

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

ALIS (ARIKAYCE[®] liposomal)

Insmed Germany GmbH

Modul 1

Stand: 27.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ALIS	Liposomales Amikacin zur Inhalation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl.: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision, <i>German Modification</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LS	Methode der kleinsten Quadrate (engl.: <i>Least-Squares</i>)
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex (engl.: <i>Mycobacterium avium complex</i>)
MDR	<i>Multi-drug regimen</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
OR	Odds Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (engl.: <i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl.: <i>adverse event of special interest, AESI</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Insmed Germany GmbH
Anschrift:	The Squire 12, Am Flughafen 60549 Frankfurt am Main

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Insmed Netherlands B.V.
Anschrift:	Insmed Netherlands B.V. Stadsplateau 7 3521 AZ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Amikacinsulfat (liposomal)
Handelsname:	ARIKAYCE® liposomal
ATC-Code:	J01GB06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	11557
Pharmazentralnummer (PZN)	16239536
ICD-10-GM-Code	A31.0 A31.88 A31.9
Alpha-ID	A31.0: I127968 A31.88: I0 nicht vorhanden A31.9: I71208

Angaben zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler, im Folgenden als liposomales Amikacin zur Inhalation (ALIS) bezeichnet, 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). Bei der vorliegenden Erkrankung handelt es sich um eine schwere, chronisch progredient verlaufende und nicht auf eine konventionelle antibiotische Behandlung ansprechende Form der seltenen Infektion der Lunge durch MAC-Erreger.

MAC-Erreger stellen durch ihre zahlreichen Schutzmechanismen eine erhebliche Herausforderung für die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion dar. Durch ihre kaum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durchlässige Zellmembran und insbesondere ihr intrazelluläres Wachstum in Lungenmakrophagen der Patienten sind sie für die meisten Antibiotika sehr schlecht erreichbar. MAC-Erreger können in der Lunge Biofilme ausbilden, die die Penetration für Antibiotika erschweren und damit die Pathogenität der MAC-Erreger steigern. Die genannten Schutzmechanismen sowie der langsame mykobakterielle Stoffwechsel machen den synergistischen Effekt mehrerer antibiotischer Wirkstoffe und eine lange Therapiedauer (durchschnittlich etwa 18 Monate) notwendig. Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion gilt als ultimatives Ziel der Behandlung und wird erst mit vollständiger und anhaltender Eradikation des Erregers (Erregerfreiheit) erreicht. Bei Patienten, die eine Heilung der pulmonalen MAC-Infektion erreichten, wurde ein niedrigeres Mortalitätsrisiko beobachtet. Mit Erreichen der Heilung wird die progrediente MAC-bedingte Zerstörung der Lunge aufgehalten, der Verlust der Lungenfunktion verlangsamt und eine langfristige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterbunden. Die empfohlene Initialtherapie der pulmonalen MAC-Infektion ist eine orale antibiotische Dreifachkombination aus einem Makrolid (z.B. Azithromycin oder Clarithromycin), Ethambutol und einem Rifamycin (Rifampicin oder Rifabutin). Bei ausgedehntem Lungenbefund, schwerem Krankheitsverlauf oder Vorliegen einer Makrolid-Resistenz kann zusätzlich zur oralen Therapie ein Aminoglykosid (Amikacin oder Streptomycin) *off-label* für eine begrenzte Therapiedauer von i.d.R. nicht länger als 3 Monaten intravenös (i.v.) verabreicht werden. Andere Wirkstoffe sind im klinischen Setting nur unzureichend untersucht. Bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen gegenüber Medikamenten der ersten Reihe wird zum Teil auf weitere Wirkstoffe im *off-label*-Einsatz, u.a. Clofazimin, Linezolid, Moxifloxacin und Bedaquilin ausgewichen, sofern sich diese in der Resistenztestung *in vitro* als wirksam erwiesen haben – eine Assoziation zwischen der *in vitro*-Empfindlichkeit und dem klinischen Ergebnis wurde jedoch nur für Makrolide und Amikacin nachgewiesen. Letzteres ist in Deutschland als freies (= nicht liposomales) Amikacin für die parenterale Therapie *off-label* verfügbar, wird jedoch aufgrund der hohen Toxizität nur zeitlich begrenzt klinisch eingesetzt. Obwohl freies Amikacin extrazelluläre MAC-Erreger reduziert und deshalb bei schwerem Krankheitsverlauf zur schnellen Reduktion der Erregerlast empfohlen wird, ist aufgrund der schlechten Membrangängigkeit und geringen Aufnahme in die Makrophagen eine wirksame Bekämpfung intrazellulärer MAC-Erreger nicht möglich. Damit werden die MAC-Erreger in ihrem Hauptreservoir, den Lungenmakrophagen, durch freies Amikacin nicht erreicht.

