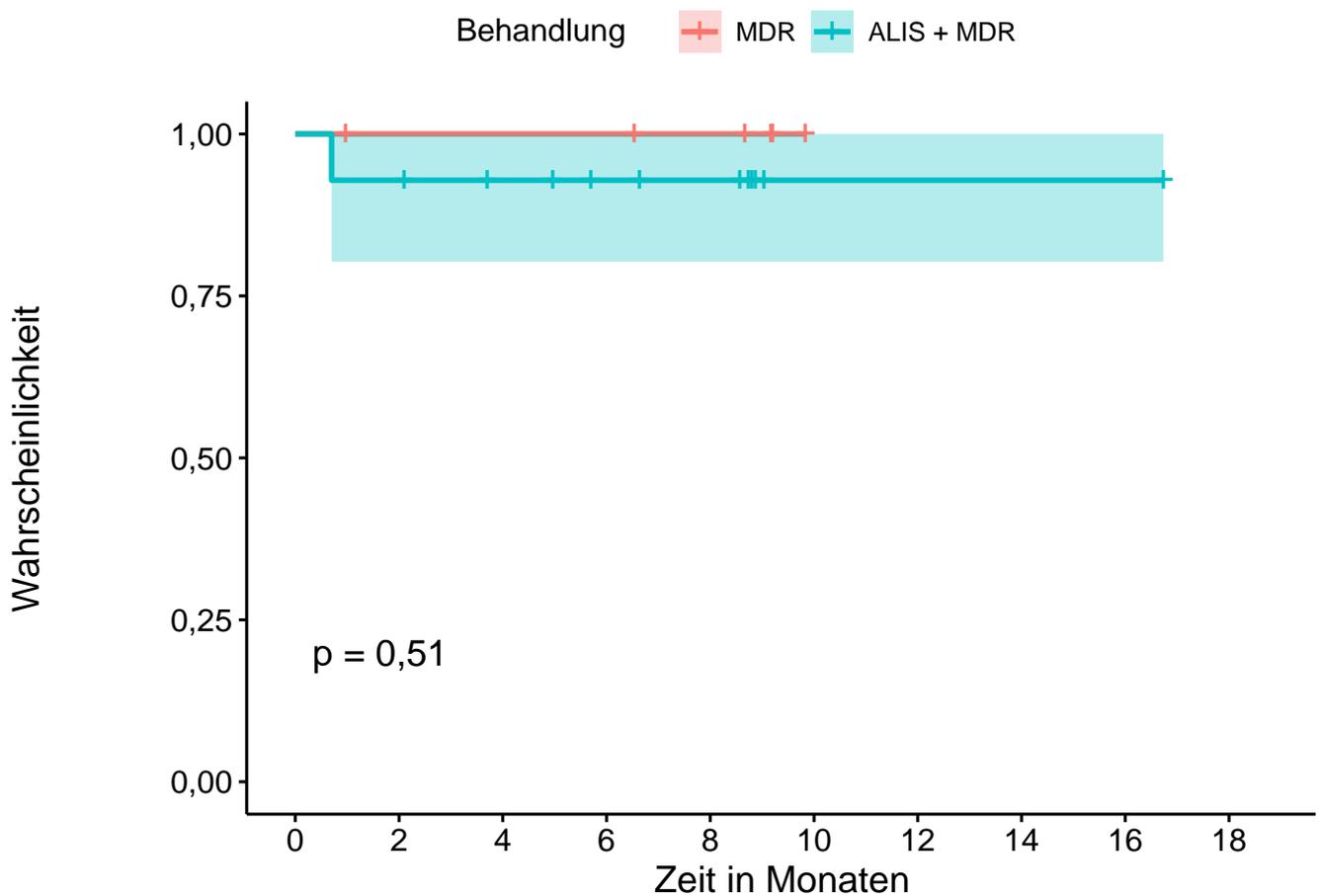
Behandlung + MDR + ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MDR	68	65	64	64	62	4	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	150	133	127	116	43	42	29	7	0	0	0	0	0

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Asia (excluding Japan)



