

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

ALIS (ARIKAYCE[®] liposomal)

Insmed Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Vergleich der Gesamtexposition gegenüber Amikacin in verschiedenen Kompartimenten nach Applikation von freiem Amikacin i.v., inhaliertem freiem Amikacin und ALIS; nach Zhang et al. (2018) Front. Microbiol. 9:915 [33]	13
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: NTM-Pathogenese und Makrophagen-Interaktion	9
Abbildung 2-2: Das Lamira [®] Inhalationssystem zur Verwendung mit ARIKAYCE [®] liposomal 590 mg Verneblerdispersion; A: Lamira [®] Vernebler (inkl. Lamira [®] Aerosolerzeuger), B: eBase [®] Controller; Quelle: modifiziert nach [46]	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALIS	Liposomales Amikacin zur Inhalation
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl.: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholin
EMA	<i>European Medicines Agency</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>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
i.v.	intravenös
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex (engl.: <i>Mycobacterium avium complex</i>)
MHK	Minimale Hemmkonzentration
NTM	Nichttuberkulöse Mykobakterien
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Amikacinsulfat (liposomal)
Handelsname:	ARIKAYCE® liposomal
ATC-Code:	J01GB06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16239536	EU/1/20/1469/001	Eine 10 ml-Durchstechflasche enthält Amikacinsulfat entsprechend 590 mg Amikacin in einer liposomalen Formulierung.	28 x 10 ml-Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

ARIKAYCE[®] liposomal wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].

Bei Patienten in der Indikation besteht eine besondere Therapiesituation, in der bestehende Therapien gegen die pulmonale MAC-Infektion versagt haben. Diese Therapieansätze basieren auf weitgehend empirischen antibiotischen Kombinationstherapien und sind historisch aus der Behandlung der Tuberkulose abgeleitet [2]. Anders als derzeitige Therapieansätze ist ARIKAYCE[®] liposomal mit dem Wirkstoff Amikacinsulfat (liposomal), im Folgenden als liposomales Amikacin zur Inhalation (ALIS) bezeichnet, mit Blick auf die besondere Therapiesituation in dieser Indikation entwickelt worden. Es zeichnet sich durch einen neuartigen Wirkmechanismus aus, der speziell auf die indikationsspezifischen Anforderungen in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion zugeschnitten ist und eine Heilung der Erkrankung ermöglicht.

Indikationsspezifische Anforderungen an den Wirkmechanismus

Bei der Erkrankung der Zielpopulation 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. Diese Infektion tritt meist bei Patienten mit einer prädisponierenden pulmonalen Grunderkrankung oder Immunschwäche auf [3]. Im Vordergrund stehen unspezifische Symptome wie Atemnot, chronischer Husten mit teils blutigem Auswurf, sowie auch Fieber, Nachtschweiß und ungewollte Gewichtsabnahme [2-4]. Neben der signifikanten Beeinträchtigung durch die Symptomatik begünstigt die pulmonale MAC-Infektion in den meisten Fällen die Progression der pulmonalen Grunderkrankung und kann bei Persistenz zu Lungenversagen führen [2, 5]. Das Auftreten der pulmonalen MAC-Infektion spiegelt sich in wesentlich mehr Krankheitstagen, häufigeren und längeren Hospitalisierungen und einem signifikant erhöhten Sterblichkeitsrisiko wider. Laut einer

Routinedatenanalyse von GKV-Patienten über einen Zeitraum von 39 Monaten hatten Patienten mit nachgewiesener pulmonaler NTM-Infektion im Schnitt 2,6 Mal mehr Krankheitstage, wurden fast dreimal so häufig stationär aufgenommen und verweilten mehr als fünf Mal länger im Krankenhaus, als Patienten einer vergleichbaren Kontrollgruppe [6]. In diesem Zeitraum war die Mortalität bei Patienten mit einer pulmonalen NTM-Infektion nahezu vierfach höher, als bei einer vergleichbaren Kontrollpopulation ohne pulmonale NTM-Infektion (22,4 % vs. 6,0 %). Für Patienten mit bestehender chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) stieg die Mortalität bei gleichzeitigem Vorliegen einer NTM-Infektion von 15,9 % auf 41,5 % [6].

Aus den genannten Gründen stellt die Heilung der betroffenen Patienten, die mit dem Erreichen der Erregerfreiheit eintritt, das primäre therapeutische Ziel in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion dar. Die die Erkrankung verursachenden MAC-Erreger werden durch wiederholte kulturelle Anzucht aus dem Sputum der Patienten nachgewiesen. Mit Erreichen der kulturellen Sputumkonversion, d.h. 3 aufeinanderfolgenden MAC-negativen Sputumkulturen, sind im Sputum der Patienten keine Erreger mehr nachweisbar. Gemäß Therapieempfehlungen der gemeinsamen Leitlinie der *American Thoracic Society (ATS)*, *European Respiratory Society (ERS)*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* und der *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen aus dem Jahr 2020 soll die antibiotische Kombinationstherapie nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion für 12 weitere Monate bei anhaltend negativen Sputumkulturen fortgesetzt werden [7]. Dieser lange Therapiezeitraum ist erforderlich, um das Risiko eines Rückfalls durch etwaige residuale MAC-Erreger in Patienten bei vorzeitigem Absetzen der Therapie zu minimieren [2]. Erst dann gelten Patienten als erregerfrei (geheilt) und setzen die gesamte antibiotische Behandlung gegen die pulmonale MAC-Infektion ab. Das Erreichen einer nachhaltigen und dauerhaften Erregerfreiheit für Patienten ist essentiell, da nur so eine progrediente MAC-bedingte Zerstörung der Lunge sowie ein Verlust der Lungenfunktion aufgehalten werden kann und das Mortalitätsrisiko reduziert wird [8-13].

Zur Vermeidung der Resistenzentwicklung und für eine wirksame Bekämpfung von MAC-Erregern ist der additive bzw. synergistische Effekt mehrerer Wirkstoffe notwendig [14, 15]. Die empfohlene Initialtherapie für Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion besteht aus einer oralen Dreifach-Kombination mit einem Makrolid (Clarithromycin oder Azithromycin), Rifampicin und Ethambutol, unter einer möglichen *off-label* Hinzunahme von intravenös (i.v.) verabreichtem freiem (= nicht-liposomalen) Amikacin zur schnellen Keimreduktion bei schwerem Krankheitsverlauf bzw. ausgedehntem Lungenbefund [2, 3, 7, 16]. Eine Wirksamkeit anderer Aminoglykoside gegen MAC-Erreger *in vivo* wurde bisher nur für Streptomycin nachgewiesen [2, 3, 7, 16]. Eine Reihe weiterer Antibiotika, darunter Fluorochinolone, findet bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen ebenfalls Anwendung, allerdings ohne eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet und ohne ausreichenden Beleg für die Wirksamkeit dieser Therapien gegen MAC-Erreger *in vivo* [2, 3, 7, 16].