ALIS ist das erste zur Behandlung dieser schweren Verlaufsform der pulmonalen MAC-Infektion in klinischen Studien untersuchte und zugelassene Arzneimittel und weist einen Wirkmechanismus auf, welcher auf die spezifischen Herausforderungen dieser Erkrankung ausgerichtet ist. ALIS vereint die potente bakterizide Wirkung des Amikacin mit liposomaler Technologie und inhalativer Anwendung, und ermöglicht dadurch einen effizienten klinischen Einsatz dieses Antibiotikums im vorliegenden Anwendungsgebiet. ALIS wird im Rahmen einer antibiotischen Kombinationstherapie mit Hilfe des Lamira® Inhalationssystems einmal täglich als orale Inhalation verabreicht. Dabei wird eine vergleichsweise gleichmäßige Verteilung des inhalierten Aerosols in der Lunge und eine ausreichend hohe Konzentration von liposomalem Amikacin im gesamten belüfteten Lungengewebe erreicht. Anders als freies Amikacin ist ALIS biokompatibel und ähnelt im Aufbau der Liposomen dem Surfactant der Lunge. ALIS wird

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aktiv von Lungenmakrophagen aufgenommen, die das Hauptreservoir für intrazelluläre MAC-Erreger in den Lungen der Patienten darstellen, ohne die Makrophagen abzutöten oder ihre natürliche Funktion zu beeinträchtigen. Durch eine aktive Aufnahme von liposomalem Amikacin wird eine hohe und verlängerte Exposition der intrazellulären MAC-Erreger gegenüber Amikacin erreicht (ca. 274-fach höher als bei freiem Amikacin i.v.), die für eine wirksame Bekämpfung intrazellulärer MAC-Erreger notwendig ist. ALIS durchdringt auch mykobakterielle Biofilme und kann die darin befindlichen MAC-Erreger abtöten. Aus der liposomalen Formulierung, der inhalativen Anwendung und der Ausscheidung von ALIS überwiegend durch mukoziliäre Clearance resultiert ein weiterer wesentlicher Vorteil von ALIS gegenüber der parenteralen Anwendung von freiem Amikacin – die reduzierte systemische Amikacin-Exposition. Unter ALIS wurden 17- bis 50-fach geringere maximale Amikacin-Plasmakonzentrationen im Steady-State-Zustand gemessen, als die für verschiedene Patienten-Populationen unter parenteral verabreichtem freiem Amikacin berichteten. Dadurch werden systemische Aminoglykosid-spezifische Nebenwirkungen erheblich reduziert und der Einsatz von ALIS als Add-On-Therapie im Rahmen einer antibiotischen Kombinationstherapie für den zur Heilung notwendigen Therapiezeitraum ermöglicht. Verbunden mit der klinischen Wirksamkeit gegen MAC-Erreger erhalten betroffene Patienten die Chance auf Heilung dieser schweren Erkrankung und ein Absetzen der belastenden antibiotischen Therapie.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>ARIKAYCE liposomal wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.</p>	27.10.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: ARIKAYCE[®] liposomal ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Für Orphan Drugs bis zur Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze müssen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Damit entfällt formal die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Da ALIS ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist, müssen für die vorliegende Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden. Damit entfällt formal auch die Festlegung der zVT durch den G-BA. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen. In Modul 3, Abschnitt 3.1.1 wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet dennoch die zVT anhand der in § 6 Absatz 3 Satz 2 Nummer 1 bis 4 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) festgelegten Kriterien hergeleitet. Diese ist:

eine „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.

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 13.12.2019 zu ALIS wurde für den Fall einer Neubewertung des Zusatznutzens bei Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V vom G-BA folgende zVT bestimmt:

„patientenindividuelle antibiotische Kombinationstherapie unter Auswahl von Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifabutin und Rifampicin; unter Berücksichtigung

- der Vortherapie,
- von Komorbiditäten (HIV-Infektion/AIDS)
- des (lokalen) Resistenzprofils,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms).“