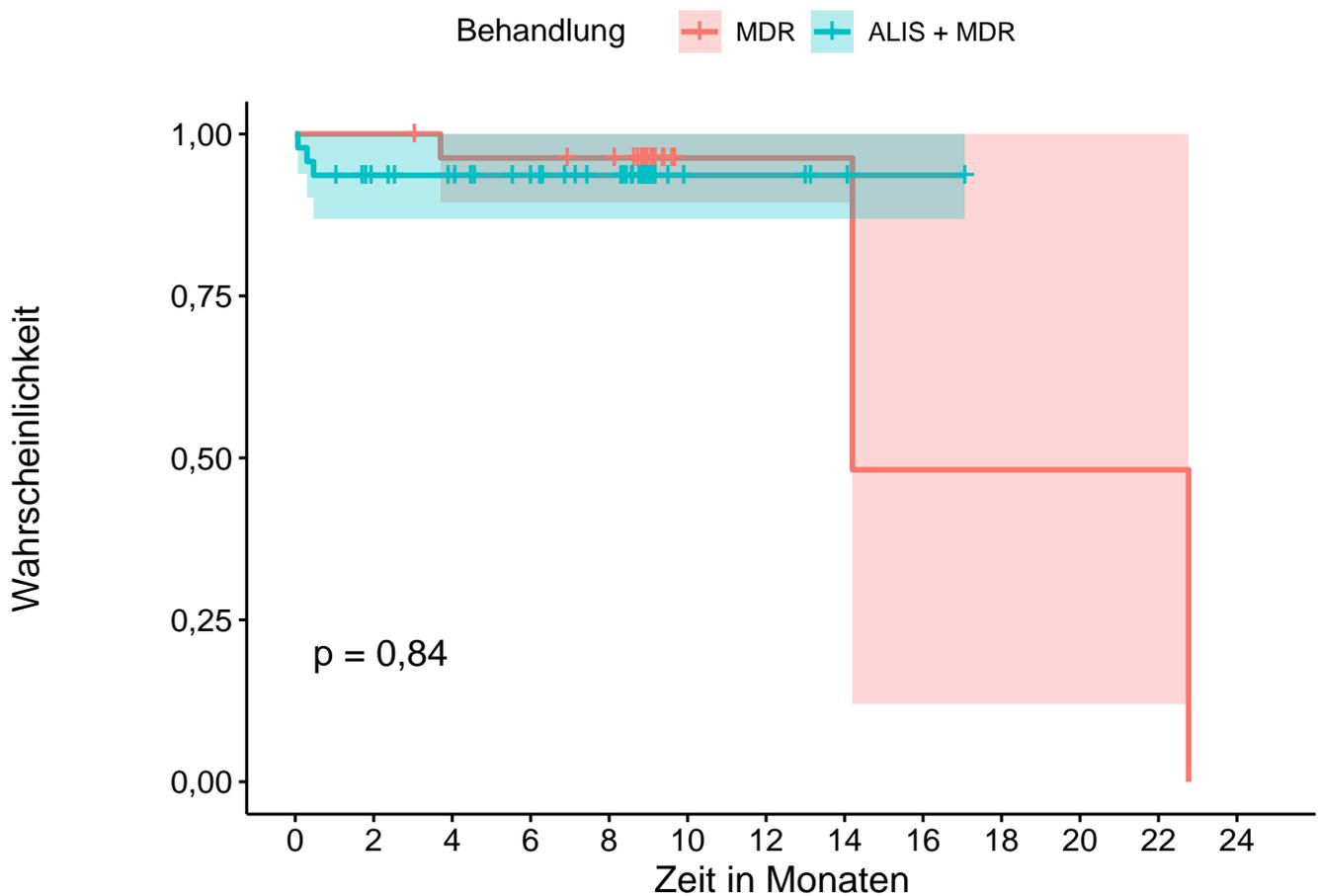
Behandlung

Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
MDR	6	5	5	5	4	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	14	13	11	9	8	1	1	1	1	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Europe

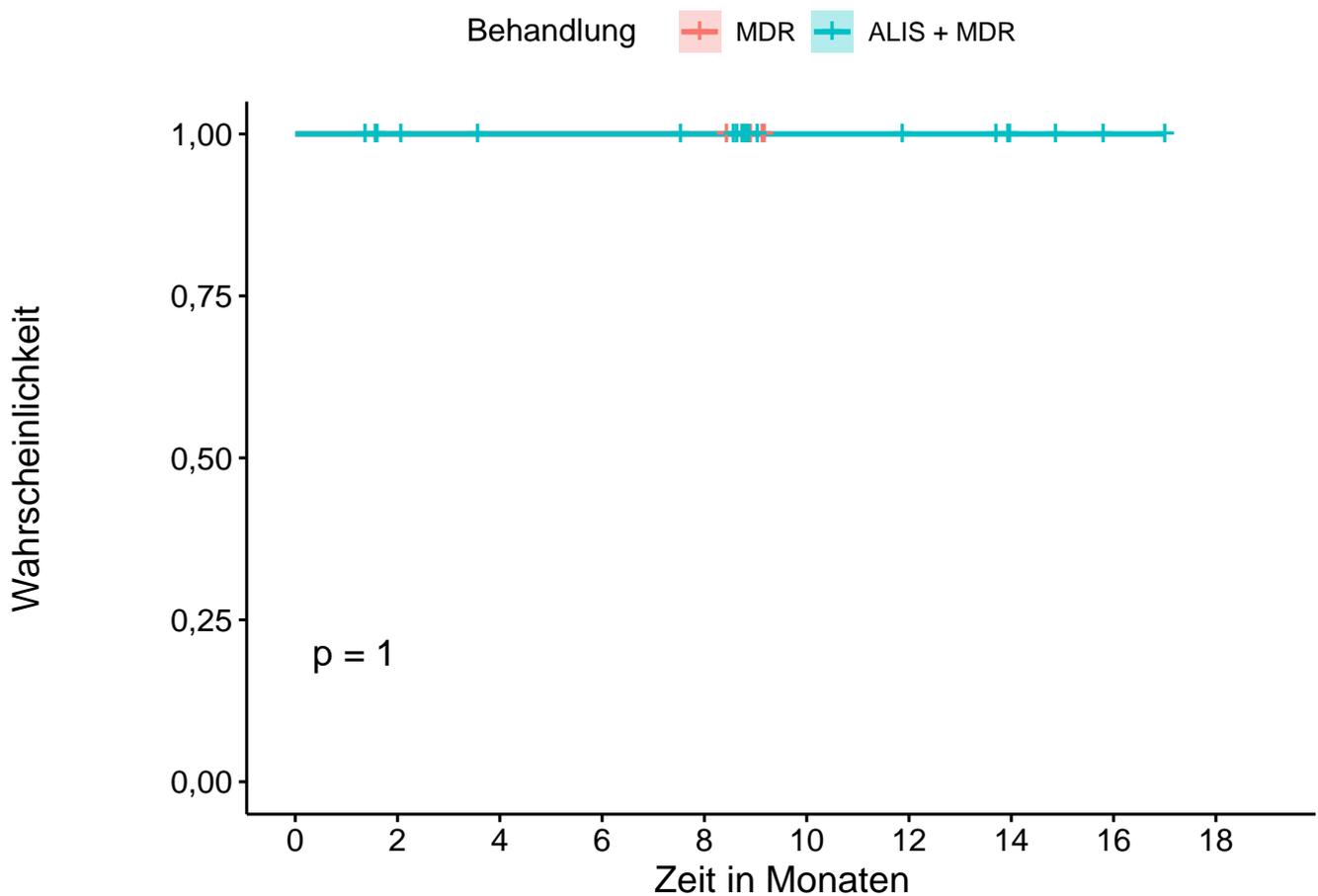


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	28	28	26	26	25	2	2	2	1	1	1	1	0
ALIS + MDR	47	39	36	31	25	4	4	2	1	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Japan