Nach Angaben aus einer publizierten systematischen Übersichtsarbeit wird ein Therapieerfolg mit gemäß Therapieempfehlungen zusammengestellten antibiotischen Therapien bei etwa 61,4 % der initial therapierten Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion verzeichnet [17].

Patienten, die gemäß Fachinformation die Indikation zur Behandlung mit ALIS erfüllen, stehen nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung [1]. Das bedeutet, dass bei ihnen die Initialtherapie bereits versagte. Von Therapieversagen wird ausgegangen, wenn nach erfolgter initialer antibiotischer Kombinationstherapie weiterhin Erreger im Sputum nachweisbar waren [7]. Aufgrund der sehr begrenzten Therapiealternativen bei Patienten der Zielpopulation ist eine Heilung mit bestehenden medikamentösen Kombinationstherapien sehr unwahrscheinlich. Unter diesen Umständen kann eine Fortführung der Therapie mit höchstens suppressiver Wirkung auf MAC-Erreger zur Verlangsamung der Krankheitsprogression ein alternatives Therapieziel sein [2]. Für das schlechte Ansprechen auf die Therapie spielen, neben dem Auftreten von anatomischen Hindernissen wie Lungenkavernen, erworbenen Antibiotika-Resistenzen oder möglichen Unverträglichkeiten der Kombinationstherapien, auch die besonderen Eigenschaften mykobakterieller Erreger und die Pathologie pulmonaler MAC-Infektionen eine entscheidende Rolle [2, 18].

MAC-Erreger besitzen eine speziell beschaffene hydrophobe, lipidreiche Zellmembran, die für antimykobakterielle Wirkstoffe kaum durchlässig ist sowie eine schützende Enzymausstattung, zu der Efflux-Pumpen und diverse Antibiotika-inaktivierende Enzyme gehören [18-20]. Die Wirkstoffkonzentrationen *in vivo* werden auch durch pharmakologische Wechselwirkungen der in Kombination verabreichten Antibiotika beeinflusst [21]. Darüber hinaus ist die lokale Mikroumgebung ein wichtiger limitierender Faktor für die Wirksamkeit der verfügbaren Therapien aufgrund von schlechter Erreichbarkeit der MAC-Erreger *in vivo* [18]. MAC-Erreger können in der Lunge bakterielle Biofilme ausbilden, die mit einer gesteigerten Pathogenität und verringerten Antibiotika-Sensitivität assoziiert sind [22, 23]. MAC-Erreger besitzen ebenfalls die Fähigkeit intrazellulär zu persistieren und sich zu replizieren [24, 25]. Lungenmakrophagen stellen das Hauptreservoir für intrazelluläre MAC-Erreger in den Lungen der Patienten dar, in welchem MAC der Immunantwort des Wirtsorganismus entkommen und für die meisten antimykobakteriellen Substanzen schlecht oder gar nicht erreichbar sind [26, 27]. Durch intrazelluläres Wachstum der MAC-Erreger, Freisetzung aus apoptotischen infizierten Makrophagen und Aufnahme durch gesunde Makrophagen entsteht ein Kreislauf, der bei einer gestörten bronchialen Klärfunktion zu einer Persistenz der MAC-Erreger im Organismus der Patienten und damit zu einer chronischen pulmonalen MAC-Infektion führt (siehe Abbildung 2-1).

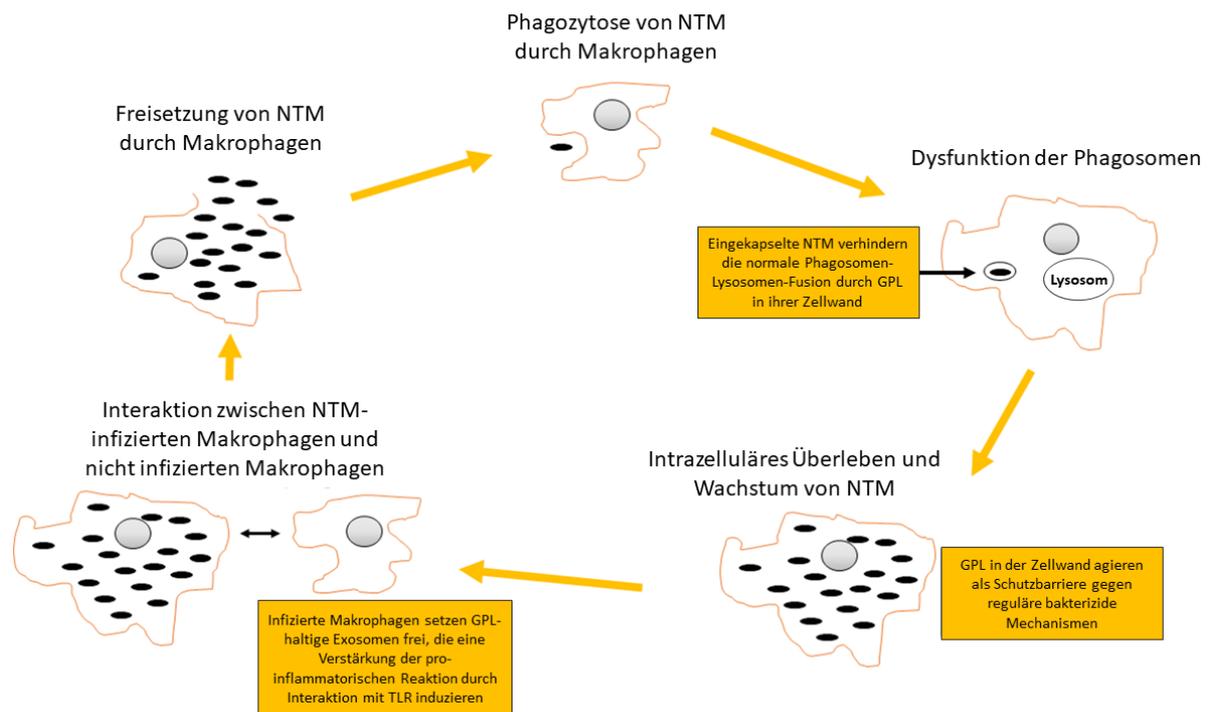


Abbildung 2-1: NTM-Pathogenese und Makrophagen-Interaktion

NTM: nicht-tuberkulöse Mykobakterien, GPL: Glykopeptidolipide, TLR: Toll-like Rezeptoren; (Quelle: eigene Darstellung)

All diese Faktoren bedingen eine Diskrepanz zwischen der *in vitro*-Sensitivität der MAC-Erreger und der *in vivo* beobachteten Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen [28] – sie wirken fast ausschließlich bakteriostatisch [21]. Einzig bei Makroliden und Amikacin besteht eine Assoziation zwischen der *in vitro*-Empfindlichkeit und dem klinischen Ergebnis [16, 29]. Daher sind auftretende Resistenzen gegen diese beiden Wirkstoffe höchst problematisch.