Die vom G-BA festgelegte zVT stimmt im Wesentlichen mit der in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 für das vorliegende Anwendungsgebiet benannten zVT überein, wird jedoch durch eine eingeschränkte Auswahl an in Frage kommenden Wirkstoffen enger gefasst. Vor dem Hintergrund der sehr begrenzten bzw. fehlenden Therapieoptionen bei Patienten in der Zielpopulation erscheint eine weitere Einschränkung der Therapieoptionen nicht sinnvoll, da anderenfalls Unverträglichkeiten oder Resistenzen gegen ausgewählte Wirkstoffe bei bestimmten Patienten keine Berücksichtigung finden könnten. Um die Behandlungsrealität und die Gesamtheit der Zielpopulation bei der Bestimmung der zVT besser abzubilden, wird entsprechend dem patientenindividuellen Ansatz bei der Zusammenstellung der antibiotischen Kombinationstherapie keine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen vorgenommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen beruhen auf den Ergebnissen der zulassungsbegründenden Studie CONVERT, in welcher 336 erwachsene Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die nicht an zystischer Fibrose erkrankt waren und trotz antibakterieller Kombinationstherapie von mindestens 6 aufeinanderfolgenden Monaten anhaltend MAC-positives Sputum hatten, untersucht wurden. Als Intervention in der Behandlungsphase setzten alle Patienten ihre antibiotische Sockeltherapie (engl.: *multidrug regimen*, MDR) fort, die aus mindestens 2 Antibiotika bestand 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 MDR. Die Dauer der Behandlungsphase betrug 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion (bis zu 16 Monate insgesamt) mit anschließender Nachbeobachtungsphase von bis zu 12 weiteren Monaten, in der keine Therapie zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion verabreicht wurde. 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 %. Von den insgesamt 19 in der Studie CONVERT verstorbenen Patienten wurde lediglich bei einem Patienten vor dem Tod die Erregerfreiheit nachgewiesen. Im untersuchten Zeitraum war die Mortalitätsrate unter ALIS + MDR um 55 % geringer (Hazard-Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,45 [0,17; 1,18]), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (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. Es wurden für alle maßgeblichen Zeitpunkte signifikante und klinisch relevante Vorteile für ALIS + MDR gegenüber MDR nachgewiesen:

Kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6

In CONVERT erreichten 65 (29,0 %) Patienten unter ALIS + MDR eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 (= Konverter) gegenüber 10 (8,9 %) Patienten in der MDR-Gruppe (Odds-Ratio (OR): 4,22 [2,08; 8,57]; absolute Risikodifferenz (RD): 0,20 [0,12; 0,28]; relatives Risiko (RR): 3,28 [1,76; 6,10]; p-Wert: < 0,0001).

Mit 24 (26,7 %) Konvertern bei ALIS-naiven Patienten wurde eine ähnliche Rate der kulturellen Sputumkonversion auch in der Extensionsstudie INS-312 erzielt.

Unter Patienten in CONVERT mit nachweislich Makrolid-resistenten MAC-Erregern zu Baseline (ALIS + MDR: 51 (22,9 %) bzw. MDR: 22 (19,6 %) der randomisierten Patienten) konnte eine etwa 3-mal höhere Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 in der ALIS + MDR-Gruppe (13,7 %) gegenüber der MDR-Gruppe (4,5 %) erzielt werden. In der Extensionsstudie INS-312 erreichten 17,3 % der Patienten mit Makrolid-resistenten MAC-Erregern in der ALIS-naiven Kohorte eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6.

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 in CONVERT, die nach Monat 8 in der Studie verblieben sind und gemäß Leitlinienempfehlungen für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen weiterbehandelt wurden, erreichten 41 (18,3 %) bzw. 3 (2,7 %) Patienten die Erregerfreiheit (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 erregerfrei gewertet wurden, hatten 8 Patienten einen erneuten positiven Erregernachweis. Bei den meisten anderen Patienten war das Nicht-Erreichen der Erregerfreiheit durch mehrere fehlende Visiten oder fehlende Ergebnisse der Sputumtestung begründet.

Studiendesign-bedingt konnten die Patienten in der Extensionsstudie INS-312 nicht über den gesamten zur Heilung notwendigen Therapiezeitraum beobachtet werden, so dass eine Analyse der Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion oder späterer maßgeblicher Zeitpunkte in der Extensionsstudie INS-312 nicht möglich war.

Dauerhafte Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung

Erregerfreie Patienten in CONVERT 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Eine *post hoc* Untersuchung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) 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). Diese Reduktion der UE spiegelt den Wegfall der Belastung durch die antibiotische Behandlung bei geheilten Patienten wider und verdeutlicht den patientenrelevanten Nutzen in der Begrenzung der antibiotischen Behandlungsdauer.

Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke

Im Vergleich der Behandlungsgruppen wurden zu den analysierten Erhebungszeitpunkten Monat 6 und Monat 8 keine statistisch signifikanten Unterschiede in der erzielten Gehstrecke gegenüber Baseline festgestellt, jedoch war bei einer behandlungsgruppenübergreifenden Betrachtung von Patienten mit bzw. ohne kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 in CONVERT eine signifikante Verbesserung in der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 bei Konvertern gegenüber Nicht-Konvertern nachweisbar:

- Gesamtpopulation (LS-Mittelwertdifferenz: 22,69 (SE: 9,40) Meter; 95 %-KI: [4,26; 41,12]; p-Wert: 0,0165)
- ALIS + MDR-Gruppe (LS-Mittelwertdifferenz: 28,54 (SE: 10,50) Meter; 95 %-KI: [7,96; 49,12]; p-Wert: 0,0073)
- 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 als klinisch relevant anerkannt ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Erreichen der kulturellen Sputumkonversion für die Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit verbunden ist.

Änderung des Body-Mass-Index (BMI)

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Änderung des BMI zwischen beiden Behandlungsgruppen in CONVERT festgestellt.

Änderung der EQ-5D-3L Visuellen Analogskala (VAS)

Der subjektive Gesundheitszustand der Patienten wurde in beiden Studien mit dem patientenberichteten Fragebogen EQ-5D-3L VAS untersucht. Die Ergebnisse dieses patientenberichteten Endpunkts haben aufgrund von Verzerrungsaspekten nur eine unklare

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aussagekraft für die vorliegende Nutzenbewertung und werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Änderung des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde in beiden Studien mit dem patientenberichteten Fragebogen SGRQ untersucht. Die Ergebnisse dieses patientenberichteten Endpunkts haben aufgrund von Verzerrungsaspekten nur eine unklare Aussagekraft für die vorliegende Nutzenbewertung und werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Im Analysezeitraum (ab erster Gabe bis 28 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) wurde in CONVERT bei 98,2 % Patienten unter ALIS + MDR und 91,1 % Patienten unter MDR mindestens 1 UE berichtet, wobei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE unter der Behandlung mit ALIS + MDR signifikant höher war als in der MDR-Gruppe (HR [95 %-KI]: 2,69 [2,11; 3,43]; p-Wert: < 0,0001). 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. Bereits ab Monat 2 der Therapie sank die Inzidenz dieser UE auf ein vergleichbares Niveau wie in der Kontrollgruppe ab.

Die Gesamtraten der schweren (ALIS + MDR: 44 (19,7 %) bzw. MDR: 13 (11,6 %) Patienten; p-Wert: 0,0568) bzw. schwerwiegenden UE (SUE, ALIS + MDR: 45 (20,2 %) bzw. 23 (20,5 %) Patienten; p-Wert: 0,9234) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

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), welche in den meisten Fällen durch respiratorische UE bedingt waren. 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 (ALIS + MDR: 65 (29,2 %) bzw. MDR: 13 (11,6 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 2,92 [1,61; 5,30], p-Wert: 0,0004),
- Sonstige respiratorische Ereignisse (ALIS + MDR: 168 (75,3 %) bzw. MDR: 43 (38,4 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 3,91 [2,78; 5,49], p-Wert: < 0,0001) sowie
- Ototoxizität (ALIS + MDR: 41 (18,4 %) bzw. MDR: 12 (10,7 %) Patienten; HR [95 %-KI]: 1,98 [1,04; 3,77], p-Wert: 0,0389) beobachten. Ototoxizität unter ALIS war im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Therapie mit ALIS nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe berichtet.

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

Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Hauptanalysen der Endpunkte Heilung und Unerwünschte Ereignisse, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wurden in Sensitivitätsanalysen auf der Teilpopulation der Patienten unter der Eingrenzung der Wirkstoffauswahl des G-BA¹ auf die vom G-BA bestimmte zVT bestätigt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

¹ entsprechend der im Beratungsgespräch festgelegten zVT für ALIS für den Fall einer Neubewertung bei Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze (siehe Abschnitt 1.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen für ALIS als ein Orphan Drug gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien nachzuweisen. Hierfür werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 3-RCT CONVERT sowie ergänzend der einarmigen Extensionsstudie INS-312 herangezogen, welche insbesondere statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile einer Therapie mit ALIS im patientenrelevanten Endpunkt Heilung belegen.

In der vorliegenden Zielpopulation handelt es sich um schwer therapierbare und oft jahrelang erfolglos behandelte Patienten, deren chronisch progrediente Erkrankung auf bisherige Therapien nicht angesprochen hat und bei welchen mit den begrenzten verfügbaren Therapieoptionen kaum noch Chancen auf eine Heilung der pulmonalen MAC-Infektion, d.h. das Erreichen vollständiger und dauerhafter Erregerfreiheit, bestehen. Dies wird insbesondere bei der Betrachtung der Therapie-Erfolgsrate in der Kontrollgruppe in CONVERT deutlich – nur 2,7 % der Patienten erreichten unter MDR, einer patientenindividuellen antibiotischen Kombinationstherapie, welche gemäß Leitlinienempfehlungen zusammengestellt war, die Erregerfreiheit und konnten ihre Therapie gemäß Studienprotokoll absetzen (12 Monate unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung nach kultureller Sputumkonversion). Bei der Verlaufskontrolle 3 Monate nach Absetzen der Behandlung war jedoch keiner dieser Patienten nachweislich dauerhaft erregerefrei geblieben.

Unter der Add-On-Therapie mit ALIS konnte in der vorliegenden Zielpopulation eine bisher in einer kontrollierten Studie unerreichte Heilungsrate erzielt werden. Gegenüber dem Therapiestandard MDR erreichten unter ALIS + MDR mehr als 3-mal so viele Patienten (29 %) eine kulturelle Sputumkonversion bis Monat 6 und fast 7-mal so viele Patienten (18,3 %) im Vergleich zu der MDR-Gruppe erzielten Erregerefreiheit und konnten die gesamte antibiotische Behandlung gemäß Studienprotokoll 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 nachweislich von einem nachhaltigen therapeutischen Effekt ausgegangen werden kann. Die Rate der kulturellen Sputumkonversion unter ALIS war auch in der Extensionsstudie INS-312 reproduzierbar.

Aufgrund der strikten Bewertungskriterien für den Nachweis der (dauerhaften) Erregerefreiheit in den Studien war das Nicht-Erreichen der (dauerhaften) Erregerefreiheit nach erfolgter kultureller Sputumkonversion unter der Therapie mit ALIS mehrheitlich durch fehlende Daten in der Verlaufskontrolle und nicht durch einen erneuten positiven Erregernachweis begründet. Damit handelt es sich bei den in den Zulassungsbeurteilenden Studien erzielten Heilungsraten um konservative Schätzungen.

Auch für die besonders schwer therapierbare Patientengruppe mit nachweislich Makrolid-resistenten MAC-Erregern besteht in der ALIS-Therapie ein bedeutender therapeutischer Zusatznutzen. Bei Patienten mit nachgewiesener Makrolid-Resistenz wurde unter ALIS + MDR etwa 3-mal häufiger eine kulturelle Sputumkonversion erreicht als unter MDR.

Die Persistenz der MAC-Erreger in den Lungen der Patienten führt nachweislich in den meisten Fällen zu einer beschleunigten Progression der pulmonalen Grunderkrankung, einem rapiden Verlust der bereits beeinträchtigten Lungenfunktion, öfters signifikanten Einbußen in gesundheitsbezogener Lebensqualität und einem gesteigerten Mortalitätsrisiko. Bei den bereits erfolglos therapierten Patienten der Zielpopulation war eine Verlangsamung des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs bisher nur mit einer protrahierten suppressiven Antibiotika-Therapie möglich, die mit hohen Risiken für Neben- und Wechselwirkungen verbunden ist und die Gefahr einer Antibiotika-Resistenzentwicklung birgt. Insbesondere Makrolid-Resistenzen, die bei längerer Therapiedauer auch unter der empfohlenen antibiotischen Kombinationstherapie auftreten können, sind mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. Die Heilung unter der Therapie mit ALIS ist mit einem weiteren patientenrelevanten Nutzen für diese Patienten verbunden, welcher in der Begrenzung der Dauer der toxischen antibiotischen Kombinationstherapie liegt. Mit Erreichen der Heilung setzen die Patienten die gesamte antibiotische Kombinationstherapie ab, wodurch die damit verbundene Belastung wegfällt. Dieser patientenrelevante Vorteil war in CONVERT durch eine signifikante Reduktion der UE-Häufigkeit nach Absetzen der Behandlung von durchschnittlich 7,81 UE auf 3,70 UE pro Patient nachweisbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Summe wurde mit ALIS innerhalb einer unter den bisherigen Therapien als unheilbar geltenden Patientenpopulation bei einem signifikanten Teil der Patienten eine Heilung erzielt, was nach § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 AM-NutzenV mit einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 gleichzusetzen ist. Für den Endpunkt Heilung wird damit ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Unter der Add-On-Therapie mit ALIS zeigte sich ein für inhalative Antibiotika typisches Sicherheitsprofil, das im Wesentlichen durch nicht schwere und zu Beginn der Therapie vorübergehend gehäuft auftretende respiratorische Nebenwirkungen und eine erhöhte Rate an Therapieabbrüchen gekennzeichnet war. Anders als bei parenteral verabreichten Aminoglykosiden war 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.

