

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Amikacin (D-600)**

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmer der **Forschungszentrum Borstel:**

Herr Prof. Dr. Dr. Lange

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Frankfurt:**

Herr Prof. Dr. Rohde

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.:**

Frau Dr. Häcker

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:01 Uhr

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

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

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

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

(Zuruf)

Entschuldigung. – Hören Sie mich?

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

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

Insmmed ist ein internationales biopharmazeutisches Unternehmen, und der Hauptsitz unserer Firma befindet sich in den USA, dort in New Jersey. Die deutsche Niederlassung befindet sich in Frankfurt

am Main. Bei Insmed arbeiten wir mit dem Ziel, das Leben von Patienten mit schwerwiegenden und seltenen Erkrankungen zu verändern, und wir entwickeln neue zielgerichtete Therapien für Patienten, die bisher nicht angemessen behandelt werden können.

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

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

Bei der MAC-Lungeninfektion handelt es sich also um eine seltene Erkrankung mit einem hohen therapeutischen Bedarf. Dieser Bedarf spiegelt sich nicht nur in der Anerkennung des Orphan-Drug-Status von ALIS wider, sondern auch in der Genehmigung und Fortführung unseres Härtefallprogramms, das wir in Deutschland durch das BfArM über einen Zeitraum von insgesamt drei Jahren betrieben haben. Mit ALIS bekommen diese bisher erfolglos therapierten Patienten nun eine Chance auf Heilung und die erfolgreiche Beendigung der antibiotischen Therapie. Unsere Zulassungsstudie CONVERT stellt die einzige prospektive randomisierte Phase-III-Studie dar, die jemals in dieser Indikation gemacht wurde. ALIS ist das einzige Medikament, das weltweit sowohl von der EMA, der FDA und jetzt auch von der japanischen Zulassungsbehörde für diese Zielpopulation zugelassen worden ist. Alle drei Behörden haben also ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von ALIS festgestellt. Plötzlich haben die vier wichtigsten internationalen Ärztesellschaften im Bereich der Pulmologie und der Infektiologie, nämlich die European Respiratory Society, die American Thoracic Society, die amerikanische und die europäische infektiologische Gesellschaft neue Guidelines für die Therapie pulmonaler NTM-Infektionen, also nicht-tuberkulöse Mykobakterieninfektionen, in einem seltenen gemeinsamen Statement veröffentlicht. Die Anwendung von ALIS wurde als eine von insgesamt nur zwei sogenann-

ten Strong Recommendations bereits in diese Guidelines aufgenommen, was die Bedeutung dieses Präparates in der Zielpopulation aus meiner Sicht verdeutlicht.

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

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

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

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

Ich fasse noch einmal kurz zusammen: Die Chance auf Heilung, die ALIS bietet, sollte vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass diese Patienten aus Mangel an Alternativen bisher über Jahre einer toxischen antibiotischen Therapie ausgesetzt wurden, um den infektionsbedingten Krankheitsprogress zu verlangsamen. Die Therapiedauer zu begrenzen, stellt einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen dar. Diese bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapiere-

levanten Nutzens durch ALIS im direkten Vergleich mit der derzeit best verfügbaren Therapie oder dem Therapiestandard ist aus unserer Sicht deshalb mit einem erheblichen Zusatznutzen gleichzusetzen. – Damit möchte ich schließen. Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel):** Vielen herzlichen Dank, dass ich mich hierzu äußern darf. – Es gibt meines Wissens außer dem St. George Questionnaire keinen validierten

Fragebogen zur Überprüfung der Lebensqualität bei Patienten mit nicht-tuberkulösen mykobakteriellen Lungenerkrankungen. Wir benutzen im Forschungszentrum Borstel einen eigenen Fragebogen, der allerdings auch nicht validiert ist und der relativ viel Überlappung mit dem St. George Questionnaire hat. Man muss wahrscheinlich davon ausgehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt, was die klinische und wissenschaftliche Akzeptanz betrifft, der St. George Questionnaire der akzeptabelste Parameter für das Maß der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen ist und eben auch bei diesen MTN-Lungenerkrankungen. Das heißt nicht, dass es etwas Besseres geben könnte, aber da ist es die Aufgabe, diese Fragebögen zu entwickeln und zu validieren.