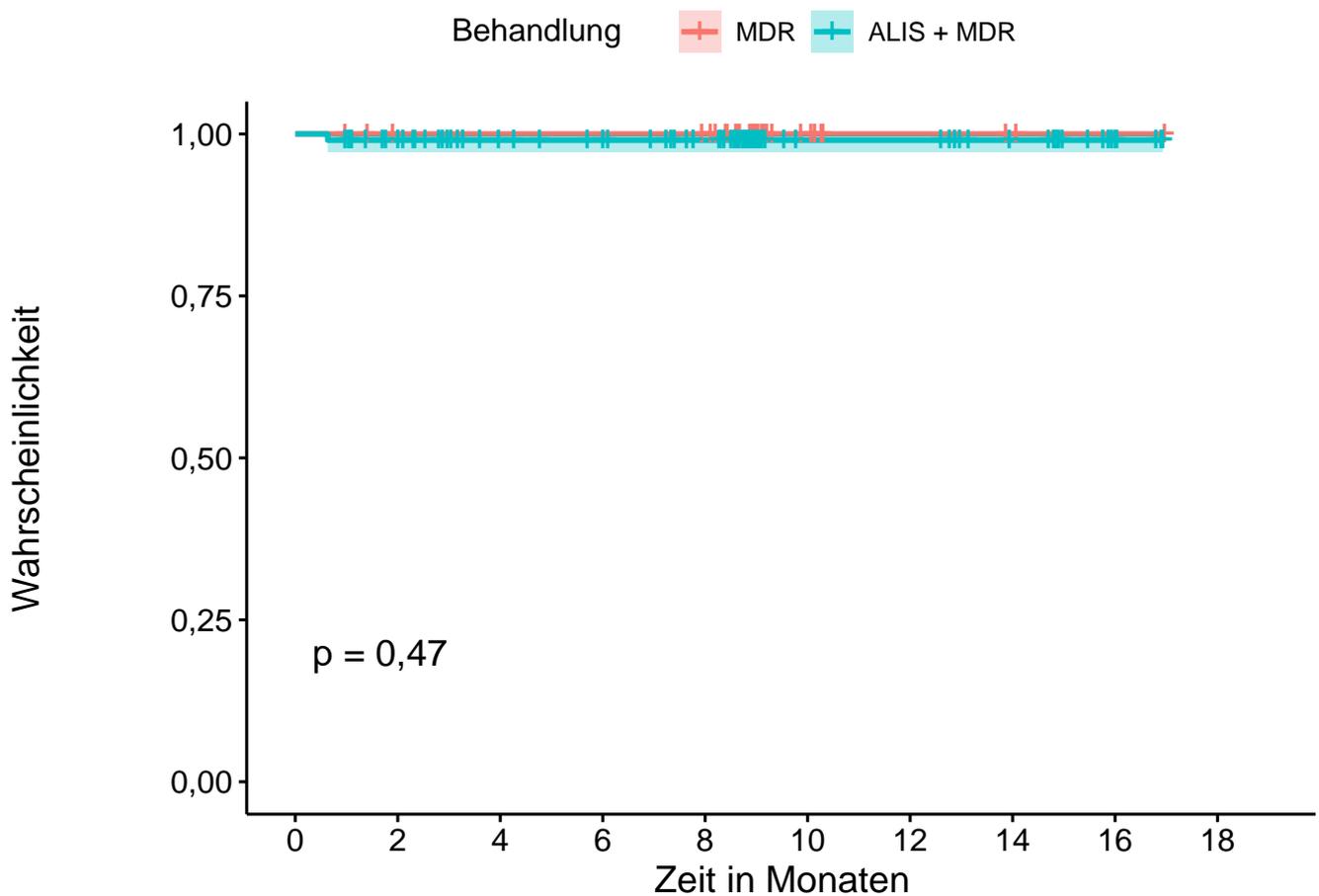
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	14	14	14	14	14	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	34	31	29	29	28	7	6	3	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_North America



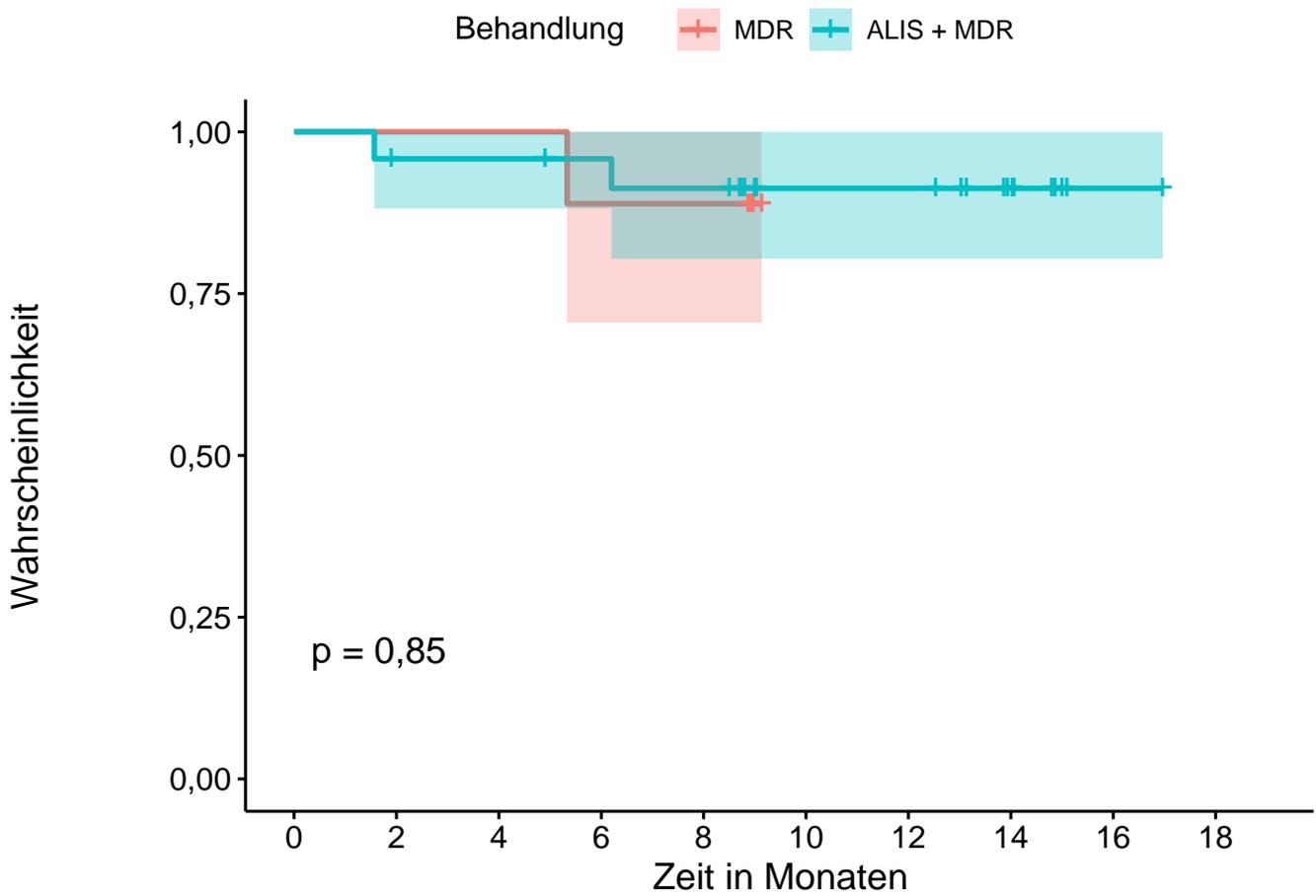
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	55	52	52	52	51	7	3	2	1	0
ALIS + MDR	104	96	82	79	71	26	26	20	7	0

Zeit in Monaten

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_Oceana

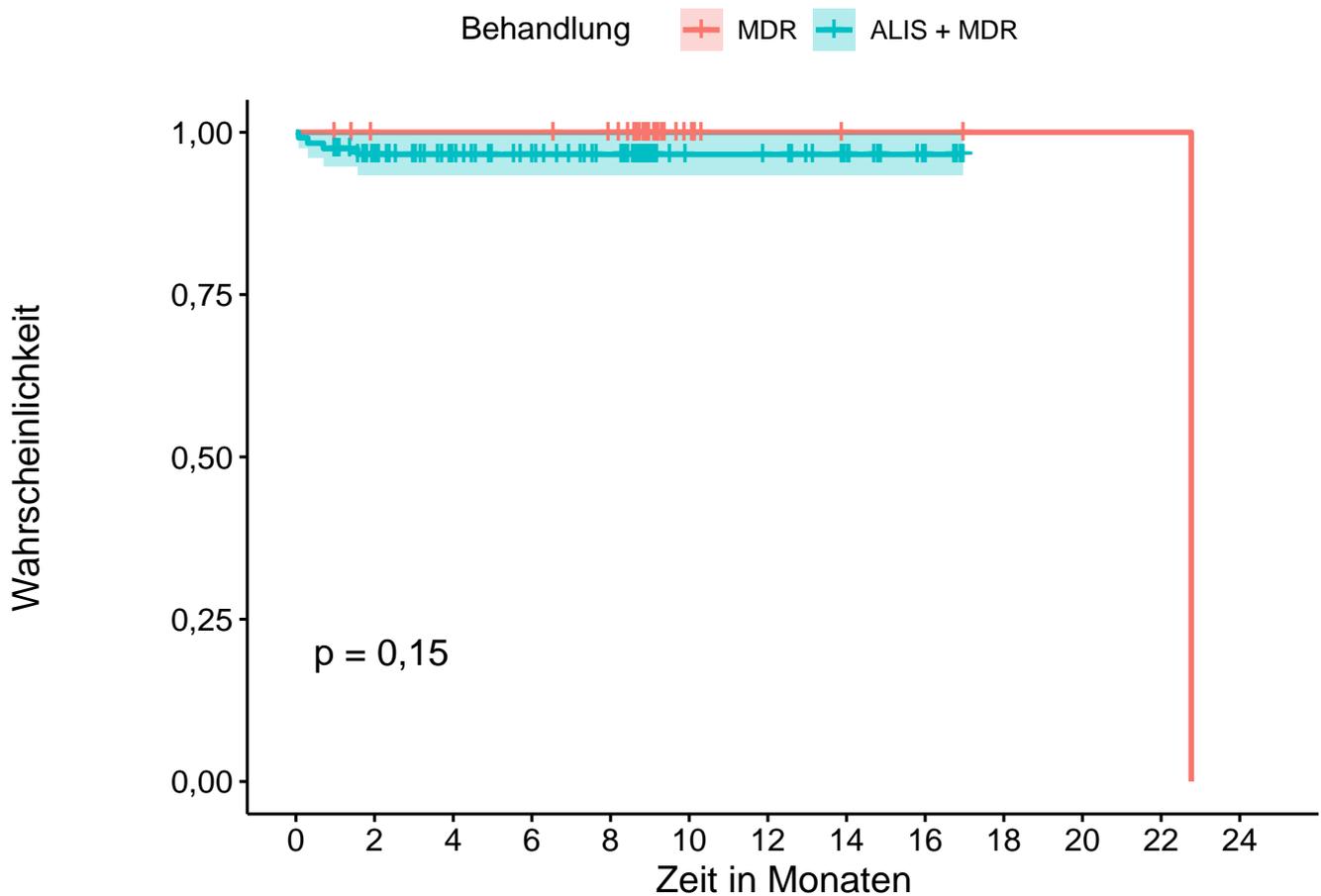


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	9	9	9	8	8	0	0	0	0	0
ALIS + MDR	24	22	22	21	20	13	13	8	1	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_ABV

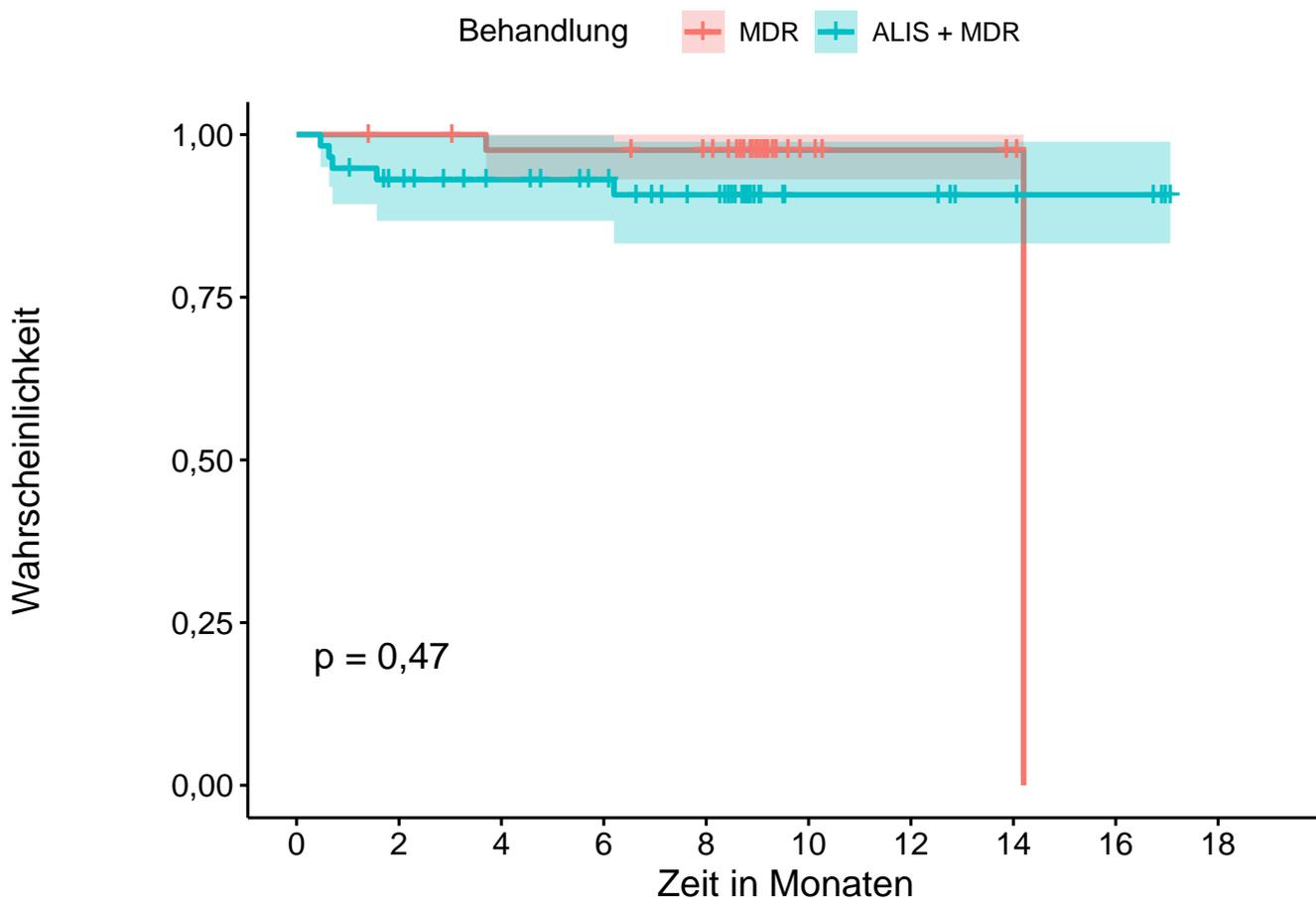


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	60	57	57	57	55	6	3	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	119	104	89	81	71	23	22	16	5	0	0	0	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
	Zeit in Monaten												

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_M

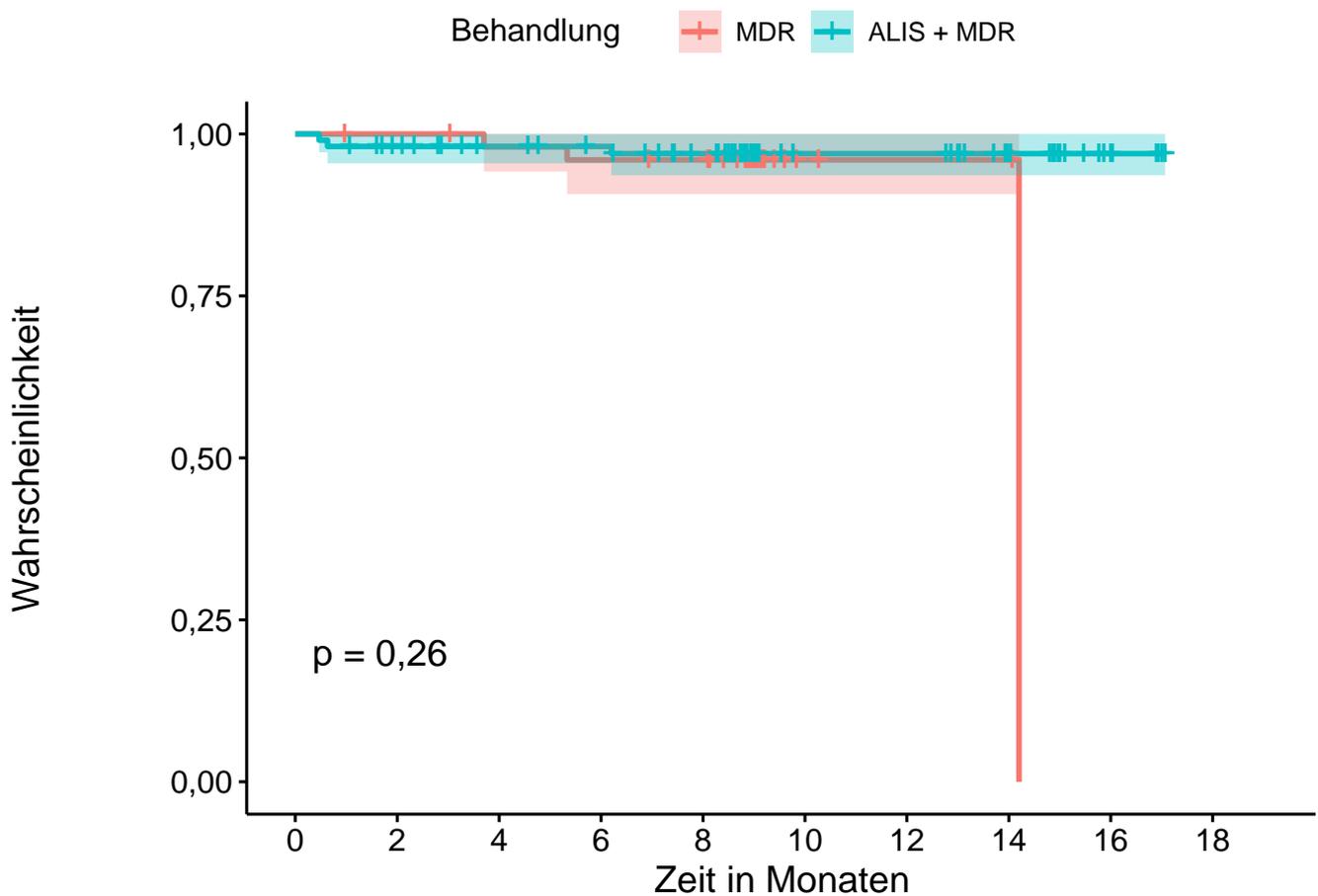


Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	44	43	41	41	39	5	3	2	0	0
ALIS + MDR	58	50	45	41	35	8	8	5	4	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_BLW



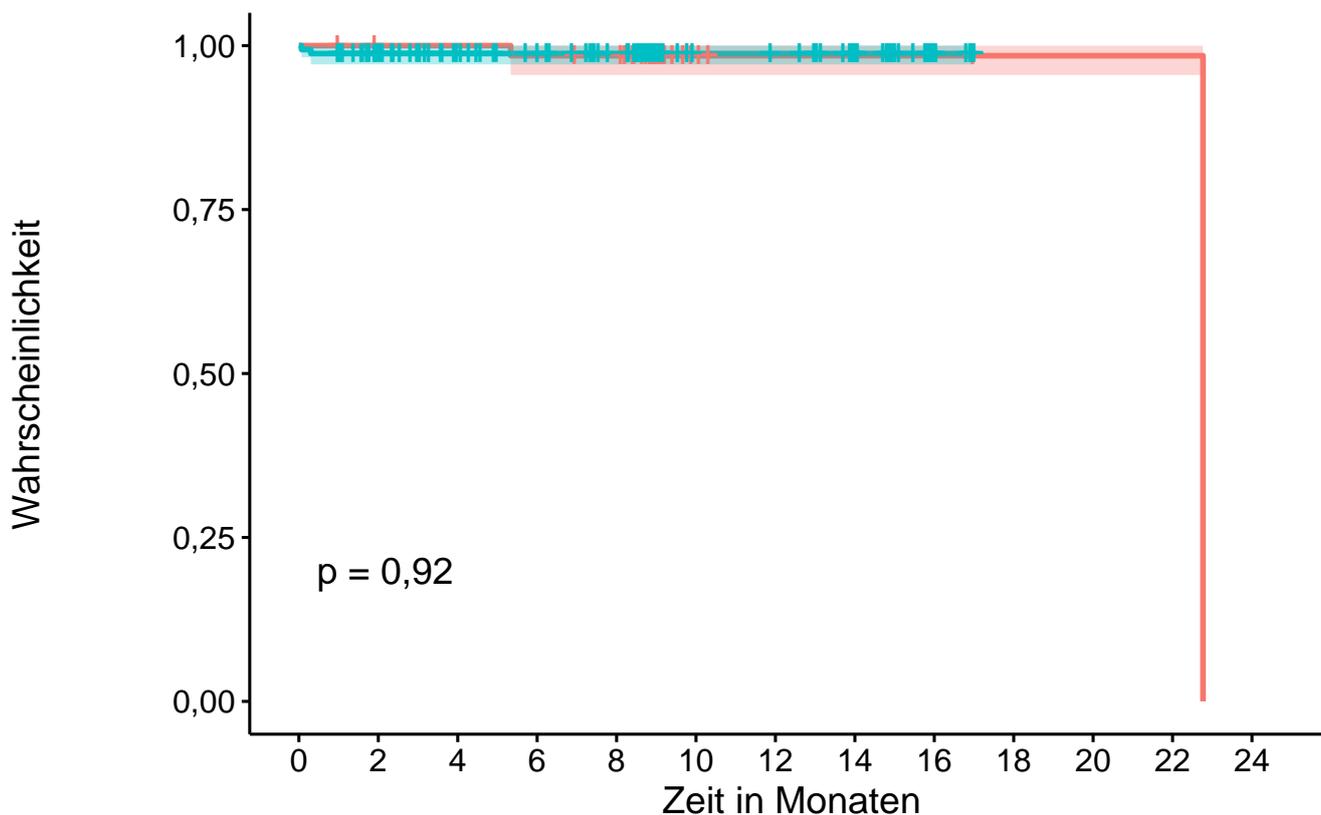
Behandlung

Patienten unter Risiko

MDR	52	51	49	48	47	3	2	2	0	0
ALIS + MDR	104	97	91	88	81	28	28	18	6	0
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	Zeit in Monaten									

### Serious AEs\_EXACERBATION\_OF\_COPD\_F

Behandlung MDR ALIS + MDR



### Patienten unter Risiko

Behandlung	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
MDR	68	65	65	64	63	4	2	2	2	1	1	1	0
ALIS + MDR	165	151	135	128	117	43	42	29	7	0	0	0	0

Zeit in Monaten