Gründe für den limitierten klinischen Einsatz von freiem Amikacin

ALIS bedient sich der potenten bakteriziden Wirkung von Amikacin. Amikacin inhibiert die mykobakterielle Proteinsynthese, indem es irreversibel an die 30S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms bindet und den Initiationskomplex zwischen mRNA und der 30S-Untereinheit an der Elongation der Polypeptid-Kette hindert [30]. *In vitro* ist Amikacin hochwirksam gegen MAC-Erreger und zeigt eine anderen Wirkstoffen überlegene Abtötungsrate und bakterizide Kapazität [15, 29]. Der klinische Einsatz von freiem Amikacin *in vivo* ist allerdings entscheidend limitiert. In Deutschland ist Amikacin als i.v.-Lösung verfügbar und wird parenteral verabreicht [31]. Eine orale Aufnahme ist durch die fehlende Resorption im Gastrointestinalsystem nicht möglich [31]. Der Einsatz von freiem Amikacin bei pulmonalen NTM-Infektionen erfolgt stationär [6].

Freies Amikacin ist nur begrenzt wirksam gegen MAC-Erreger *in vivo*, da Amikacin unter physiologischen Bedingungen eine positive Ladung trägt und deshalb nur unzureichend in die

Lungenmakrophagen vordringen kann, wo sich die meisten MAC-Erreger aufhalten [32, 33]. *Ex vivo* wurde in Modellen für Mykobakterien-Infektionen gezeigt, dass in Makrophagen, die mit freiem Amikacin inkubiert worden sind, nur eine marginale Amikacin-Exposition und keine intrazelluläre Amikacin-Aktivität detektiert werden konnte [32, 33]. Ein Großteil der MAC-Erreger entgeht der bakteriziden Wirkung von freiem Amikacin, indem sie sich intrazellulär in Makrophagen aufhalten [18]. Freies Amikacin kann zwar die Bakterienlast extrazellulär reduzieren, es wird jedoch keine Erregerfreiheit erreicht.

Auch werden die für eine ausgeprägte antimykobakterielle Wirkung notwendigen pharmakodynamischen Indizes bei einer i.v.-Anwendung von freiem Amikacin selten erreicht [21]. Da Amikacin konzentrationsabhängig wirkt, ist bei i.v.-Einsatz von freiem Amikacin ein hoher Quotient aus maximaler Serumkonzentration (C_{\max}) bzw. der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC), als Maß für die Gesamtexposition, und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) entscheidend [31, 34]. Die für eine bakterizide Wirkung bei pulmonaler MAC-Infektion notwendigen pharmakodynamischen Indizes sind nicht etabliert, sondern basieren auf Erkenntnissen aus systemischen Infektionen. In einer retrospektiven Untersuchung wurde ein mit bakterizider Wirkung assoziiertes C_{\max} /MHK-Zielverhältnis von 12 nur bei 19 % der untersuchten Patienten gemessen [21].

Für eine wirksame Bekämpfung von MAC-Erregern ist eine hohe und langfristige Exposition der MAC-Erreger gegenüber Amikacin notwendig, d.h. es sind höhere Dosen und lange Therapiezeiten erforderlich. Allerdings steigt mit der Höhe und Dauer der systemischen Exposition gegenüber freiem Amikacin auch das Toxizitätsrisiko erheblich an [31]. Daher erwägen die Therapieempfehlungen eine i.v.-Anwendung von freiem Amikacin nur für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten zur Reduktion der Bakterienlast bei besonders schweren und behandlungsresistenten Krankheitsverläufen [2, 3, 7, 16]. Typische Nebenwirkungen sind insbesondere Oto- und Nephrotoxizität und eine neuromuskuläre Blockade, die zur Atemlähmung führen kann [31]. Anders als die Nephrotoxizität ist die Ototoxizität irreversibel [31]. Bei einer länger andauernden i.v.-Therapie mit freiem Amikacin muss bei einem Großteil der Patienten deshalb mit dem Auftreten dieser schweren Aminoglykosid-spezifischen Nebenwirkungen gerechnet werden und die Amikacin-Anwendung i.v. über 10 Tage hinaus macht eine Überwachung der Nierenfunktion, des Gehörs und des Gleichgewichtssinns erforderlich [31]. Folglich ist die i.v.-Behandlung mit freiem Amikacin nur Patienten mit einer schweren, ausgedehnten kavernösen pulmonalen MAC-Infektion vorbehalten und ist zeitlich auf eine suboptimale Therapiedauer begrenzt.

Ein experimenteller und im klinischen Setting kaum untersuchter Ansatz ist die inhalative (anstatt von i.v.) Applikation von freiem Amikacin. Durch Inhalation kann lokal eine höhere Konzentration von Amikacin in der Lunge erreicht werden. Durch den raschen Übertritt von freiem Amikacin ins Blut sind Amikacin-spezifische systemische Nebenwirkungen auch bei inhalativer Anwendung gehäuft zu verzeichnen. Zudem ist freies Amikacin auch bei inhalativer Anwendung schlecht membrangängig und erlaubt nicht, die intrazellulär befindlichen MAC-Erreger in ausreichendem Maße zu bekämpfen. Die Evidenz für den inhalativen Einsatz von i.v. Amikacin ist limitiert auf Daten aus 5 retrospektiven Beobachtungsstudien mit insgesamt

61 Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion über einen Zeitraum von etwa 12 Jahren [35-39]. Die berichteten Sputumkonversionsraten variieren mit 15 - 83 % stark und die Ergebnisse sind teils widersprüchlich. Die mangelnde Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist u.a. die Folge von Unterschieden in der Dosierung und Begleitmedikation, der Behandlungsdauer von 3 bis 24 Monaten, sowie den verwendeten Inhalationssystemen. Die Inhalation von freiem Amikacin wird derzeit nur bei Patienten erwogen, bei denen eine i.v.-Verabreichung nicht praktikabel oder kontraindiziert ist [16].