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

Das Dritte, das in dem Zusammenhang wichtig ist, ist die therapeutische Alternative. Man kann die Patienten mit dem gleichen Präparat, nicht liposomal verarbeitet, über eine intravenöse Therapie behandeln. Da ist die regelmäßige klinische Erfahrung so, dass dies zu schweren und irreversiblen Nebenwirkungen führt. Das kann im ambulanten Setting innerhalb von 14 Tagen auftreten und zu irreversiblen Hörverlust und Gleichgewichtsverlust führen, sodass wir inzwischen eine Reihe von Patienten haben, die aufgrund des schweren Hörverlustes Cochlea-Implantate bekommen. Die Datenlage, dass man quasi bei einer Therapie, die versagt hat, zeigen kann, dass man mit einer De-facto-Monotherapie eine mikrobielle Konversion erreicht und diese mikrobielle Konversion auch über einen Zeitraum von drei Monaten nach Beendigung der Therapie anhält, ist zu dem, was es sonst in diesem Fach gibt, vergleichsweise sehr gut. Es gibt keine andere mir bekannte Studie, die mit anderen Medikamenten oder einer anderen Verabreichung der Medikamente zu ähnlich guten Ergebnissen führt.

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt):** Geben sie bitte ein Zeichen, falls es doch abbricht. – Es ist tatsächlich so, wie die Kollegen gesagt haben. Was ich vielleicht noch hinzufügen will, ist die pulmonale Komorbidität. Das Besondere, was wir hier haben: Es ist eine Infektion, die Patienten mit un-

terschiedlicher pulmonaler Komorbidität treffen kann. Bronchiektasen wurden schon genannt, Patienten haben aber auch COPD, sie können auch noch ganz andere Grunderkrankungen haben. Deshalb ist es schwierig, einen Quality of Life Questionnaire zu erstellen, der all diese unterschiedliche Komorbiditäten abbildet. Insofern stimmt es, es gibt zurzeit in dieser Indikation keinen validierten Lebensqualitätsfragebogen. Auf der anderen Seite ist aber der St. George sicherlich der am meisten verbreitete, der in der wissenschaftlichen pneumologischen Literatur angewendet wird, um entsprechende Effekte abzubilden, wobei man ganz klar sagen muss, dass das hier eine Erkrankung ist, die über einen so langen Zeitraum behandelt werden muss, dass man da schnell in eine Schwierigkeit hineingerät, nämlich: Wie kann ich die Progression der Grunderkrankung von der erfolgreichen Therapie der MAC-Infektion abgrenzen? Ich glaube, das ist ein ganz wesentlicher Punkt.

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.):** Ich möchte noch mal bekräftigen: Welche Alternative haben wir? Die intravenöse Gabe von Amikacin, was möglich ist, ist in der Praxis nicht durchführbar. Ich hätte unheimliche Schwierigkeiten in Frankfurt – ich kenne das aus Behandlungen der therapieresistenten Tuberkulose, wo die i.v.-Therapie ohnehin schon in zweiter Linie gesetzt wurde – eine Patientin oder einen Patienten in unserem Fall mit einem Portsystem versorgen zu lassen, wo dann zu Hause ein Pflegedienst speziell dafür ausgebildet, die Infusionen vornehmen soll und ent-

sprechend häufig die Nebenwirkungen kontrolliert werden müssen. Ich meine, die inhalative Therapie, die wir bei unseren behandelten Patienten, zwei an der Zahl, bislang erlebt haben, ist keine sehr glatte, einfache Therapie. Die Patienten brauchen intensive Betreuung und Zuspruch. Aber es ist im Vergleich zu einer intravenösen Gabe der gleichen Substanz unvergleichbar einfacher, abgesehen von der Problematik der Toxizität. – Vielen Dank.

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

**Herr Kulig:** Danke schön. – Herr Bartsch, Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement die Nutzenbewertung angesprochen. Deshalb habe ich mich schon recht früh gemeldet. Ich wollte nur sagen, dass wir inhaltlich nicht in Abrede stellen, dass es sinnvoll ist, zusätzlich über einen längeren Zeitraum zu beobachten, jedoch interessiert uns hier ein aussagekräftiger Vergleich. Hier sehen wir viele Unklarheiten; deshalb auch unsere Rückfragen. Alle Personen in der Studie CONVERT, die zu Monat 8 keine Sputumkonversion hatten, sollten die Studie beenden. Das waren sehr viele, also die Mehrheit in beiden Studienarmen. Diese Patienten sollten demnach nach Monat 8 nicht mehr an den geplanten Untersuchungen teilnehmen. Deshalb haben wir mit dem längeren Zeitraum methodisch Schwierigkeiten, valide Aussagen nach Monat 8 abzuleiten. Das haben wir auch in der Nutzenbewertung angemerkt. Verschiedene Fragen leider, konkret haben Sie mit der Stellungnahme diesbezüglich keine Informationen nachgereicht, zum Beispiel zur Begleitmedikation bis Monat 8, aber wesentlich wichtiger zu den angemerkten Unsicherheiten. Welche Patienten wurden wann genau zum letzten Mal untersucht? Wurden meinerwegen auch UE noch über diesen Zeitraum eine Weile nachbeobachtet? Es wurden keine Effektschätzer für das Gesamtüberleben und die unerwünschten Ereignissen zu Monat 8 eingereicht. Da wollte ich generell fragen, wieso das nicht erfolgte, und dann habe ich noch einige spezifische Nachfragen an Sie.