Die zu Beginn der ALIS-Therapie vorübergehend gehäuft auftretenden nicht schweren respiratorischen UE, wie Dysphonie, Husten und Dyspnoe, werden in der klinischen Praxis durch einfache aber wirksame Management-Strategien, darunter Mundspülungen, Vorbehandlung mit Bronchodilatoren vor der ALIS-Applikation und temporäre Anpassungen des Dosierungsschemas, generell erfolgreich behandelt. Die Inzidenz dieser UE unter ALIS-Therapie in CONVERT ging bereits zu Monat 2 stark zurück und zeigte in Folge einen ähnlichen Verlauf wie in der MDR-Gruppe. Kann den pulmonalen Nebenwirkungen bei inhalativen Antibiotika nicht ausreichend begegnet werden, kann dies zu einer mangelnden Therapieadhärenz und einem frühen Behandlungsabbruch führen. Um eine sichere Anwendung der ALIS-Therapie zu gewährleisten, wurde ein Patientenunterstützungsprogramm (PSP) ins Leben gerufen, welches die Patienten optional begleitet. Die Schulung (z.B. in der korrekten und sicheren Handhabung des Lamira® Inhalationssystems) im Rahmen eines PSPs könnten dazu beitragen, das Behandlungsergebnis zu verbessern und das Potenzial für Therapieabbrüche zu reduzieren.

In der Summe waren die unter ALIS zusätzlich aufgetretenen UE überwiegend nicht schwer und traten hauptsächlich zu Beginn der ALIS-Therapie auf. Darüber hinaus war das Nebenwirkungsprofil in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte, der bisher 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 für ALIS abgeleitet.

Die Ergebnisse der übrigen Endpunkte der Studie CONVERT lassen aus methodischen Gründen keine weiteren gesicherten Aussagen zum Zusatznutzen von ALIS in anderen Endpunktkategorien zu. Dennoch deuten diese auf eine mögliche Verbesserung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

körperlichen Belastbarkeit bereits bei Erreichen der kulturellen Sputumkonversion und eine subjektiv wahrgenommene Verbesserung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Erreichen der Heilung unter der Behandlung mit ALIS hin.

Gesamtbewertung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau konnte für ALIS in der Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt Heilung für Patienten der Zielpopulation gezeigt werden. Die Heilung der pulmonalen MAC-Infektion ist von zentraler Bedeutung für die betroffenen Patienten, weil dadurch ein protrahierter Verlauf dieser schwerwiegenden Erkrankung vermieden wird, und ist somit patientenrelevant im Sinne von §5 Absatz 7 der AM-NutzenV. Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion ist die Begrenzung der Therapiedauer auf einen definierten Zeitraum, wodurch die mit einer protrahierten antibiotischen Therapie verbundene anhaltende Belastung aufgehoben wird. Folglich leistet ALIS einen wesentlichen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation. Diese Annahme wird durch die Empfehlungen der kürzlich veröffentlichten internationale Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen gestützt, welche die Add-On-Therapie mit ALIS als einen neuen Therapiestandard beim Versagen der Initialtherapie definiert. Durch die Begrenzung der Therapiedauer werden zudem die Risikofaktoren für das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen maßgeblich minimiert. 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.

Insgesamt wurde mit ALIS bei einem relevanten Anteil der Patienten mit einer schwerwiegenden und bisher unheilbaren chronischen Erkrankung eine Heilung erzielt. 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 einer 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 folglich als erheblich eingestuft.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß Fachinformation ist ALIS 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).

Eine pulmonale MAC-Infektion tritt u.a. bei immunsupprimierten Patienten und besonders häufig bei Patienten mit einer vorbestehenden pulmonalen Grunderkrankung, wie Bronchiektasen, COPD, Tuberkulose oder Asthma, auf. Diese Infektion beschleunigt die Progression der pulmonalen Grunderkrankung und belastet die betroffenen Patienten durch einen zunehmenden Verlust der Lungenfunktion, der sich häufig durch Fatigue, Husten und Kurzatmigkeit äußert und öfters mit einem signifikanten Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert ist. Unbehandelt kann die pulmonale MAC-Infektion zu einer weitgehenden Zerstörung der Lunge und zum Lungenversagen führen. Bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion treten mehr Krankheitstage auf. Sie werden häufiger hospitalisiert und haben ein fast 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, welches bei Vorliegen einer COPD noch weiter ansteigt.

Die zur Heilung der pulmonalen MAC-Infektion empfohlene Initialbehandlung besteht aus einer Mehrfachkombination oral verabreichter Antibiotika und soll über einen Therapiezeitraum von 12 Monaten ab Erreichen der kulturellen Sputumkonversion, d.h. ab dem Zeitpunkt, an welchem die MAC-Erreger im Sputum oder der Bronchialsplüfung der Patienten kulturell nicht mehr nachweisbar sind, bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen fortgesetzt werden. Damit stellt die Therapie dieser Erkrankung eine erhebliche Belastung für die betroffenen Patienten dar. Aufgrund ihres progredienten und symptomatischen Krankheitsverlaufs sind Patienten in der Zielpopulation zwingend behandlungsbedürftig und erhielten bereits eine antibiotische Initialtherapie zur Eradikation der MAC-Erreger, die jedoch versagte, d.h. nach initialer antibiotischer Kombinationstherapie waren die MAC-Erreger weiterhin im Sputum oder der Bronchialsplüfung der Patienten kulturell nachweisbar. Aufgrund sehr begrenzter Therapiealternativen haben Patienten der Zielpopulation nur minimale Chancen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf eine Heilung. Mit derzeit verfügbaren Therapieoptionen verläuft die pulmonale MAC-Infektion bei diesen Patienten in den meisten Fällen chronisch progredient und kann daher als unheilbar angesehen werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das primäre Therapieziel in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion ist die Heilung durch das Erreichen vollständiger und dauerhafter Erregerfreiheit. Die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion gestaltet sich als besonders schwierig. Bedingt durch die natürliche Widerstandsfähigkeit der MAC-Erreger – ihre besondere Membranbeschaffenheit, das intrazelluläre Wachstum und die Biofilmbildung in den Lungen der Patienten – zeigen nur wenige Antibiotika überhaupt Wirksamkeit gegen MAC-Erreger. Wegen der begrenzten Wirksamkeit und der Gefahr der Resistenzentwicklung ist zur Behandlung einer pulmonalen MAC-Infektion immer eine Kombinationstherapie aus mehreren Antibiotika und eine lange Therapiedauer angezeigt. Nach Versagen der Initialtherapie stehen den Patienten der Zielpopulation nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Heilungschancen bei diesen Patienten sind minimal, da therapeutische Alternativen mit ausreichend nachgewiesener Wirksamkeit fehlen.

Aufgrund der genannten Eigenschaften der MAC-Erreger nimmt die pulmonale MAC-Infektion in der Zielpopulation meist einen chronisch progredienten Verlauf an, beschleunigt den Verlust der bereits durch die pulmonale Grunderkrankung eingeschränkten Lungenfunktion, mindert meistens die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und erhöht das Mortalitätsrisiko signifikant. Die Krankheitsprogression kann unter den bestehenden Therapieoptionen nur mit einer protrahierten und toxischen suppressiven Antibiotika-Therapie verlangsamt werden. Viele Patienten der Zielpopulation befinden sich bereits seit Jahren in Therapie. Die große Belastung durch Wechsel- und Nebenwirkungen der Kombinationstherapie wird bei einer protrahierten Therapie weiter verstärkt. Auch steigt mit zunehmender Therapiedauer nachweislich das Risiko für das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen.

Als die erste zur Behandlung dieser schweren Form der pulmonalen MAC-Infektion zugelassene Therapie bedient sich ALIS eines Wirkprinzips, das auf die spezifischen Anforderungen der vorliegenden Erkrankung abgestimmt ist. ALIS nutzt die potente bakterizide Wirkung von Amikacin, erlaubt es jedoch, die bestehenden Limitationen in der klinischen Anwendung von Amikacin – die eingeschränkte Wirksamkeit *in vivo* und das ungünstige Sicherheitsprofil – durch die liposomale Technologie und eine lokale Applikation (inhalativ) zu umgehen. ALIS erreicht alle belüfteten Bereiche in den Lungen der Patienten in therapeutisch erhöhter Konzentration und bekämpft intrazelluläre sowie in Biofilmen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

organisierte MAC-Erreger wirksam. Gleichzeitig wird das Potenzial für Aminoglykosid-spezifische Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit Kombinationspartnern verringert, so dass die antibiotische Kombinationstherapie für einen zur Eradikation der MAC-Erreger notwendigen Zeitraum verabreicht werden kann. Die klinische Wirksamkeit gegen MAC-Erreger und das günstige Risiko-Nutzen-Verhältnis ermöglichen Patienten der Zielpopulation, eine vollständige und anhaltende Erregerfreiheit und damit die Heilung dieser schweren chronischen Erkrankung zu erreichen und ihre belastende antibiotische Therapie erfolgreich abzuschließen. Die Vermeidung eines protrahierten Krankheitsverlaufs ist auch im Sinne des *Antibiotic Stewardship*, denn die Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer auf den notwendigen Zeitraum trägt zur Minimierung des Risikos für Antibiotika-Resistenzentwicklung bei.

Die Erteilung des Orphan Drug-Status durch die Europäische Kommission im Jahr 2014 (und dessen Bestätigung in September 2020), die Genehmigung des Arzneimittelhärtefallprogramms durch das BfArM im Jahr 2016 mit zweimaliger Verlängerung in den Jahren 2017 und 2018 sowie die beschleunigte Zulassung durch die *U.S. Food and Drug Agency* (FDA) im Jahr 2018 bestätigen, dass ALIS maßgeblich zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation beiträgt. Gemäß den Empfehlungen der kürzlich veröffentlichten internationalen Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA stellt die Add-On-Therapie mit ALIS einen neuen Therapiestandard bei Patienten, bei welchen die Initialtherapie gegen die pulmonale MAC-Infektion versagt hat, dar. Die dringende Notwendigkeit und der hohe therapeutische Stellenwert solcher antibiotischen Neuentwicklungen wird auch vom Gesetzgeber gewürdigt – mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV im Jahr 2017 soll die Resistenzsituation bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	352 – 756
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	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	352 – 756
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	155.089,80 € <i>Maximale Gesamtkosten:</i> ^b 237.946,00 €
<p>Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf 2 Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch ungerundete Werte herangezogen.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann die Therapie mit ALIS länger als ein Jahr andauern, ist jedoch zeitlich auf maximal 18 Monate begrenzt, so dass zusätzlich die entstehenden Kosten für die maximale Gesamttherapiedauer angegeben werden.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	Nicht zutreffend ^b	-	-
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Es bestehen folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von ALIS.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit ALIS von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung von nicht-tuberkulösen Lungenerkrankungen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex gehörende Erreger, erfahren sind.

ALIS sollte zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum *Mycobacterium avium*-Komplex gehörende Erreger wirksam sind. Die Behandlung mit ALIS im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie sollte nach Konversion der Sputumkultur noch für 12 Monate fortgesetzt werden. Wenn nach maximal 6-monatiger Behandlungsdauer keine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, sollte die Behandlung mit ALIS nicht weiter fortgesetzt werden. Die maximale Behandlungsdauer mit ALIS sollte 18 Monate nicht überschreiten.

ALIS darf nur mit dem Lamira® Inhalationssystem (Lamira® Vernebler, Lamira® Aerosolerzeuger und Steuereinheit (eBase® Controller)) angewendet werden. Für Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation. ALIS darf nicht durch eine andere Art der Anwendung oder mit einem anderen Inhalationssystem angewendet werden.

ALIS ist kontraindiziert zur gleichzeitigen Anwendung mit einem anderen Aminoglykosid (unabhängig von der Art der Anwendung), bei Überempfindlichkeit gegen Soja, bei schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Aminoglykosid-Antibiotikum oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Vor Beginn einer Behandlung mit ALIS muss untersucht werden, ob es in der Vergangenheit zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Aminoglykosiden gekommen ist. Bei Auftreten einer Anaphylaxie oder Überempfindlichkeitsreaktion ist die Anwendung von ALIS zu beenden und es sind geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Auftreten einer allergischen Alveolitis ist die Behandlung mit ALIS zu beenden und die Patienten sind angemessen medizinisch zu behandeln.

Bei Patienten mit einer reaktiven Atemwegserkrankung, Asthma oder Bronchospasmus in der Anamnese sollte ALIS nach Anwendung eines kurzwirksamen Bronchodilatators angewendet werden. Bei Hinweisen auf einen durch die Inhalation von liposomalem Amikacin bedingten Bronchospasmus kann der Patient mit Bronchodilatoren vorbehandelt werden.

Bei Patienten mit Grunderkrankungen der Lunge (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, infektiöse Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion) ist bei Beginn einer Behandlung mit ALIS Vorsicht geboten. Bei Anzeichen einer Exazerbation ist zu erwägen, die Behandlung mit ALIS abzubrechen.

Bei allen Patienten sollte regelmäßig der Hör- und Gleichgewichtssinn überwacht werden. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Störung des Hör- oder Gleichgewichtssinns werden häufige Kontrollen empfohlen. Wenn es während der Behandlung zu einer Ototoxizität kommt, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit ALIS zu beenden.

Bei allen Patienten sollte regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden, und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung werden häufige Kontrollen empfohlen. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Anzeichen einer Nephrotoxizität auftreten, ist in Erwägung zu ziehen, ALIS abzusetzen.

Die Anwendung von liposomalem Amikacin bei Patienten mit *Myasthenia gravis* wird nicht empfohlen. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten neuromuskulären Erkrankung sollten engmaschig überwacht werden.

Die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die den Hörsinn, den Gleichgewichtssinn oder die Nierenfunktion beeinflussen (einschließlich Diuretika), wird nicht empfohlen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von ALIS während der Schwangerschaft vermieden werden. Bei stillenden Frauen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit ALIS verzichtet werden soll / die Behandlung mit ALIS zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Amikacin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund von potenziell auftretendem Schwindelgefühl und anderen vestibulären Störungen bei Anwendung von ALIS sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie während der Anwendung von ALIS kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen dürfen.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung hat der Zulassungsinhaber einen Patientenpass entwickelt, der dem Arzneimittel im Umkarton beiliegt. Der Patientenpass soll

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Patienten darüber informieren, dass die Anwendung von ALIS mit dem Auftreten einer allergischen Alveolitis einhergehen kann.