Der Wirkmechanismus von ALIS – ein krankheitsspezifischer Ansatz

Das spezielle Wirkprinzip von ALIS erlaubt, die Herausforderungen im Einsatz von freiem Amikacin *in vivo* zu umgehen, indem die potente bakterizide Wirkung von Amikacin gegen MAC-Erreger mit den Vorteilen einer inhalativen Anwendung und der liposomalen Technologie kombiniert werden.

Die kennzeichnenden Merkmale dieser Wirkweise, die im Folgenden näher erläutert werden, sind:

- Durch Inhalation des ALIS-Aerosols, welches mehrheitlich aus Tröpfchen von unter 5 µm Durchmesser besteht, werden die gesamten belüfteten Atemwege effizient erreicht und die systemische Exposition gegenüber Amikacin reduziert.
- ALIS durchdringt mykobakterielle Biofilme und kann die darin befindlichen MAC-Erreger abtöten.
- Anders als freies Amikacin wird ALIS aktiv in Makrophagen aufgenommen. Dort wird das Amikacin aus Liposomen langsam freigesetzt. Dadurch wird eine hohe und verlängerte Exposition der intrazellulären MAC-Erreger gegenüber Amikacin erreicht.
- Die Elimination von ALIS erfolgt über mukoziliäre Clearance. Dabei bleibt die systemische Amikacin-Resorption gering.

In der Konsequenz wird bei Anwendung von ALIS eine sehr hohe und verlängerte Exposition der MAC-Erreger gegenüber Amikacin unter weitgehender Umgehung des systemischen Kreislaufs direkt am Zielort erreicht und damit eine potente bakterizide Wirkung auf die MAC-Erreger entfaltet. Gleichzeitig wird das Potenzial für Aminoglykosid-spezifische Toxizität durch die geringere systemische Amikacin-Exposition unter ALIS erheblich reduziert.

ALIS besteht aus ungeladenen Liposomen, die das kationische Amikacin umkapseln und elektrostatisch abschirmen [40-44]. Liposomen sind künstliche Vesikel aus Lipid-Doppelmembranen und ermöglichen den Transport darin eingeschlossener Wirkstoffe an den Zielort mit reduzierter systemischer Belastung [45]. Die für ALIS verwendeten Liposomen haben eine geringe Größe (< 300 nm) und bestehen aus dem Phospholipid Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Cholesterin in einem Verhältnis von 2:1, wodurch sie hoch-biokompatibel sind und eine hohe Ähnlichkeit zum Surfactant, der die Lungenalveolen auskleidenden Substanz, aufweisen [41]. Durch ein spezielles Verfahren wird eine hohe

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beladung der Liposomen mit dem Wirkstoff Amikacin erreicht (etwa 70 mg/ml Amikacin und 47 mg/ml Lipidanteile) – eine wichtige Voraussetzung dafür, dass die Patienten eine klinisch wirksame Dosis innerhalb von einer angemessen kurzen Zeit inhalieren können [33].

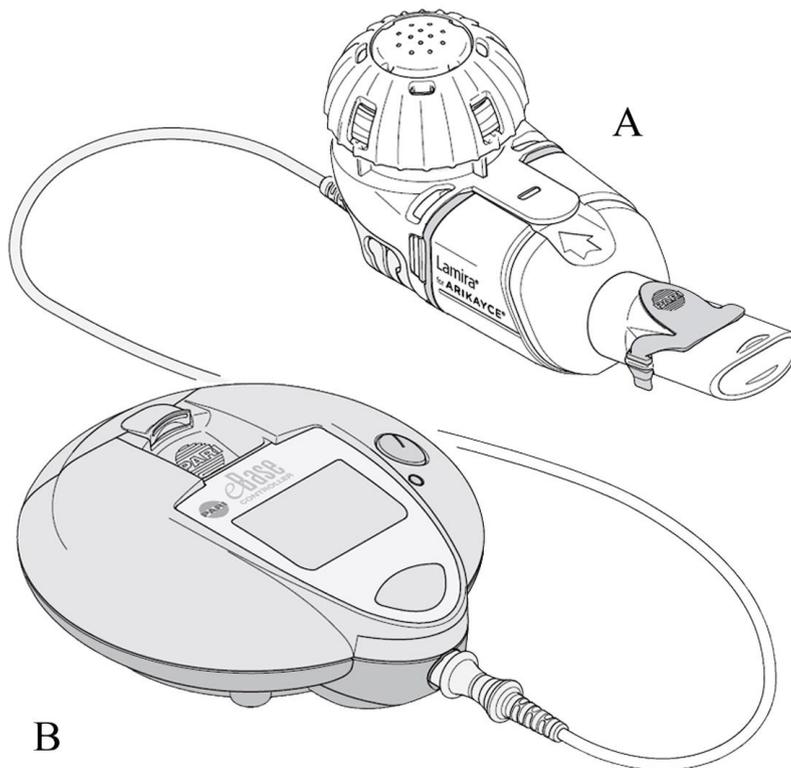


Abbildung 2-2: Das Lamira® Inhalationssystem zur Verwendung mit ARIKAYCE® liposomal 590 mg Verneblerdispersion; A: Lamira® Vernebler (inkl. Lamira® Aerosolerzeuger), B: eBase® Controller; Quelle: modifiziert nach [46]

Gemäß Fachinformation wird ARIKAYCE® liposomal als Inhalation durch den Mund mit dem Lamira® Inhalationssystem (Lamira® Vernebler, Lamira® Aerosolerzeuger und eBase® Controller) verabreicht (Abbildung 2-2) [1]. Das dabei erzeugte Aerosol besteht mehrheitlich (ca. 70 %) aus Tröpfchen von unter 5 µm Durchmesser, die eine Deposition in den oberen und unteren Atemwegen signifikant verbessern [33, 47]. Es kommt zu einer vergleichsweise gleichmäßigen Verteilung des inhalierten Aerosols in der erkrankten Lunge (Depositionsquotient zwischen zentralen Atemwegen und der Lungenperipherie von 1,3) [48]. Damit führt die vernebelte Gesamtdosis zu einer ausreichend hohen Konzentration von liposomalem Amikacin im gesamten belüfteten Lungengewebe.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Rahmen von Untersuchungen mit mykobakteriellen Biofilmen wurde *in vitro* nachgewiesen, dass liposomales Amikacin Biofilme durchdringt und die Anzahl darin befindlicher lebensfähiger MAC-Erreger konzentrationsabhängig reduziert [33, 41].

Präklinische Studien an Ratten zeigten ebenfalls, dass ALIS effizient intrazelluläre Bakterien erreichen kann [33, 41, 43]. Nach der Inhalation wird ALIS im physiologischen Prozess durch Phagozytose von Lungenmakrophagen aufgenommen [40]. *In vitro*-Untersuchungen zeigten bei einer Bandbreite an getesteten Dosierungen eine ungefähr vierfach verbesserte Aufnahme von Amikacin in Lungenmakrophagen mit ALIS gegenüber freiem Amikacin [33]. In dieser präklinischen Studie wurde ebenfalls die Amikacin-Exposition in den unterschiedlichen Kompartimenten Blutplasma (AUC_{0h-24h}), Lungengewebe (AUC_{2h-24h}), Luftwege (AUC_{0h-24h}) und Lungenmakrophagen (AUC_{0h-24h}) zwischen ALIS und freiem Amikacin verglichen (siehe Tabelle 2-3) [33].

Dabei wurden wesentliche Unterschiede in der Gesamt-Exposition gegenüber Amikacin zwischen der i.v.-Applikation von freiem Amikacin bzw. nach Inhalation von ALIS festgestellt. Bei nur einem Fünftel der Plasma-Exposition (0,2-fach) von freiem Amikacin i.v. wurde nach Inhalation von ALIS jeweils eine 42,7-fach höhere Exposition im Lungengewebe, 69,5-fach höhere Exposition in den Luftwegen und 274,2-fach höhere Exposition in den Lungenmakrophagen gemessen [33]. Auch gegenüber der Inhalation von freiem Amikacin wurden nach Inhalation von ALIS im Lungengewebe und in den Bronchien jeweils 2,5- bzw. 2,1-fach höhere Amikacin-Expositionen erreicht. In Lungenmakrophagen wurde eine 6,1-fach höhere Exposition gemessen als nach Inhalation von freiem Amikacin, wobei die Plasma-Exposition ähnlich niedrig blieb (1,2-fach höher).

Tabelle 2-3: Vergleich der Gesamtexposition gegenüber Amikacin in verschiedenen Kompartimenten nach Applikation von freiem Amikacin i.v., inhaliertem freiem Amikacin und ALIS; nach Zhang et al. (2018) Front. Microbiol. 9:915 [33]

Kompartiment	Gesamt-Exposition als AUC			Verhältnis	
	Freies Amikacin		ALIS	ALIS vs. freies Amikacin, i.v.	ALIS vs. freies Amikacin, inhaliert
	i.v.	inhaliert			
Makrophagen	0,1	2,9	17,8	274,2	6,1
Luftwege	4,2	142,5	292,6	69,5	2,1
Lungengewebe	162,1	2771,0	6917,0	42,7	2,5
Blutplasma	22,6	3,1	3,8	0,2	1,2

In Studien an Ratten konnte festgestellt werden, dass nach Aufnahme von ALIS in die Makrophagen das Amikacin dauerhaft mit der liposomalen Fraktion co-lokalisiert, langsam freigesetzt und abgebaut wird [40]. Funktionale Tests bestätigen, dass ALIS dabei die natürlichen Funktionen der Makrophagen wie Phagozytose, die Fähigkeit zur Abtötung von Mikroorganismen und die Freisetzung von Zytokinen nicht beeinträchtigt [40].

Neben der direkten Anreicherung von ALIS in der Lunge und intrazellulär in Lungenmakrophagen durch Inhalation und die aktive Aufnahme in Lungenmakrophagen ist die langsame und kontrollierte Freisetzung von Amikacin aus den Liposomen ein weiterer wichtiger Faktor für das Erreichen einer verlängerten Exposition der Erreger gegenüber Amikacin. Zwei Stunden nach der Inhalation von ALIS sind bei Patienten noch ca. 68 %, nach 24 Stunden noch ca. 46 % der initial deponierten ALIS-Dosis in den Lungen (bei einem Depositionsquotienten zwischen zentralen Atemwegen und der Lungenperipherie zu diesen Zeitpunkten von 1,1) szintigraphisch nachweisbar [48]. Die Inkorporation von Cholesterin in die liposomale Komponente von ALIS stabilisiert dabei das Liposom (sogenanntes „*sustained-release liposome*“ [45]), der Austausch von Lipiden mit anderen Zellstrukturen wird verringert und die Permeabilität des Liposoms wird reduziert [45, 49].

Die Elimination von ALIS in der Lunge findet durch Aufnahme in Makrophagen gefolgt von mukoziliärer Clearance statt, d.h. es wird durch die Flimmerzellen des Oberflächenepithels der Bronchien in Richtung des Rachens abtransportiert, wo es nachfolgend abgehustet wird [40]. ALIS wird systemisch kaum resorbiert – bei der pharmakokinetischen Untersuchung von 53 Patienten der Zielpopulation wurde bei täglicher Gabe von ALIS über 6 Monate keine signifikante systemische Anreicherung von Amikacin festgestellt. Weniger als 10 % der verabreichten Dosis von ALIS erreichte den Blutkreislauf [50].

In klinischen Studien wurden unter ALIS-Behandlung bei Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen 17- bis 50-fach geringere maximale Amikacin-Plasmakonzentrationen im Steady-State-Zustand gemessen, als die für verschiedene Patienten-Populationen unter parenteral verabreichtem freien Amikacin berichteten [42, 51-54].

Damit zeigt sich, dass das besondere Wirkprinzip von ALIS einerseits eine sehr hohe Amikacin-Exposition am eigentlichen Aufenthaltsort der MAC-Erreger und andererseits eine signifikante Reduktion der Amikacin-Exposition im Blutplasma zur Folge hat. Dadurch wird eine stark bakterizide Wirkung gegen MAC-Erreger erreicht und das Auftreten systemischer Aminoglykosid-spezifischer Toxizität reduziert.

Klinische Vorteile des Wirkmechanismus von ALIS

Die genannten besonderen Eigenschaften im Wirkmechanismus von ALIS sind in der klinischen Anwendung evident. Das Ausmaß und die Reproduzierbarkeit des antimykobakteriellen Effekts sowie die Verringerung der systemischen Amikacin-Exposition und des Potentials für Aminoglykosid-spezifische systemische Nebenwirkungen wurden in der klinischen Phase-2-Studie TR02-112, der pivotalen Phase-3-Studie CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 reproduzierbar nachgewiesen [42, 53, 55, 56]. Das gut beherrschbare Nebenwirkungsprofil erlaubt es, ALIS als Add-On-Therapie im Rahmen eines antibiotischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kombinationsregimes einzusetzen und für die zur Heilung der Patienten notwendig lange Behandlungsdauer aufrechtzuerhalten. Gemäß den Empfehlungen der kürzlich veröffentlichten internationalen Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen wird die Add-On-Therapie mit ALIS als ein neuer Therapiestandard beim Versagen der initialen Therapie definiert [7]. Damit erhalten betroffene Patienten eine Therapieoption mit nachgewiesener Chance zur Heilung ihrer schwerwiegenden Erkrankung und der erfolgreichen Beendigung der belastenden antibiotischen Kombinationstherapie. Auch vor dem Hintergrund der Antibiotika-Resistenzproblematik ist das Vermeiden einer protrahierten suppressiven Antibiotika-Therapie im Einklang mit den Zielen des *Antibiotic Stewardship* [57].

Die Erteilung des Orphan-Drug-Status durch die Europäische Kommission am 08. April 2014 (und dessen Bestätigung im September 2020), die Genehmigung eines Arzneimittelhärtefallprogramms für ALIS 2016 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die beschleunigte Zulassung von ALIS 2018 in den USA durch die *U.S. Food and Drug Agency* (FDA) verdeutlichen den hohen Stellenwert dieser Neuentwicklung für Patienten in der Indikation [58-60].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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). Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.	ja	27.10.2020	A

<p>...</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Behandlung mit ARIKAYCE liposomal sollte von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung von nicht-tuberkulösen Lungenerkrankungen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex gehörende Erreger, erfahren sind.</p> <p>ARIKAYCE liposomal sollte zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex gehörende Erreger wirksam sind.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt eine Durchstechflasche (590 mg) einmal täglich, angewendet als orale Inhalation.</p> <p><i>Behandlungsdauer</i></p> <p>Die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie sollte nach Konversion der Sputumkultur noch für 12 Monate fortgesetzt werden.</p> <p>Wenn nach maximal 6-monatiger Behandlungsdauer keine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, sollte die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation nicht weiter fortgesetzt werden.</p> <p>Die maximale Behandlungsdauer mit liposomalem Amikacin zur Inhalation sollte 18 Monate nicht überschreiten.</p> <p><i>Ausgelassene Dosen</i></p> <p>Wenn eine Tagesdosis Amikacin ausgelassen wurde, sollte die nächste Dosis am nächsten Tag angewendet werden. Es sollte keine doppelte Dosis angewendet werden, um eine ausgelassene Dosis auszugleichen.</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Liposomales Amikacin zur Inhalation wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Da Amikacin nicht in der Leber metabolisiert wird, ist bei Vorliegen einer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Liposomales Amikacin zur Inhalation wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Bei</p>			
---	--	--	--

<p>schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>Zur Inhalation.</p> <p>Liposomales Amikacin zur Inhalation darf nur mit dem Lamira Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller)) angewendet werden. Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Es darf nicht durch eine andere Art der Anwendung oder mit einem anderen Inhalationssystem angewendet werden.</p> <p>ARIKAYCE liposomal wird ausschließlich mit einem Lamira Inhalationssystem angewendet. Wie auch bei allen anderen Arzneimitteln, die vernebelt angewendet werden, ist die Menge, die in die Lungen gelangt, von patientenspezifischen Faktoren abhängig. Während der empfohlenen In-vitro-Tests, die mit dem Atemmuster eines Erwachsenen (Atemzugvolumen von 500 ml, 15 Atemzüge pro Minute, Verhältnis Einatmung:Ausatmung von 1:1) durchgeführt wurden, betrug die mittlere aus dem Mundstück abgegebene Dosis etwa 312 mg Amikacin (etwa 53% der enthaltenen Dosis). Bei einer angenommenen Vernebelungszeit von 14 Minuten betrug die durchschnittliche Rate der Wirkstoffabgabe 22,3 mg/min. Der mediane massenbezogene aerodynamische Durchmesser (MMAD) der vernebelten Aerosol-Tropfen liegt bei etwa 4,7 µm, der D₁₀-Wert bei 2,4 µm und der D₉₀-Wert bei 9,0 µm (bestimmt mit der Next-Generation-Impactor-Methode).</p> <p>...</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Anaphylaxie und Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>Bei Patienten, die liposomales Amikacin zur Inhalation anwendeten, wurden schwere und potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie beschrieben.</p> <p>Vor Beginn einer Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation muss untersucht werden, ob es in der Vergangenheit zu Überempfindlichkeitsreaktionen</p>			
---	--	--	--

<p>gegenüber Aminoglykosiden gekommen ist. Bei Auftreten einer Anaphylaxie oder Überempfindlichkeitsreaktion ist die Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden und es sind geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten.</p> <p><u>Allergische Alveolitis</u></p> <p>In klinischen Studien wurden bei Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation Fälle von allergischer Alveolitis und Pneumonitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Bei Auftreten einer allergischen Alveolitis ist die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden und die Patienten sind angemessen medizinisch zu behandeln.</p> <p><u>Bronchospasmus</u></p> <p>In klinischen Studien wurden bei Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation Fälle von Bronchospasmus beobachtet. Bei Patienten mit einer reaktiven Atemwegserkrankung, Asthma oder Bronchospasmus in der Anamnese sollte liposomales Amikacin zur Inhalation 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 (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p><u>Exazerbation einer Grunderkrankung der Lungen</u></p> <p>In klinischen Studien wurden bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten häufiger Exazerbationen der Grunderkrankungen der Lunge (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, infektiöse Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion) beschrieben als bei Patienten, die kein liposomales Amikacin zur Inhalation erhielten. Bei Patienten mit diesen Grunderkrankungen ist bei Beginn einer Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation Vorsicht geboten. Bei Anzeichen einer Exazerbation ist zu erwägen, die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation abubrechen.</p> <p><u>Ototoxizität</u></p> <p>In klinischen Studien wurde bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten häufiger eine Ototoxizität (einschließlich Taubheit, Schwindelgefühl, Präsynkopen, Tinnitus und Vertigo)</p>			
--	--	--	--

<p>beschrieben als bei Patienten, die kein liposomales Amikacin zur Inhalation erhielten. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer Ototoxizität war ein Tinnitus.</p> <p>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.</p> <p>Wenn es während der Behandlung zu einer Ototoxizität kommt, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden.</p> <p><u>Nephrotoxizität</u></p> <p>In klinischen Studien wurde bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten eine Nephrotoxizität beschrieben. Bei allen Patienten sollte regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden, und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung werden häufige Kontrollen empfohlen.</p> <p>Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Anzeichen einer Nephrotoxizität auftreten, ist in Erwägung zu ziehen, liposomales Amikacin zur Inhalation abzusetzen.</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p><u>Neuromuskuläre Blockade</u></p> <p>In klinischen Studien wurden bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten neuromuskuläre Störungen (in Form von Muskelschwäche, peripherer Neuropathie und Gleichgewichtsstörung) beschrieben. Aminoglykoside können durch eine kurareartige Wirkung an der motorischen Endplatte Muskelschwäche verstärken. Die Anwendung von liposomalem Amikacin bei Patienten mit <i>Myasthenia gravis</i> wird nicht empfohlen. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten neuromuskulären Erkrankung sollten engmaschig überwacht werden.</p> <p><u>Gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln</u></p> <p>Die gemeinsame Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation mit anderen Aminoglykosiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die den Hörsinn, den Gleichgewichtssinn</p>			
---	--	--	--

<p>oder die Nierenfunktion beeinflussen (einschließlich Diuretika), wird nicht empfohlen.</p> <p>...</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Aminoglykoside. ATC-Code: J01GB06</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>Amikacin bindet an ein spezifisches Rezeptorprotein auf der 30S-Untereinheit von Bakterien-Ribosomen und stört einen Initiationskomplex aus mRNA (Messenger-RNA) und der 30S-Untereinheit, wodurch die Proteinsynthese gehemmt wird.</p> <p><u>Resistenz</u></p> <p>Der Resistenzmechanismus von Mykobakterien gegenüber Amikacin wurde mit Mutationen im rrs-Gen für die 16S-rRNA in Zusammenhang gebracht.</p> <p><u>Klinische Erfahrung</u></p> <p>Die Wirksamkeit von liposomalem Amikacin zur Inhalation wurde in Studie INS-212, einer randomisierten, unverblindeten Studie mit erwachsenen Patienten mit Lungeninfektion, verursacht durch dem MAC angehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien, untersucht.</p> <p>Patienten, bei denen durch eine mindestens 6-monatige Behandlung mit einer oder mehreren Kombinationstherapien vor Einschluss in die Studie keine Konversion der Sputumkultur erzielt werden konnte, wurden randomisiert der zusätzlichen Anwendung von ARIKAYCE zur vorherigen Kombinationstherapie oder einem alleinigen Fortsetzen der vorherigen Kombinationstherapie zugeteilt.</p> <p>Patienten, bei denen eine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, definiert als 3 aufeinanderfolgende negative MAC Sputumkulturen bis Monat 6 der Behandlung, setzten die Behandlung nach Erreichen der Konversion der Sputumkultur für bis zu 12 Monate fort.</p> <p>Patienten, bei denen in Monat 6 keine Konversion der Sputumkultur erzielt worden war, wurden in Monat 8 aus der Studie genommen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patienten randomisiert und behandelt (ARIKAYCE liposomal + vorherige Kombinationstherapie n = 223; nur vorherige Kombinationstherapie n = 112) (Sicherheitspopulation). Die mediane Dauer der vorherigen</p>			
---	--	--	--

<p>Kombinationstherapie betrug im Behandlungsarm mit ARIKAYCE liposomal + vorheriger Kombinationstherapie 2,6 Jahre und im Behandlungsarm mit alleiniger Fortsetzung der vorherigen Kombinationstherapie 2,4 Jahre. Die Patienten wurden nach ihrem Raucherstatus (aktuelle Raucher oder nicht) und nach dem Erhalt der Kombinationstherapie beim Screening (aktuell behandelt oder seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening nicht behandelt) stratifiziert. Der primäre Endpunkt war eine dauerhafte Konversion der Sputumkultur, definiert als Anteil der randomisierten Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung eine Konversion der Sputumkultur erzielt hatten und 3 Monate nach Behandlungsende keine positive Kultur in festem Medium bzw. nicht mehr als zwei Bouillonkulturen hatten.</p> <p>In der Gruppe mit ARIKAYCE liposomal + vorheriger Kombinationstherapie erzielten 65 (29,0%) und in der Gruppe mit alleiniger Fortsetzung der vorherigen Kombinationstherapie 10 (8,9%) Patienten nach 6-monatiger Behandlung eine Konversion der Sputumkultur ($p < 0,0001$). Bezogen auf diese zeigten in der primären Analyse 16,1% [36/224] vs. 0% [0/112] (p-Wert $< 0,0001$) 3 Monate nach Behandlungsende eine dauerhafte Konversion der Sputumkultur.</p> <p>In einer Posthoc-Analyse, bei der Patienten mit bei Studienbeginn negativen Kulturen (festes Medium oder Bouillon) ausgeschlossen waren und in der jede nach der Behandlung erhaltene positive Kultur (festes Medium oder Bouillon) als positiv gezählt wurde, zeigten in der Gruppe mit ARIKAYCE liposomal + vorheriger Kombinationstherapie 30/224 (13,4 %) und in der Gruppe mit alleiniger Fortsetzung der vorherigen Kombinationstherapie 0/112 (0 %) 3 Monate nach Behandlungsende eine dauerhafte Konversion der Sputumkultur. Die entsprechenden Werte 12 Monate nach Behandlungsende waren 25/224 (11 %) vs. 0/112 (0 %).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für liposomales Amikacin zur Inhalation eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Lungeninfektionen durch NTM gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p>...</p>			
---	--	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet ist Fachinformation von ALIS entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete wurde die Fachinformation von ALIS herangezogen. Die Orphan Designation wurde auf der Website der EMA (www.ema.europa.eu) recherchiert.

Der Beschreibung des Wirkmechanismus sind die in Abschnitt 2.4 benannten Quellen zugrunde gelegt. Relevante Publikationen wurden über orientierende Recherchen bei MEDLINE mit der

PubMed-Suchoberfläche (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) identifiziert. Fachinformationen wurden im Arzneimittelinformationssystem (AMIS) des PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>) recherchiert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE[®] liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. (2007): An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 175(4):367-416.
3. Schönfeld N, Haas W, Richter E, Bauer TT, Bös L, Castell S, et al. (2013): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie*; 67(11):605-33.
4. van Ingen J (2013): Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 34(1):103-9.
5. Weiss CH, Glassroth J (2012): Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 6(6):597-613.
6. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. (2017): Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *The European respiratory journal*; 49(4):1602109.
7. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. (2020): Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 71(4):e1-e36.
8. Park TY, Chong S, Jung J-W, Park IW, Choi BW, Lim C, et al. (2017): Natural course of the nodular bronchiectatic form of Mycobacterium Avium complex lung disease: Long-term radiologic change without treatment. *PloS one*; 12(10):e0185774.
9. Pan SW, Shu CC, Feng JY, Wang JY, Chan YJ, Yu CJ, et al. (2017): Microbiological Persistence in Patients With Mycobacterium avium Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 65(6):927-34.
10. Park HY, Jeong B-H, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh W-J (2016): Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest*; 150(6):1222-32.

11. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. (2006): Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 174(8):928-34.
12. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. (2012): Predictors of 5-year mortality in pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare complex disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 16(3):408-14.
13. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP (2008): Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax*; 63(7):627-34.
14. Nuermberger E, Grosset J (2004): Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of mycobacterial infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology; 23(4):243-55.
15. Bakker-Woudenberg IAJM, van Vianen W, van Soolingen D, Verbrugh HA, van Agtmael MA (2005): Antimycobacterial agents differ with respect to their bacteriostatic versus bactericidal activities in relation to time of exposure, mycobacterial growth phase, and their use in combination. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 49(6):2387-98.
16. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. (2017): British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*; 72(Suppl 2):ii1-ii64.
17. Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, Richter E, Welte T, Rabe KF, et al. (2018): Microbiologic Outcome of Interventions Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest*; 153(4):888-921.
18. Wu M-L, Aziz DB, Dartois V, Dick T (2018): NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. *Drug Discovery Today*; 23(8):1502-19.
19. Jarlier V, Nikaido H (1994): Mycobacterial cell wall: Structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiology Letters*; 123(1):11-8.
20. Rastogi N, Frehel C, Ryter A, Ohayon H, Lesourd M, David HL (1981): Multiple drug resistance in *Mycobacterium avium*: is the wall architecture responsible for exclusion of antimicrobial agents? *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 20(5):666-77.
21. van Ingen J, Egelund EF, Levin A, Totten SE, Boeree MJ, Mouton JW, et al. (2012): The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease Treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 186(6):559-65.
22. Esteban J, García-Coca M (2018): *Mycobacterium* Biofilms. *Frontiers in Microbiology*; 8(2651)
23. Faria S, Joao I, Jordao L (2015): General Overview on Nontuberculous Mycobacteria, Biofilms, and Human Infection. *Journal of pathogens*; 2015:809014.
24. Appelberg R (2006): Pathogenesis of *Mycobacterium avium* infection. *Immunologic Research*; 35(3):179-90.
25. Rocco JM, Irani VR (2011): *Mycobacterium avium* and modulation of the host macrophage immune mechanisms [Review article]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 15(4):447-52.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Ganbat D, Seehase S, Richter E, Vollmer E, Reiling N, Fellenberg K, et al. (2016): Mycobacteria infect different cell types in the human lung and cause species dependent cellular changes in infected cells. *BMC pulmonary medicine*; 16(1):19.
27. Kamaruzzaman NF, Kendall S, Good L (2017): Targeting the hard to reach: challenges and novel strategies in the treatment of intracellular bacterial infections. *British Journal of Pharmacology*; 174(14):2225-36.
28. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW (2012): Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resistance Updates*; 15(3):149-61.
29. Cowman S, Burns K, Benson S, Wilson R, Loebinger MR (2016): The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria. *Journal of Infection*; 72(3):324-31.
30. Barrow WW (2001): Treatment of mycobacterial infections. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*; 20(1):55-70.
31. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH (2019). Amikacin Eberth 250 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 08/2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
32. Molina-Torres CA, Tamez-Peña L, Castro-Garza J, Ocampo-Candiani J, Vera-Cabrera L (2018): Evaluation of the intracellular activity of drugs against Mycobacterium abscessus using a THP-1 macrophage model. *Journal of Microbiological Methods*; 148:29-32.
33. Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. (2018): Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) Penetrates Non-tuberculous Mycobacterial Biofilms and Enhances Amikacin Uptake Into Macrophages. *Frontiers in Microbiology*; 9(915)
34. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, Studio GT (2017): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. Elsevier Health Sciences.
35. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ (2007): Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary Mycobacterium avium infections: an observational case series. *BMC pulmonary medicine*; 7:2.
36. Jhun BW, Yang B, Moon SM, Lee H, Park HY, Jeon K, et al. (2018): Amikacin Inhalation as Salvage Therapy for Refractory Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 62(7):e00011-18.
37. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, Bhattacharyya D, Fleshner M, Brewer CC, et al. (2014): Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Annals of the American Thoracic Society*; 11(1):30-5.
38. Safdar A (2012): Aerosolized amikacin in patients with difficult-to-treat pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*; 31(8):1883-7.
39. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, et al. (2017): The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC infectious diseases*; 17(1):558.
40. Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR (2016): Pulmonary Deposition and Elimination of Liposomal Amikacin for Inhalation and Effect on Macrophage Function after Administration in Rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 60(11):6540.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. (2008): Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 61(4):859-68.
42. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP, 2nd, Micioni L, Liu K, et al. (2017): Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 195(6):814-23.
43. Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE (2014): Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. *PloS one*; 9(9):e108703.
44. Waters V, Ratjen F (2014): Inhaled liposomal amikacin. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 8(4):401-9.
45. Zylberberg C, Matosevic S (2016): Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Delivery*; 23(9):3319-29.
46. PARI Pharma GmbH (2020): Gebrauchsanweisung Lamira® Nebuliser System.
47. Li Z, Zhang Y, Wurtz W, Lee JK, Malinin VS, Durwas-Krishnan S, et al. (2008): Characterization of Nebulized Liposomal Amikacin (Arikace™) as a Function of Droplet Size. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*; 21(3):245-54.
48. Olivier KN, Maas-Moreno R, Whatley M, Cheng K, Lee J-h, Fiorentino C, et al. (2016): Airway Deposition and Retention of Liposomal Amikacin for Inhalation in Patients with Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. In: B49 NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASE AND CASE REPORTS. *Am J Respir Crit Care Med* 193:A3732.
49. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S (2015): Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*; 6(286)
50. Rubino CM, Onufrak N, Griffith DE, Bhavnani SM, Eagle G, Winthrop KL (2019): Pharmacokinetic (PK) Evaluation of Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) in Patients with Treatment-Refractory Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Disease. In: B19 ADVANCES IN THE TREATMENT OF NTM. *Am J Respir Crit Care Med* 199; A2654.
51. Byl B, Baran D, Jacobs F, Herschuelz A, Thys J-P (2001): Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 48(2):325-7.
52. Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, Bernard E, Lapalus P (1990): Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 34(4):614-21.
53. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. (2018): Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 198(12):1559-69.
54. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumbo T (2015): Amikacin Concentrations Predictive of Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 59(10):6337-43.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

55. Insmmed Incorporated (2019): INS-312 - An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Amendment 1.
56. Insmmed Incorporated (2019): INS-212 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Subjects with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Final Analysis.
57. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Antibiotic Stewardship. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html.
58. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation (EU/3/14/1259) - Amikacin sulfate for the treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141259>.
59. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2016): Anzeige des Arzneimittel-Härtefallprogramms für Arikayce - Amikacinsulfat nach § 4 Abs. 1 AMHV.
60. Insmmed Incorporated (2018): ARIKAYCE (amikacin liposome inhalation suspension). [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207356s000lbl.pdf.