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

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

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

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

Vielleicht kann Herr Dobrea noch etwas zu dem Ausgang der Patienten zu Monat 8 sagen. Eine Unklarheit, die man vielleicht noch adressieren sollte, die in der Nutzenbewertung genannt wurde, ist, dass unklar war, ob Patienten aufgrund von bekannten Daten zur Sputumkonversion schon vor Monat 8 aussteigen konnten. Das war nicht möglich. Das wollte ich klarstellen. Ob Patienten, die zu Monat 8 herausgegangen sind, noch auf Sicherheit nachbeobachtet wurden: das gilt nur für die Patien-

ten, die nicht in die Extensionsstudie gewechselt sind. Wenn sie nicht in die Extensionsstudie gewechselt sind und die Studie zu Monat 8 verließen, dann wurden sie zum Zeitpunkt 28 Tage nach Monat 8 nachbeobachtet, telefonisch auf Sicherheit nachbeobachtet. Sie wurden auch zum Zeitpunkt zwölf Monate nach Baseline telefonisch kontaktiert und zwölf Monate nach der End-of-Treatment-Visite.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Die erste Frage ging an die DGP und bezog sich auf deren Stellungnahme. Frau Häcker, können Sie etwas dazu sagen? – Dann hat sich Herr Kardos gemeldet. Selbstverständlich sind auch Herr Professor Lange und Herr Professor

Rohde eingeladen. Aber zunächst Frau Häcker. – Frau Häcker? – Ist Frau Häcker noch bei uns oder ist sie raus? – Dann nehme ich Herrn Kardos vor, und wir versuchen es später noch einmal. – Herr Kardos, bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Dr. Lange (Forschungszentrum Borstel):** Um einem Missverständnis vorzubeugen: Die MAC-Infektion war, bevor es antiretrovirale Medikamente gab, die zweithäufigste opportunistische Infektion bei der HIV-Infektion. Dabei handelt es sich nicht um diese MAC-Lungenerkrankung, sondern es ist ein komplett anderes Krankheitsbild, bei dem man die Bakterien im Blut und im Knochenmark findet, also eine disseminierte Erkrankung, bei der pulmonale Beteiligung eine sehr große Seltenheit ist. Wir wissen noch nicht, warum, aber bei den nicht-tuberkulösen Mykobakterien gibt es etwas Besonderes, das sie von der Tuberkulose unterscheidet: Eine extrapulmonale Erkrankung schließt beinahe eine pulmonale Erkrankung aus, und andersherum: Eine pulmonale Erkrankung ist fast nie mit einer extrapulmonalen Erkrankung verbunden. Von dieser Regel gibt es Ausnahmen; die sind aber selten. Wir gehen davon aus, dass alle Personen, die eine Erkrankung der Lunge durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien haben, in irgendeiner Form einen Immundefekt haben. Wir kennen den nur noch nicht. Das können mukosale Defekte sein, das sind sicherlich polygenetische Defekte, die sich nicht auf einzelne Gene oder auf einzelne Polymorphismen in Genen herunterbrechen lassen, sonst hätte man sie schon gefunden. Aber wahrscheinlich haben alle Personen, die so etwas bekommen, in irgendeiner Form eine Vulnerabilität dafür, die dann mit der Entwicklung von Bronchiektasen einhergeht. Das heißt, der Ausschluss einer bestimmten Gruppe von Menschen mit Immundefekten, zum Beispiel HIV-Infizierte, schließt in keiner Weise aus, dass diejenigen Patienten, die quasi vulnerabel für diese Erkrankung sind, nämlich Menschen, die aufgrund einer bisher nicht sehr gut charakterisierten genetischen Vulnerabilität für die Entwicklung von Bronchiektasen, sehr wohl eingeschlossen wurden.

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

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

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

nicht noch auf alle möglichen COVID oder andere komplexere immunsupprimierte Zustände fokussiert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rohde. – Jetzt hat sich dazu noch Herr Dr. Dobrea vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Dann würde ich Frau Ludwig fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, danach hat Frau Wenzel-Seifert die nächste Frage und dann Herr Kullig. – Herr Dobrea, bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Kardos (Rotkreuzkliniken Frankfurt/M.):** Ich meine, es ist ein Durchbruch für die Patienten, die ansprechen und die saniert werden können. Das ist ein kleiner Prozentsatz, wie ich schon in meiner ersten Besprechung gesagt habe. Aber die Patienten profitieren natürlich enorm, leider Gottes die Mehrheit nicht. Die zweite Frage war, ob das eine Heilung ist: Es ist erwähnt worden, dass die Patienten zum Rezidiv neigen, weil die pathologischen Veränderungen, das Milieu usw. dafür bleibt und dass die Patienten dann bei diesem Rezidiv – – Das kann nach einem Jahr kommen, das kann nach

fünf Jahren kommen. Wir haben Patienten mit MAC behandelt, eine Frau, die nach acht Jahren ein Rezidiv gehabt hat, das hat mit ALIS nichts zu tun, aber das Rezidiv kam nach acht Jahren. Wir versuchen immer, das sehr genau zu verifizieren, notfalls mit Bronchoskopie. Ich glaube, das ist genauso wie die Behandlung bei Tuberkulose: Der Patient ist geheilt, ist negativ, alles in Ordnung, und in einem kleinen Prozentsatz – in der Tuberkulose ist der Prozentsatz unvergleichbar viel kleiner – kommt es zu einem Frührezidiv oder Spätrezidiv. Dann behandelt man wieder. Ich würde sagen, wenn eine dauerhafte Negativierung des Sputums erreicht werden konnte, würde ich bei einem Patienten von einer Heilung sprechen, der oder die zu einem Rezidiv neigt. – Vielen Dank.

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Rohde (Uniklinik Frankfurt):** Ich will noch einmal für den Kontext sorgen. Man muss diese Patienten, glaube ich, schon wirklich vergleichen, oder das Krankheitsbild. Es gibt einige Analogien zu dem, was wir in der Krebstherapie sehen. Natürlich ist es eine Infektion, das andere ist eine onkologische Erkrankung, aber einfach, damit man unsere Begeisterung ein wenig nachvollziehen kann, dass man hier auf einmal ein Medikament hat, wo man eigentlich mehr oder weniger hoffnungslose Fälle, die schon zwei, drei Jahre Therapien mit mehreren Medikamenten hatten, die sich unter

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

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Kulig:** Es wäre für uns gut, wenn Sie uns die adjustierten relativen Risiken nachreichen könnten, und vielleicht bei der Gelegenheit noch zwei kurze Anfragen, damit Sie uns das nachreichen könnten, wenn das hier nicht geklärt wird: Einmal haben wir leider bisher immer noch keine Angaben

zur Behandlungsdauer mit der Sockeltherapie in den beiden Studienarmen. Es wäre nett, wenn Sie uns das nachreichen könnten, wie gesagt, die Behandlungsdauer. In der Tabelle 8 der Nutzenbewertung haben wir gesehen, dass es 61 Personen gab, die die Studie abgebrochen haben, aber nur zu 50 Personen wurden Abbruchgründe genannt. Wenn Sie das auch noch aufklären könnten, wäre das gut.

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

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

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

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

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

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

(Heiterkeit)

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kardos.

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

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

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

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

Es ist unklar, ob das bei diesen Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien auch so ist. Aber es ist etwas anderes, ob man jemanden hat, der nachweisbar Bakterien hat, und man überlegt sich, ob ich den behandeln soll oder nicht, oder man hat jemand, der hat nachweisbar Bakterien, und den behandelt man, und die Bakterien sind jetzt nicht mehr nachweisbar. Man hat einen Therapieerfolg, einen mikrobiologischen Therapieerfolg, der in der Regel mit einem phänotypischen Therapieerfolg einhergeht. Das ist nicht immer so, und es gibt dazu auch keine sehr gute Studienlage, wie gut das Wohlbefinden tatsächlich mit dem Zeitpunkt der Negativierung des Nachweises von Bakterien einhergeht. Aber im Großen und Ganzen kann man sagen: Patienten, die frei von Bakterien sind, haben auch weniger Gewichtsverlust, weniger Abgeschlagenheit, denen geht es besser, als denjenigen, die anhaltende Bakterienproduktion machen oder den Nachweis von lebenden Bakterien haben.

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

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

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

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Bartsch, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der gut 75-minütigen Anhörung Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich gewichten und bewerten, was hier vorgetragen wurde. Wir bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer noch im Laufe dieser Woche die Daten, die Herr Kulig angesprochen hat, weil wir nächste Woche schon in AG und Unterausschuss beraten. Das sollte nicht mehr ewig lange dauern. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle schließen. Danke, dass Sie bei uns waren. – Die Mitglieder des Unterausschusses bitte ich, sich jetzt unmittelbar in die nächste Anhörung einzuloggen. Wir haben schon 18 Minuten Verspätung. Also, in zwei Minuten geht es weiter. Ganz herzlichen Dank. Damit schließen wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr