

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Amikacin

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte.....	19
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität.....	20
2.3.3 Lebensqualität	29
2.3.4 Sicherheit	30
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	33
2.3.6 Weitere Aspekte	34
2.4 Statistische Methoden	35
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	38
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	40
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	40
3.2 Mortalität	46
3.3 Morbidität	48
3.4 Lebensqualität	51
3.5 Sicherheit.....	53
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	58
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Amikacin	58
4.2 Design und Methodik der Studie	58
4.3 Mortalität.....	61
4.4 Morbidität.....	62
4.5 Lebensqualität	63
4.6 Sicherheit.....	63
4.7 Weitere Aspekte	64
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	66
Referenzen	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie CONVERT	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie CONVERT	17
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CONVERT.....	19
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CONVERT	34
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der Studie CONVERT	38
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CONVERT	38
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben zur Studie CONVERT	40
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie CONVERT.....	41
Tabelle 10:	Protokollverletzungen in der Studie CONVERT	43
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie CONVERT	44
Tabelle 12:	Begleitmedikation mit Häufigkeit > 10 % in der ITT-Population der Studie CONVERT..	45
Tabelle 13:	Gesamtüberleben in der ITT-Population der Studie CONVERT	47
Tabelle 14:	Erregerfreiheit in der ITT-Population der Studie CONVERT	48
Tabelle 15:	Rückfälle bzw. Neuninfektionen in Konvertern der Studie CONVERT	49
Tabelle 16:	6-Minuten-Gehstrecke in der ITT-Population der Studie CONVERT.....	49
Tabelle 17:	Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS in der ITT-Population der Studie CONVERT	50
Tabelle 18:	Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire zu Monat 6 innerhalb der ITT-Population der Studie CONVERT	51
Tabelle 19:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT	53
Tabelle 20:	UE mit Inzidenz \geq 10 % oder 10 Personen und mind. 1 % nach MedDRA- Systemorganklasse und Preferred Term bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT	54
Tabelle 21:	SUE mit Inzidenz \geq 5 % oder 10 Personen und mind. 1 % nach MedDRA- Systemorganklasse und Preferred Term bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT	55
Tabelle 22:	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT	56
Tabelle 23:	Charakteristika des UE Husten in der Studie CONVERT.....	56
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CONVERT	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CONVERT (Quelle: Nutzendossier ALIS (ARIKAYCE® liposomal), Modul 4)	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der ITT-Population der Studie CONVERT (Quelle: Nutzendossier ALIS (ARIKAYCE® liposomal))	47

Abkürzungsverzeichnis

ALIS	Liposomales Amikacin zur Inhalation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch – Klassifikation
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
eCRF	Electronic case report form (Prüfbogen in elektronischer Form)
EMA	European Medicines Agency
EOS	End of Study (Studienende)
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FI	Fachinformation
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least-Square Means
MAC	Mycobacterium-avium-Komplex
MAR	Missing at random
MDR	Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MMRM	Mixed-model repeated Measure

MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RNA	Ribonukleinsäure
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereiches)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Der Wirkstoff Amikacin (in liposomaler Formulierung) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Amikacin (liposomal) zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Amikacin (liposomal) in seiner Sitzung am 23. Februar 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. November 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. März 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Amikacin (in liposomaler Formulierung) (ARIKAYCE®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- 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.

Folgende Hinweise zur Behandlung sind der Fachinformation zu entnehmen:

- Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.
- ARIKAYCE® liposomal sollte zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum Mycobacterium-avium-Komplex gehörende Erreger wirksam sind.
- Die empfohlene Dosis beträgt eine Durchstechflasche (590 mg) einmal täglich, angewendet als orale Inhalation.
- Die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation (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.
- ARIKAYCE® liposomal wird ausschließlich mit einem Lamira Inhalationssystem angewendet.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
INS-212/ CONVERT ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
INS-312	Ja	Nein, ergänzende Darstellung im Dossier	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Offene Extensionsstudie der Studie CONVERT (Patientinnen und Patienten, die in der Studie CONVERT zu Monat 6 keine Konversion erreichten oder die bis zum 6. Monat einen Rückfall oder ein Rezidiv erlitten, konnten innerhalb der einarmigen Studie mit ALIS behandelt werden.) • Bei ALIS-erfahrenen Teilnehmenden (n = 73) erfolgte die Therapie nicht FI-konform (Patientinnen und Patienten, die bis Monat 6 bereits mit ALIS therapiert wurden und keine Konversion erreichten, sollten laut FI keine ALIS-Therapie mehr erhalten). • Bei ALIS-naiven Teilnehmenden (n = 90) erfolgte die Behandlung nur für insgesamt 12 Monate und nicht wie in der FI empfohlen für 12 Monate nach Sputumkonversion. • Nicht vergleichende Studie bei Vorhandensein von RCT-Daten (geringere Aussagesicherheit)
TR02-112	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde, placebokontrollierte RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen Dosierung von 590 mg ALIS über 84 Tage (= 12 Wochen) im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer NTM-Lungenerkrankung

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein- gereicht	Studie vom pU als rele- vant für Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewer- tung	Ausschlussgrund
				<ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsdauer kürzer als in der FI empfohlen • Ein relevanter Teil der Population (40 %) liegt außerhalb des AWG (Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und ohne MAC-Infektion). Für Subgruppe innerhalb des AWG (Amikacin: n = 27, Placebo: n = 27) wurden keine separaten Analysen vorgelegt.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; MAC: Mycobacterium-avium-Komplex; NTM: Nicht-tuberkulöse Mykobakterien; pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die pivotale Studie INS-212/CONVERT, im Folgenden als Studie CONVERT bezeichnet, herangezogen (Tabelle 1). In der offenen Extensionsstudie (INS-312) erfolgte die Behandlung bezüglich der Behandlungsdauer nicht FI-konform (Tabelle 1). Zudem ermöglicht die offene Extensionsstudie aufgrund des einarmigen Designs keine über die der pivotalen Studie hinausgehenden für die Nutzenbewertung relevanten Aussagen. Auch in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie TR02-112 war die Anwendungsdauer mit 12 Wochen deutlich kürzer als in der FI empfohlen (Tabelle 1). Diese kann daher ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zur Nutzenbewertung für Amikacin (liposomal) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Amikacin (liposomal) [9], inkl. für das Dossier durchgeführte Zusatzanalysen
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CONVERT (INS-212) [10]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Amikacin (liposomal) basieren auf der Zulassungsstudie CONVERT. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CONVERT

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der Studie CONVERT (INS-212) handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von ALIS als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationstherapie (MDR) im Vergleich zur antibiotischen Kombinationstherapie allein bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Mycobacterium-avium-Komplex (MAC)-Infektion ohne zystische Fibrose. Der schematische Ablauf der Studie kann Abbildung 1 entnommen werden.</p> <p>In der 10-wöchigen Screeningphase wurden eine Sputumkultur analysiert, die minimale Hemmkonzentration für Amikacin bestimmt und die zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien notwendigen Untersuchungen durchgeführt. Sollte das Ergebnis der Sputumkultur nach 8 Wochen der Screeningphase noch nicht vorliegen, konnte in Absprache mit dem Sponsor die Screeningphase auf insgesamt 14 Wochen verlängert werden.</p> <p>Nach Abschluss aller in der Screeningphase geplanten Untersuchungen und Kenntnis der Ergebnisse der Sputumkultur und unter der Voraussetzung, dass alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren, erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme ALIS als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationstherapie oder alleinige antibiotische Kombinationstherapie. Während der Behandlungsphase wurden monatlich bis zum Monat 6 Sputumproben erhoben. Anhand der Ergebnisse der Sputumkulturen bis Monat 6 wurden die Studienteilnehmenden bei der Studienvisite zu Monat 8 in Konverter bzw. Nicht-Konverter unterteilt. Als Konverter galt, wer bis zum Monat 6 mindestens 3 aufeinanderfolgende negative Sputumkulturen aufwies. Konverter führten ihre Studienbehandlung für 12 weitere Monate, beginnend ab dem Zeitpunkt der ersten von 3 aufeinanderfolgenden negativen Sputumkulturen, fort. Nach Absetzen der gesamten NTM-Behandlung (EOT) erfolgte eine einjährige Nachbeobachtungsphase mit Visiten zu Tag 28 und Monat 3, 6 und 12 nach EOT. Nicht-Konverter oder Konverter mit erneutem positivem Erregernachweis nach erfolgter Konversion bis Monat 6 verließen die Studie zu Monat 8 und konnten in die offene einarmige Extensionsstudie INS-312 wechseln. Ein positiver Erregernachweis wurde definiert als mindestens 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-positive flüssige Sputumkulturen (Agar-negativ) oder mindestens eine MAC-positive feste Sputumkultur (Agar-positiv) nach Erreichen der Sputumkonversion. Alle Konverter, die nach der Kulturkonversion nur für 1 oder 2 aufeinanderfolgende Monate MAC-positive flüssige Sputumkulturen (Agar-negativ) hatten, verblieben in der Studie CONVERT und wurden entsprechend des zugeteilten Behandlungsarms weitertherapiert. Die Ergebnisse der Sputumkulturen bis Monat 6 waren verblindet und wurden dem Studienzentrum erst mit Verfügbarkeit der Ergebnisse zu Monat 6 mitgeteilt.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die Studie vor der Monat-12-Visite vorzeitig verließen (außer diejenigen, die in die Studie INS-312 wechselten), hatten eine EOT-Visite, telefonischen Kontakt 28 Tage nach EOT (Safety-Follow-Up), zu Monat 12 (ab Baseline, Safety-Follow-Up) und 12 Monate nach der EOT-Visite (Safety-Follow-Up und Vitalstatus). Patientinnen und Patienten, die die Studie mit oder nach der Monat-12-Visite vorzeitig verließen, hatten eine EOT-Visite und telefonischen Kontakt 28 Tage und 12 Monate nach EOT zu Nachuntersuchungen der Sicherheit (Safety-Follow-Up).</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 Jahre oder älter (20 Jahre oder älter in Japan) • Positiv für eine MAC-Kultur (Kriterien siehe unten) nach einer Behandlung mit einem MDR (aus mindestens 2 Antibiotika) für eine Mindestdauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten, die entweder noch andauerte oder nicht mehr als 12 Monate vor dem Screening gestoppt worden war. Als erlaubte Ausnahmen von

Charakteris- tikum	Beschreibung
	<p>der Behandlung mit einem MDR für 6 aufeinanderfolgende Monate galt, wenn aufgrund von Sicherheits-/Verträglichkeitsproblemen die Behandlungen mit niedrigeren Dosen oder Häufigkeiten als in den Leitlinien empfohlenen erfolgte und/oder kurze Unterbrechungen der Therapie auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiziert mit einer pulmonalen MAC-Infektion mit Nachweis einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung, wie z. B. noduläre Bronchiektasen und/oder fibrokavitäre Erkrankung durch Thorax-Röntgen oder -CT. Ein hochauflösender CT-Scan wurde, sofern verfügbar, bevorzugt. • Pulmonale MAC-Lungeninfektion, dokumentiert durch mindestens 2 positive Kulturen (MAC-Erreger oder gemischte Infektion mit MAC als dominante Erreger), davon mindestens 1 positive Kultur innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening und 1 positive Kultur beim Screening (im Abstand von mindestens 1 Monat). Die Kulturen wurden aus Sputum oder durch Bronchoskopie gewonnen. • Bereitschaft, die Behandlung mit einem MDR während des gesamten Studienverlaufs aufrechtzuerhalten • In der Lage, etwa 3 ml Sputum zu produzieren, oder bereit zu einer Sputuminduktion von etwa 3 ml Sputum für die Mykobakteriologie <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose • Patientinnen und Patienten, mit einer gegen Amikacin resistenten pulmonalen MAC-Infektion (minimale Hemmkonzentration, MHK > 64 µg/ml) • Patientinnen und Patienten, die nicht in der Lage waren, den 6-Minuten-Gehtest durchzuführen • Aktive Lungenmalignität (primär oder metastatisch) oder jede andere Malignität, die eine Chemotherapie oder eine Strahlentherapie innerhalb von 1 Jahr vor dem Screening oder voraussichtlich während der Studienzeit erforderte • Aktive allergische bronchopulmonale Mykose oder jede andere Erkrankung mit einer erforderlichen chronischen systemischen Kortikosteroid-Gabe in einer Dosis äquivalent zu > 10 mg Prednison pro Tag innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening • Aktive Lungentuberkulose, die zum Zeitpunkt des Screenings behandelt werden musste • Vorgeschichte einer Lungentransplantation • Beginn einer chronischen Therapie (z. B. hochdosiertes Ibuprofen, inhalierte entzündungshemmende Mittel einschließlich Steroiden, niedrig dosierte Erhaltungstherapie mit Steroiden, rekombinante menschliche Desoxyribonuklease [rhDNase]) innerhalb von 28 Tagen vor Baseline (Tag 1) • Frühere Exposition gegenüber ALIS (einschließlich im Rahmen klinischer Studien) • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden • Anwendung von inhalierten oder systemischen Aminoglykosiden mit Aktivität gegen MAC-Erreger (z. B. Amikacin, Kanamycin oder Streptomycin) innerhalb von 28 Tagen vor Baseline (Tag 1) • Erworbene und primäre Immunschwächesyndrome (z. B. HIV-positive Personen unabhängig von CD4-Zahlen) • Signifikanter Hörverlust (durch Prüfpersonal festgestellt), vestibuläre Dysfunktion, neuromuskuläre Schwäche oder eine Diagnose der Myasthenia-gravis-Erkrankung, bei der das potentielle Risiko der Aminoglykosid-Toxizität den potentiellen Nutzen überwiegt • Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) beim Screening ≥ 3-fach höher als der obere Normalwert (ULN) oder Gesamtbilirubin ≥ 2-fach höher als ULN

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl $\leq 500/\mu\text{l}$ beim Screening • Serumkreatinin > 2-fach höher als ULN beim Screening • Patientinnen und Patienten, bei denen nach Ansicht des Prüfpersonals nicht zu erwarten war, dass sie die Gesamtdauer der Studie überleben • Patientinnen und Patienten mit disseminierter MAC-Infektion 				
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<table border="1" data-bbox="564 542 1246 636"> <thead> <tr> <th data-bbox="564 542 906 591">ALIS + MDR</th> <th data-bbox="906 542 1246 591">MDR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="564 591 906 636">N = 224</td> <td data-bbox="906 591 1246 636">N = 112</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="411 645 1315 707">Insgesamt 492 Personen wurden innerhalb der Studie gescreent, 336 Personen wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert.</p>	ALIS + MDR	MDR	N = 224	N = 112
ALIS + MDR	MDR				
N = 224	N = 112				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p data-bbox="411 725 1394 846">Die Studie wurde weltweit an insgesamt 127 Studienzentren in 18 Ländern (Deutschland, Österreich, Frankreich, Niederlande, Italien, Spanien, Schweden, Polen, Israel, Großbritannien, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Japan, Thailand, Taiwan, Südkorea) durchgeführt.</p> <p data-bbox="411 855 1347 913">Die Studie ist abgeschlossen und es liegt der finale Studienbericht vom 9. Oktober 2019 vor. Dieser wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Patientin bzw. erster Patient, erste Visite: 05. März 2015 • Letzte Patientin bzw. letzter Patient, erste Visite: k. A. • Letzte Patientin bzw. letzter Patient, letzte Visite: 03. April 2019 <p data-bbox="411 1025 1378 1115">Im Laufe der Studie wurde ein Datenschnitt am 25.10.2018 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt hatte die letzte Person die Behandlung mit ALIS vor mindestens 3 Monaten beendet.</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p data-bbox="411 1137 1299 1196">Folgende Endpunkte wurden im Studienprotokoll definiert. Soweit nicht anders spezifiziert, erfolgt ein Vergleich von ALIS + MDR gegenüber MDR.</p> <p data-bbox="411 1214 644 1240">Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Personen mit Erreichen der kulturellen Sputumkonversion (= 3 aufeinanderfolgende monatlich erhobene MAC-negative Sputumkulturen) bis Monat 6 der Behandlung¹⁾ <p data-bbox="411 1352 852 1379">Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke²⁾ von Baseline bis Monat 6 • Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke²⁾ von Baseline bis EOT • Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung (EOT)³⁾ • Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 • Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit zum EOT • Änderung im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) von Baseline bis Monat 6 <p data-bbox="411 1662 692 1688">Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 für Konverter und Nicht-Konverter innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen und für die gesamte Studienpopulation • Änderung des Body-Mass-Index (BMI) von Baseline bis Monat 6 • Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 8 bzw. 3 Monate nach EOT • Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung (EOT) 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den Skalen des SGRQ – Teil 2 (Aktivitäten des täglichen Lebens) von Baseline bis Monat 6 • Änderungen im EQ-5D-3L von Baseline zu EOT • Anzahl an Patientinnen und Patienten, die einen neuen MAC-Erregerstamm bis Studienende (End of Study, EOS) entwickeln • Radiologische Änderungen im CT-Scan in einem Subset der Studienteilnehmenden zu EOT • Gesamtmortalität bis EOS <p>Da die EMA den im Protokoll definierten primären Endpunkt nicht akzeptierte, wurde für die EU ein extra SAP mit abgeänderter Endpunkt-Auswahl spezifiziert. Dabei wurde vor allem die Reihenfolge der Endpunkte geändert. Primärer Endpunkt im SAP für Europa war das „Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung“. Dieser war im Protokoll als sekundärer Endpunkt definiert. Folgende Endpunkte wurden im SAP für Europa zusätzlich zu den bereits im Protokoll präspezifizierten definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung in patientenberichteten Symptomen der NTM und Änderung in Lebensqualitätsscores des SGRQ von Baseline zu Monat 6
Subgruppenanalysen	<p>Im Studienprotokoll wurden keine Subgruppen a priori definiert. Im SAP werden Subgruppenanalysen für den Endpunkt dauerhafte Erregerfreiheit nach Region geplant.</p> <p>Für das Dossier wurden post hoc Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Region (Nordamerika, Europa, Asien exkl. Japan, Japan, Ozeanien) durchgeführt.</p>

¹⁾ Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt laut SAP EU

²⁾ Vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest wurden Gesamt-Fatigue und Dyspnoe mittels Borg-Skala erhoben.

³⁾ Primärer Wirksamkeitsendpunkt laut SAP EU

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; CD4: Cluster of differentiation; CT: Computertomographie, EOS: End of Study; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; k. A.: keine Angabe; MAC: Mycobacterium-avium-Komplex; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie), NTM: Nicht-tuberkulöse Mykobakterien; SAP: Statistischer Analyseplan; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; ULN: Obere Grenze des Normalbereiches

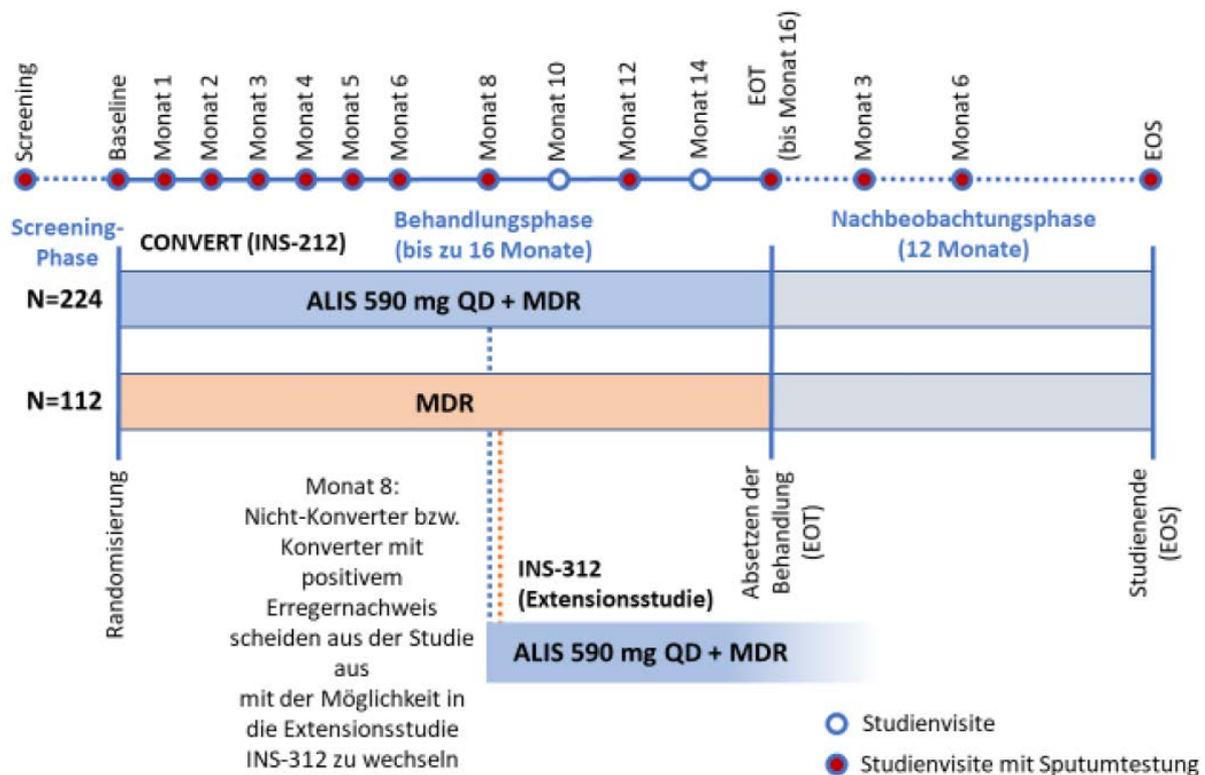


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CONVERT (Quelle: Nutzendossier ALIS (ARIKAYCE® liposomal), Modul 4 [8])

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; EOS: End of Study (Studienende); EOT: End of Treatment (Behandlungsende); MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie), QD: einmal täglich

Das Studienprotokoll wurde dreimal geändert. Die erste Änderung erfolgte am 16. Januar 2015 und damit vor der ersten Visite des ersten Patienten / der ersten Patientin. Alle weiteren Änderungen erfolgten während der Studienphase. Es liegen keine Angaben vor, wie viele Personen unter welcher Protokollversion eingeschlossen und behandelt wurden. Folgende wesentliche Änderungen wurden vorgenommen:

Protokoll-Amendment 1 (vom 16. Januar 2015)

- Zusätzliche Erhebung des 6-Minuten-Gehtests zur Monat-4-Visite
- Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung wurden eindeutig definiert.
- Änderungen in Bezug auf Erhebung von Laborparametern und Biomarkern
- Für eine bessere Charakterisierung von UE im Zusammenhang mit Husten (event of special interest) sollten hierfür zusätzliche detailliertere Daten erhoben werden.

Protokoll-Amendment 2 (vom 11. Juni 2015)

- Der Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit dauerhafter Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung in der ALIS+MDR-Gruppe im Vergleich zur MDR-Gruppe“ wurde nach Empfehlungen der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) von Platz 4 auf Platz 2 vorgezogen.
- Aufnahme und Ummummerierung explorativer Endpunkte

- Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Konvertern und Nicht-Konvertern
- Änderung des BMI als Surrogat für das klinische Ergebnis
- Dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung.
- Das Screening-Zeitfenster wurde von 6 auf 10 Wochen verlängert, um die zur Überprüfung eines Ausschlusskriteriums notwendige RNA-Sequenzierung durchführen zu können.
- Zusätzliche Nachbeobachtung der Sicherheit zum Zeitpunkt 28 Tage nach EOT für Personen, die zu oder nach Monat 12 die Studie verlassen haben; Kontakt erfolgt per Telefon
- Erweiterung des Einschlusskriteriums bezüglich zugrunde liegender Lungenerkrankung auf Lungenerkrankung im Allgemeinen, um nicht zu restriktiv zu sein
- Aufnahme von Ausschlusskriterien für
 - Personen, die bei der Screening-Visite auf die kontinuierliche Gabe von Sauerstoff angewiesen sind, um mit dem Abschnitt des Studienprotokolls über untersagte Medikationen konform zu sein
 - Diagnose von Myasthenia gravis
 - Patientinnen und Patienten mit disseminierter MAC-Infektion nach Empfehlungen der MHRA.
- Änderung von Ausschlusskriterien:
 - Ausschluss von Personen mit bestimmter MAC-Mutation ersetzt durch Kriterium, dass MHK > 64 sein soll
 - Patientinnen und Patienten mit HIV werden ausgeschlossen unabhängig von CD4-Zahl.
- Aufnahme von Sensitivitäts- und Zusatzanalysen zum Endpunkt Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline zu Monat 6 nach Empfehlungen der FDA
- Aufnahme der Empfehlung der FDA, dass das Studienpersonal, welches den 6-Minuten-Gehtest durchführt, gegenüber der zugewiesenen Behandlung der Patientinnen und Patienten verblindet sein sollte
- Laborparameter, die Ausschlusskriterien betreffen, durften nach Ermessen des Prüfpersonals während der Screening-Periode reevaluiert werden
- Definition der ITT- und PP-Populationen, Streichung der „evaluable patient population“.

Protokoll-Amendment 3 (vom 22. Februar 2016)

- Aufnahme des zusätzlichen Zeitpunkts EOT des explorativen Endpunkts Änderung zu Baseline in den Skalen des EQ-5D-3L-Fragebogens aus Konsistenzgründen
- Änderung der Einschlusskriterien:
 - Ergänzung von erlaubten Ausnahmen von der Behandlung mit einem MDR für 6 aufeinanderfolgende Monate
 - Alter von Patientinnen und Patienten aus Japan für den Einschluss in die Studie wurde von 18 auf 20 Jahre hochgesetzt.
- Änderung der Ausschlusskriterien:
 - Patientinnen und Patienten mit MAC-Erregern mit einer Amikacin-MHK > 64 µg/ml sind ausgeschlossen, mit einer Amikacin-MHK = 64 µg/ml können sie eingeschlossen werden
 - Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe als Ausschlusskriterium wurde überarbeitet, um Patientinnen/Patienten, die nach Ansicht des Prüfpersonals morbiditätsbedingt die Dauer

der Studie wahrscheinlich nicht überleben würden, auszuschließen, Patientinnen und Patienten mit Sauerstoffgabe konnten dann eingeschlossen werden.

- Gründe für das Ausscheiden aus der Studie wurden angepasst:
 - Definition der Noncompliance durch Patientinnen und Patienten
 - Die Entscheidung für das Ausscheiden aus der Studie aufgrund von UE oder Noncompliance soll nach Ermessen des Prüfpersonals erfolgen. Kurze Unterbrechungen in der Behandlung mit ALIS sind bei Auftreten von respiratorischen UE erlaubt.
 - Aufnahme des Gebrauchs der Notfall-Medikation als Ausscheidungsgrund
- Spezifikation der Analysen für den primären Endpunkt und andere wichtige Endpunkte auf Basis der Monat-6-Daten entsprechend der Vereinbarungen mit der FDA
- Analysemethoden für die primäre Analyse und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke von Baseline bis Monat 6 wurden auf Anraten der FDA getauscht
- Aufnahme von Definitionen für Konverter, Nicht-Konverter und positiven Erregernachweis nach Konversion (Rückfälle bzw. Neuinfektionen)
- Aufnahme der Bedingung, dass kulturelle Sputumkonversion durch zentrale mikrobiologische Laboratorien untersucht werden soll, um Verzerrungen in der Patientenbehandlung durch Sputum-Untersuchungen in studienzentrumsnahen Laboratorien zu vermeiden
- Aufnahme der Bedingung für die Teilnahme an der Nachbeobachtungsphase nur für Personen, die die erforderlichen 12 Monate Behandlung nach Einsetzen der Sputumkonversion abgeschlossen haben
- Studienvisiten zu Monat 1, 2 und 5 konnten bei bestimmten Personen zu Hause durchgeführt werden (physische Untersuchung und Vitalwerte sollten zu diesen Visiten nicht mehr erhoben werden).
- Ausnahme von der Erhebung der Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen für die Studienvisiten zu Monat 10, 14 und in der Nachbeobachtungsphase

Die initiale Version des SAP wurde am 31. Juli 2015 angefertigt. Die finale Version des SAP ist vom 24. Oktober 2016 und berücksichtigt die zuvor beschriebenen Änderungen im Protokoll.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie CONVERT

Intervention ALIS + MDR	Kontrolle MDR
<p>Amikacinsulfat wurde in Liposomen verkapselt, die aus Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Cholesterin (Lipidverhältnis 2:1 (Gewicht zu Gewicht)) bestanden, und als Suspension in einer Sollkonzentration 70 mg Amikacin/mL in 10 mL Wasser zur Injektion formuliert. Das Gesamtverhältnis von Lipiden zu Medikamenten beträgt 0,57 bis 0,77 (Gewicht zu Gewicht).</p> <p>Die Verabreichung erfolgt als Aerosol durch Vernebelung und Inhalation mit einem eFlow-Vernebler (PARI) über ungefähr 14 Minuten. Die Verabreichung erfolgt einmal täglich durch den Studienteilnehmenden selbst bis auf die Tage, an</p>	<p>Die Kontrollgruppe erhielt neben der antibiotischen Kombinationstherapie (MDR) als Sockeltherapie (Details siehe erlaubte Begleitmedikation) keine Intervention.</p>

Intervention ALIS + MDR	Kontrolle MDR
<p>denen eine Studienvisite mit Entnahme einer Sputumprobe erfolgt. An diesen Tagen erfolgt die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum nach Entnahme der Sputumprobe. Die Dosis betrug 590 mg Amikacin täglich und sollte zur selben Zeit täglich erfolgen. Kurze Dosisunterbrechungen waren bei lokalen respiratorischen Ereignissen wie z. B. Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Husten, die die Patientin / den Patienten belasteten, möglich. Nach Abklingen der Symptome sollte die Behandlung fortgesetzt werden, da diese lokalen respiratorischen Ereignisse mit zunehmender Behandlung abnehmen sollten. Weitere Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.</p> <p>Neben der Behandlung mit ALIS erhielten die Teilnehmenden der Interventionsgruppe eine antibiotische Kombinationstherapie (MDR) als Sockeltherapie (Details siehe erlaubte Begleitmedikation).</p>	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalierbare Antibiotika und jegliche Aminoglykoside mit Aktivität gegen MAC-Erreger 28 Tage vor Behandlungsbeginn (Tag 1) und während der Studiendauer außer wenn klinisch indiziert durch das ärztliche Prüfpersonal: Bei Bedarf von inhalierbaren Antibiotika wegen einer akuten pulmonaren Exazerbation durch Gram-negative Bakterien soll die Gabe von ALIS so lange unterbrochen werden, bis das akute Ereignis abgeklungen ist und das Antibiotikum abgesetzt wird. Die Studienvisiten sollen wie geplant fortgesetzt werden. Inhalierbare Antibiotika wie Tobramycin ohne Aktivität gegen MAC-Erreger waren erlaubt. • Amikacin IV (oder vernebelte IV-Amikacinlösung) und andere Aminoglykoside mit Aktivität gegen MAC, wie Streptomycin oder Kanamycin, galten als Notfallmedikation. Nach Rücksprache des ärztlichen Prüfpersonals mit dem medizinischen Monitor wurde bei Bedarf für diese Medikamente die Behandlung mit ALIS oder die Studienteilnahme abgebrochen. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konstante antibiotische Kombinationstherapie (MDR) aus mindestens 2 Antibiotika basierend auf der 2007-ATS/IDSA-Leitlinie oder einer entsprechenden lokalen Leitlinie: Anpassung des Regimes sollten nur aufgrund von Sicherheitsbedenken erfolgen oder wenn eine Notfallmedikation erforderlich war. Das MDR wurde zum EOT beendet. Während der Sicherheitsnachbeobachtungsphase war kein MDR erlaubt. • Behandlung mit oralen oder IV-Antibiotika (andere als das MDR) wegen akuter pulmonarer Exazerbationen im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals (Dokumentation des Behandlungsgrundes im eCRF) • Intramuskuläre Antibiotika ohne Aktivität gegen MAC-Erreger (Dokumentation im eCRF) • Chronische antiinflammatorische Therapie (z. B. hoch dosiertes Ibuprofen, Prednison ≤ 10 mg/Tag oder äquivalent, wenn konstante Therapie für mindestens 28 Tage vor Behandlungsbeginn (Dosisanpassungen waren nur aus Gründen der Sicherheit oder bei Bedarf für eine medizinische Behandlung möglich) • Therapie mit Bronchodilatator (Gabe vor Behandlung mit Studienmedikation) 	

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ATS: American Thoracic Society; eCRF: Prüfbogen in elektronischer Form; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); IDSA: Infectious Diseases Society of America; MAC: Mycobacterium-avium-Komplex; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CONVERT

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität	Mortalität	Ja	Ja
Erregerfreiheit	Morbidität	Ja	Ergänzend
Rückfälle bzw. Neuinfektionen		Ja	Ergänzend
6-Minuten-Gehstrecke		Ja	Ja
Body-Mass-Index		Ja	Nein
EQ-5D-3L VAS		Ja	Ja
Hospitalisierungen		Ergänzend	Ja
St. George's Respiratory Questionnaire		Lebensqualität	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

Abkürzungen: EQ-5D-3L: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Auswertung der Gesamtmortalität wird als explorativer Endpunkt definiert. Dies erfolgt in der Operationalisierung als Gesamtmortalität 12 Monate nach Beendigung der Behandlung (EOT) zum Ende der Studie (EOS). Eine Zensurierung erfolgt zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zur EOS-Visite oder davor. Im SAP werden keine Angaben gemacht, wie mit Personen umgegangen wird, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 übergehen. Im Modul 4 des Dossiers wird angegeben, dass Personen, die zu Monat 8 in die Extensionsstudie INS-312 wechselten, ebenfalls zensiert wurden.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Vitalstatus sollte 12 Monate nach der EOT-Visite telefonisch oder innerhalb der EOS-Visite erfragt werden.
- Auswertung:
Für die Gesamtmortalität wurden 2 Analysen (konventionell und Rank-Preserving-Structural-

Failure-Time-(RPSFT)-Modell) innerhalb der ITT-Population durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist dementsprechend patientenrelevant.

Validität:

Gemäß Studienprotokoll erfolgt zu Monat 8 eine Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Erregerfreiheit und 80 % der Kontrollgruppe und 33 % der Interventionsgruppe beenden die Studie CONVERT und gehen in die offene Extensionsstudie INS-312 über. Die Erhebung des Endpunktes erfolgt nach Monat 8 nicht mehr für alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Studienteilnehmende, die in die Studie INS-312 übergehen, werden in der Auswertung mittels Cox-Regression und Kaplan-Meier-Methodik zensiert. Diese Zensierungen sind als informative Zensierungen zu betrachten, was die Validität des Endpunktes einschränkt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Verteilung der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten, die in der Studie verbleiben, gleich der Verteilung der Überlebenszeit der Personen ist, die in die Extensionsstudie wechseln. Valide Aussagen zum Gesamtüberleben sind daher nur bis Monat 8 möglich. Im RPSFT-Modell erfolgt keine Zensierung der Teilnehmenden der Extensionsstudie, sondern es werden die in der Extensionsstudie beobachteten Überlebenszeiten berücksichtigt und unter der Annahme gewichtet, dass Patientinnen und Patienten ihre Behandlung in der Studie INS-312 entsprechend der Randomisierung fortgeführt hätten. Dem RPSFT-Modell liegt die Annahme des „Common Treatment Effects“ zugrunde, der sich anhand empirischer Daten nicht nachweisen lässt und der grundsätzlich infrage gestellt werden kann [12]. Der pU führt keine Begründung an, warum in der vorliegenden Situation von „Common Treatments Effects“ auszugehen ist. Zudem ist unklar, ob die Stratifizierungsfaktoren im RPSFT-Modell berücksichtigt wurden.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben erfolgt daher rein deskriptiv.

2.3.2 Morbidität

Erregerfreiheit

Der Endpunkt Erregerfreiheit wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Endpunkt basiert auf dem Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum der Patientinnen und Patienten. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurden mindestens 2, bevorzugt 3 Sputumproben

gewonnen. Um auszuschließen, dass die Ergebnisse der Sputumtestung durch residuales Amikacin beeinflusst werden, sollten die Patientinnen und Patienten ab 2 Tage vor jeder geplanten Visite auf die Inhalation von ALIS verzichten. Mit Ausnahme der Sputumproben zum Zeitpunkt des Screenings wurden Sputumproben an 1–2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Visite durch die Patientin bzw. den Patienten gewonnen. Die letzte der Sputumproben wurde im Studienzentrum vor Inhalation von ALIS gewonnen. Bei Personen, die nicht in der Lage waren, spontan Sputum zu produzieren, konnte versucht werden, die Sputumproduktion im Studienzentrum zu induzieren, sofern die Sicherheit der Patientinnen und Patienten gewährleistet war. Patientinnen und Patienten, die trotz angemessener Anstrengungen kein Sputum produzieren konnten und bereits die Definition eines Konverters erfüllten, wurden als negativ gewertet. Sofern keine Sputumprobe für die kulturelle Anzucht vorlag, galt eine Sputumkultur zur entsprechenden Visite als fehlend.

Sputumproben (ungefähr 3 ml) wurden in sterilen, auslaufsicheren, wachsfreien Einweg-Plastikbehältern gesammelt und bis zum Versand an das zentrale Testlabor gekühlt, nicht gefroren. Der Versand sollte innerhalb von 2 Tagen nach Probenentnahme stattfinden, um ein Überwuchern durch Kontamination mit der normalen Flora zu vermeiden. Es sollten keine Fixative oder Konservierungsstoffe verwendet werden. Detaillierte Anweisungen zu Entnahme, Bearbeitung und Versand der Proben sollten den Studienzentren in Laborhandbüchern bereitgestellt werden.

Die Anzucht der Sputumkulturen erfolgte auf festen Medien (Agar) und zusätzlich in Flüssigkultur. Sofern die Ergebnisse auf Agar MAC-negativ waren, wurden die Flüssigkulturen 6 Wochen lang inkubiert, bevor sie als MAC-negativ gemeldet wurden.

Die Ergebnisse der Sputumkulturen bis Monat 6 waren verblindet und wurden dem Studienzentrum erst mit Verfügbarkeit der Ergebnisse zu Monat 6 mitgeteilt.

Der (primäre) Endpunkt war definiert als Anteil an Personen, die eine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten. Die Sputumkonversion galt bei mindestens 3 aufeinanderfolgenden negativen Sputumkulturen bis zum Monat 6 als erreicht. Personen mit Sputumkonversion bis Monat 6 wurden als Konverter definiert. Alle anderen Personen wurden als Nicht-Konverter gewertet. Da die EMA den im Protokoll definierten primären Endpunkt nicht akzeptierte, wurde für die EU ein extra SAP mit abgeänderter Endpunktauswahl spezifiziert. Primärer Endpunkt im SAP für Europa war das Erreichen einer dauerhaften Erregerfreiheit 3 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung. Im Dossier werden weiterhin Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion und dauerhafte Erregerfreiheit 12 Monate nach Absetzen der gesamten Behandlung dargestellt. Für alle Zeitpunkte nach Monat 6 wurden zu Monat 6 definierte Nicht-Konverter weiterhin als nicht erregerfrei gewertet. Konverter galten dann weiterhin als erregerfrei, wenn sie bis zum Analysezeitpunkt nicht mehr als 2 aufeinanderfolgende positive Flüssigkulturen und keine Agar-positive Festkultur hatten. Konverter mit fehlendem Kulturergebnis wurden nicht als Kultur-negativ gewertet, es sei denn, es konnte trotz Bemühungen keine Sputumprobe erhalten werden. Konverter mit einem Rezidiv oder einer Neuinfektion, die eine Notfallmedikation benötigten oder vor dem Erhebungszeitpunkt verstarben, wurden nicht als erregerfrei gewertet.

Daneben wurde post hoc die Rate der kulturellen Sputumkonversion bei Studienteilnehmenden mit einer Makrolid-resistenten pulmonalen MAC-Infektion analysiert.

- Erhebungszeitpunkte:
Sputumproben wurden beim Screening und zu den Visiten zu Baseline, monatlich zu Monat 1 bis einschließlich Monat 6 sowie zu Monat 8, 12 und EOT (potentiell bis Monat 16) der Behandlungsphase sowie in der Nachbeobachtungsphase zu den Visiten an Tag 28, zu Monat 3, 6 und 12 erhoben.

- **Auswertung:**
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.
- **Umgang mit fehlenden Werten:**
Eine Sputumkultur galt zu einer bestimmten Visite als fehlend, wenn keine Sputumprobe für die kulturelle Anzucht vorlag, außer bei Personen, die nicht in der Lage waren, auch nach der Sputuminduktion Sputum zu produzieren. Visiten mit fehlenden Sputumkulturen im Zeitraum bis zum Erreichen der kulturellen Sputumkonversion wurden immer als MAC-positiv gewertet. Nach dem Erreichen der kulturellen Sputumkonversion wurden Visiten mit fehlenden Ergebnissen ebenfalls als MAC-positiv gewertet, mit Ausnahme von Personen, die nach der Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu produzieren. Bei Tod oder fehlender Visite wurde eine Visite ebenfalls als MAC-positiv gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Pro Erhebungszeitpunkt und Person wurden möglichst 2–3 Sputumproben gesammelt. Es ist unklar, ob diese einzeln voneinander oder gepoolt analysiert wurden.

Patientenrelevanz:

Die Analyse des Erregerstatus basiert auf mikrobiologischen Untersuchungen des Sputums zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Studienverlaufes und ist als solche als Laborparameter zu betrachten. Der Endpunkt stellt damit einen Surrogatparameter dar, der nicht per se patientenrelevant ist. Studien zur Validierung als Surrogatparameter wurden nicht vorgelegt. Im Fall einer Sputumkonversion zum Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung wird die Therapie für weitere 12 Monate ab dem Zeitpunkt der ersten negativen Sputumkultur fortgeführt. Bleibt die Erregerfreiheit nach 12-monatiger Fortführung der Therapie erhalten, wird die gesamte antibiotische Therapie der MAC-Infektion beendet. Der Erregerstatus wird somit als Parameter zur Therapiesteuerung herangezogen. Erregerfreiheit ist eine notwendige Voraussetzung für eine Heilung der persistierenden pulmonalen MAC-Infektion. Allerdings ist in der vorliegenden Operationalisierung unklar, ob der dauerhafte negative Erregerstatus zwangsläufig mit einem Abklingen der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht. Die Patientenrelevanz des Endpunktes Erregerfreiheit ist daher insgesamt unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Zur Entnahme, Bearbeitung und zum Versand der Proben sollten den Studienzentren detaillierte Anweisungen in Laborhandbüchern bereitgestellt werden, sodass insgesamt davon auszugehen ist, dass die Erhebung des Endpunktes basierend auf in den Studienzentren gewonnenen Proben standardisiert und valide erfolgte. Für die von den Patientinnen und Patienten zu Hause gewonnenen Sputumproben ist die Validität abhängig davon, inwieweit die Anweisungen zu Probengewinnung und Lagerung korrekt umgesetzt wurden.

Nach Monat 6 galten Konverter auch dann als erregerfrei, wenn sie 2 aufeinanderfolgende positive Flüssigkulturen aufwiesen. Erst im Fall einer dritten positiven Flüssigkultur oder einer positiven

Festkultur wurde der Status als nicht erregerfrei gewertet. Hier ist unklar, inwieweit dies der klinischen Praxis in Deutschland entspricht. Die EMA wertet dies im EPAR als nicht angemessen und zieht zusätzlich zur Bewertung eine serielle Darstellung der Erregerfreiheit zu allen Studienvisiten heran. Es seien alle positiven Proben zum jeweiligen Analysezeitpunkt als positiv zu werten, insbesondere zum Zeitpunkt 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion und zu allen Zeitpunkten der Nachbeobachtungsphase [2]. Dies entspricht einer der Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 2.4).

Rückfälle bzw. Neuinfektionen nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion

Der Endpunkt Rückfälle bzw. Neuinfektionen wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Population der Konverter wurde die Anzahl an Personen mit Rückfällen und Neuinfektionen gezählt. Als erneuter positiver Erregernachweis galten mindestens 3 an aufeinanderfolgenden Monaten erhobene MAC-positive Flüssigkulturen oder 1 MAC-positive Festkultur bis zum und einschließlich des Analysezeitpunkts. Durch Genotypisierung aller MAC-Isolate (Sequenzierung der 16S-rRNA-Untereinheit) aus positiven Erregernachweisen nach Sputumkonversion in der Studie CONVERT erfolgte eine Abgrenzung von Rückfällen (gleicher Genotyp) und Neuinfektionen (neuer MAC-Genotyp oder -Spezies).

- Erhebungszeitpunkte:
Sputumproben wurden beim Screening und zu den Visiten zu Baseline, monatlich zu Monat 1 bis einschließlich Monat 6 sowie zu Monat 8, 12 und EOT (potentiell bis Monat 16) der Behandlungsphase sowie in der Nachbeobachtungsphase zu den Visiten an Tag 28, zu Monat 3, 6 und 12 erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population der Konverter und rein deskriptiv.
- Umgang mit fehlenden Werten:
Es wird davon ausgegangen, dass fehlende Werte nicht als Rückfall bzw. Neuinfektion gewertet wurden. Detaillierte Angaben liegen nicht vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Für den Nachweis eines Rezidivs waren mindestens 3 an aufeinanderfolgenden Monaten erhobene MAC-positive Flüssigkulturen oder 1 MAC-positive Festkultur notwendig. Allerdings erfolgte ab Monat 6 die Erhebung der Sputumproben nicht mehr monatlich, sondern in Abständen von 2–4 Monaten. Es ist unklar, wie nach Monat 6 mit positivem Erregernachweis auf Basis von Flüssigkulturen umgegangen wurde. Weiterhin ist der Umgang mit fehlenden Werten unklar.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Feststellung eines Rückfalls bzw. einer Neuinfektion basiert auf mikrobiologischen Untersuchungen des Sputums zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb des Studienverlaufes und ist als solcher als Laborparameter zu betrachten. Er stellt damit einen Surrogatparameter dar, der nicht per se patientenrelevant ist. Studien zur Validierung als Surrogatparameter wurden nicht vorgelegt. Die Feststellung eines Rückfalls bzw. einer Neuinfektion geht mit einer Veränderung bzw. Neuintitrierung einer antibiotischen Therapie einher und besitzt damit eine Relevanz für die Therapiesteuerung. Die Patientenrelevanz des Endpunktes ist insgesamt unklar.

Validität:

Pro Erhebungszeitpunkt und Person wurden möglichst 2–3 Sputumproben gesammelt. Es ist unklar, ob diese einzeln voneinander oder gepoolt analysiert wurden. Zur Entnahme, Bearbeitung und zum Versand der Proben sollten den Studienzentren detaillierte Anweisungen in Laborhandbüchern bereitgestellt werden, sodass insgesamt davon auszugehen ist, dass die Erhebung des Endpunktes basierend auf in den Studienzentren gewonnenen Proben standardisiert und valide erfolgte. Für die von den Patientinnen und Patienten zu Hause gewonnenen Sputumproben ist die Validität abhängig davon, inwieweit Anweisungen zu Probengewinnung und Lagerung korrekt umgesetzt wurden.

Die weitere Bewertung der Validität ist nur eingeschränkt möglich, da unklar ist, wie der positive Nachweis in Flüssigkulturen nach Monat 6 gehandhabt wurde (siehe Bewertung der Operationalisierung). Für das Auftreten von Rückfällen und Neuinfektionen ist der Zeitraum nach 6 Monaten der maßgebliche, da nur Konverter in die Analyse eingeschlossen wurden und der Konversionsstatus zu Monat 6 bestimmt wurde. Generell gelten ähnliche Bedenken bezüglich des Nachweises einer Neuinfektion über mehrere positive Flüssigkulturproben wie für den Endpunkt Erregerfreiheit. Da für den Endpunkt keine diesbezüglichen Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, ist die Validität eingeschränkt.

Die Betrachtung für Rückfälle und Neuinfektionen basiert auf der Population der Konverter, was zu einem Bruch der Randomisierung führt und mit einer Ungleichverteilung von Confoundern zwischen den beiden Gruppen und daraus resultierender Verzerrung einhergehen kann. Die Auswertung der Daten erfolgte rein deskriptiv, eine Adjustierung für mögliche Confounder erfolgte demzufolge nicht.

6-Minuten-Gehstrecke

Der Endpunkt 6-Minuten-Gehstrecke wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die innerhalb von 6 Minuten gelaufene Gehstrecke wird gemäß der Leitlinie der American Thoracic Society (ATS) [1] erhoben.

Der Test soll von einem Mitglied des Studienpersonals durchgeführt werden, das gegenüber der zugeteilten Behandlungsgruppe verblindet ist.

Der im Protokoll und SAP maßgebliche Zeitpunkt für die Auswertung ist die 6-Monats-Visite. Zusätzliche explorative Analysen sollten die Veränderung zu Monat 8, EOT und 3 Monate nach Behandlungsende berücksichtigen.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline, Monat 4, 6, 8 und zum Behandlungsende (EOT) sowie 3 Monate nach Behandlungsende erhoben.
- Auswertung:
Die Analyse erfolgte innerhalb der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgt auf Basis von Mittelwertdifferenzen (siehe Abschnitt 2.4). Responderanalysen wurden nicht geplant und werden nicht berichtet. Weiterhin wurden Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke innerhalb der Konverter und Nichtkonverter des Interventions- und des Kontrollarms getrennt voneinander ausgewertet.

Bewertung

Ein Manual für die exakte Testdurchführung konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Weiterhin wurde im Protokoll nicht festgelegt, ob der Test vor oder nach Gabe der Studienmedikation durchgeführt wurde.

Ein Vergleich der 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Konverter und Nichtkonverter ermöglicht keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die 6-Minuten-Gehstrecke wird dementsprechend als patientenrelevant erachtet.

Validität:

Der 6-Minuten-Gehtest wurde entwickelt zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness [1]. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren. Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass bei Einhaltung der Vorgaben der ATS-Leitlinie valide Testergebnisse erzielt werden können. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse des 6-Minuten-Gehtests ist bei qualitätssichernden Maßnahmen hoch. Zu diesen Maßnahmen gehören z. B. Schulungen des Studienpersonals, standardisierte Formulierungen der Ermutigungen nach bestimmten Zeiteinheiten, Messung durch die gleiche Person, ein bis zwei Probestläufe. Ein Manual, wie in der CONVERT-Studie diese Maßnahmen umgesetzt wurden, wurde nicht identifiziert. Die Validität der Testdurchführung kann daher nicht abschließend beurteilt werden.

In der ATS-Leitlinie werden zudem mehrere potentielle Einflussfaktoren bzw. Quellen für Variation der Testergebnisse des 6-Minuten-Gehtests genannt. Hierzu zählen zum einen Patientencharakteristika (Alter, Körpergröße und -gewicht, Geschlecht) als auch äußere Faktoren wie Motivation, Schulung des Studienpersonals und Erfahrung der Testpersonen mit dem 6-Minuten-Gehtest. Wird eine Veränderung der körperlichen Fähigkeiten durch den 6-Minuten-Gehtest ermittelt, sollten mögliche Einflussfaktoren konstant gehalten werden, um eine potentielle Veränderung der Gehstrecke auf den zu untersuchenden Faktor, in diesem Fall auf die

Studienmedikation, zurückführen zu können. Aufgrund fehlender Angaben zur Standardisierung des Tests kann die Validität der Ergebnisse eingeschränkt sein.

Aufgrund des Studiendesigns erfolgt die Erhebung der 6-Minuten-Gehstrecke nach Monat 8 nicht bei allen randomisierten Teilnehmenden (Verletzung des ITT-Prinzips).

Body-Mass-Index (BMI)

Der Endpunkt BMI wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Mittelwertdifferenz der Änderung des Body-Mass-Index (BMI) von Baseline bis Monat 6 wurde als explorativer Endpunkt präspezifiziert. Die Erhebung von Körpergröße zu Baseline und Körpergewicht erfolgte als Bestandteil der physischen Untersuchung. Körpergröße wurde ohne Schuhe gemessen.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Körpergröße wurde zu Baseline erhoben. Die Erhebung des Körpergewichts erfolgte zu Baseline, Monat 3, 4, 6, 8, 12 und EOT sowie 3 Monate und 12 Monate nach Beendigung der Behandlung.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Änderung des BMI von Baseline bis Monat 6 zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde mittels ANCOVA analysiert. Das verwendete ANCOVA-Modell enthielt die Randomisierungsstrata (4-stufiger Faktor aus Rauchstatus und vorangegangenem MDR-Regime) und Behandlung als feste Effekte und den BMI zu Baseline als Kovariate. Laut Angaben in Modul 4 wurden fehlende Werte für Monat 6 mit LOCF imputiert. Die Darstellung der anderen Zeitpunkte erfolgt ohne Imputation fehlender Werte. Im SAP und Studienbericht konnten keine Angaben bezüglich des Ersetzens fehlender Werte für den Endpunkt BMI identifiziert werden.

Bewertung

Angaben zur Standardisierung der Messung des Gewichts beispielsweise bezüglich Bekleidung, Toilettengang und Benutzung einer identischen Waage konnten nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der pU beschreibt, dass eine Krankheitsfolge bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelter MAC-Infektion Untergewicht sei und nicht-intentionaler Gewichtsverlust das tägliche Leben der Patientinnen und Patienten signifikant beeinträchtigt. In der vorliegenden Operationalisierung erlaubt die Analyse jedoch keinerlei Aussagen zu Untergewicht oder nicht-intentionalem Gewichtsverlust. Es wird lediglich die mittlere Änderung zwischen den Gruppen verglichen. Die Spanne der BMI-Werte zu Baseline reicht von starkem Untergewicht (BMI = 13) bis hin zu Adipositas (BMI = 37). Angaben über die Verteilung der Teilnehmenden über die BMI-Kategorien liegen nicht vor. Der mittlere BMI liegt im

unteren Bereich des Normalgewichtes (20–21 kg/m²) und unter dem der Allgemeinbevölkerung. Ein Vergleich auf Basis der Veränderung des Mittelwertes lässt über positive bzw. negative Effekte jedoch keine Aussagen zu. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevant erachtet.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

EQ-5D-3L VAS

Der Endpunkt EQ-5D-3L VAS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) wurde zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes herangezogen.

Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala (Spanne: 0 bis 100), auf der die Patientinnen und Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der Bezugszeitraum der Gesundheitseinschätzung ist der Tag der Befragung. Die EQ-5D-3L VAS sollte im Studienzentrum vor Gabe der Studienmedikation vom Studienteilnehmenden ausgefüllt werden.

Der pU führt keine Responderanalysen durch.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline, Monat 3, 6, 8, 12, Behandlungsende und 3 Monate nach Behandlungsende erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für jede Behandlungsgruppe wird die Änderung von Baseline zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt deskriptiv dargestellt. Es wird keine Imputation fehlender Werte vorgenommen und es werden keine Effektschätzer berechnet. Responderanalysen wurden nicht geplant und werden nicht berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die VAS des EQ-5D-3L wird als patientenrelevant erachtet.

Validität:

Die VAS des EQ-5D-3L wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen.

Hospitalisierungen

Der Endpunkt Hospitalisierungen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:*Beschreibung*

Die im Krankenhaus sowie die auf einer Intensivstation verbrachten Tage wurden im Rahmen der Nutzung von Gesundheitsressourcen erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden befragt, ob sie seit der letzten Studienvisite in ein Krankenhaus aufgenommen wurden, ob die Aufnahme geplant oder ungeplant erfolgte und wie lange der Krankenhausaufenthalt dauerte. Angaben liegen separat für Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, EOT und EOS vor.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline und während der Behandlungsphase zu jeder Studienvisite in Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 und EOT erhoben. Keine Erhebung erfolgte zu den Studienvisiten in Monat 10 und 14 sowie in der Nachbeobachtungsphase.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation separat für Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 und EOT.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Es ist unklar, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde, z. B. ob dafür eine Aufnahme über Nacht oder einen bestimmten Zeitraum notwendig war oder ob eine ambulante oder teilstationäre Aufnahme ausreichte.

Die Erhebung erfolgte durch Befragung der Studienteilnehmenden für den Zeitraum bis zur vorangegangenen Studienvisite. Da zu den Studienvisiten 10 und 14 keine Erhebung der Hospitalisierung stattfand, erfolgte eine kontinuierliche Erhebung der Hospitalisierung nur bis zum Studienmonat 8.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt Hospitalisierung wird als patientenrelevant erachtet.

Validität:

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher. Der pU beschreibt im Modul 4 eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die Studie

im Allgemeinen. Inwieweit dies im Speziellen auf den Endpunkt Hospitalisierung zutrifft, bleibt offen. Die externe Validität des Endpunktes kann somit nicht abschließend beurteilt werden. Auch die interne Validität kann durch regionale Unterschiede eingeschränkt sein, da keine Stratifizierung der Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder erfolgte. Eine Ungleichverteilung der Testpersonen über Länder mit verschiedenen Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Für die Hospitalisierung aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses erfolgte eine Doppelerfassung der Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung und im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.

2.3.3 Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Der Endpunkt SGRQ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der SGRQ ist ein Instrument mit 50 Fragen zur Erhebung der Lebensqualität. Es wurde entwickelt, um den Gesundheitszustand (Lebensqualität) von Menschen mit obstruktiven Lungenerkrankungen zu erfassen. Es wird ein Gesamtscore und Domänenscores für die 3 Domänen Symptome, Aktivität und Alltagsbelastung berechnet. Die Einteilung der Antworten erfolgt dichotom oder anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala. Für jede Domäne und auch als Gesamtwert können Summen zwischen 0 und 100 Prozent erreicht werden, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität ausdrücken. Alle Antworten fließen gewichtet in die Berechnung ein. Als Kriterium für die Gewichtung dient das Ausmaß der mit dem Symptom oder Zustand verbundenen Belastung. In der CONVERT-Studie wurde die Fragebogenversion mit einem Bezugszeitraum von 4 Wochen für die Symptome und „in diesen Tagen“ für die Domänen Aktivität und Alltagsbelastung verwendet. Der Fragebogen sollte im Studienzentrum vor Gabe der Studienmedikation von den Studienteilnehmenden ausgefüllt werden. Das Scoring erfolgte gemäß Manual.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline, Monat 3, 6, 8, 12, Behandlungsende und 3 Monate nach Behandlungsende erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population mit verfügbaren Daten. Die präspezifizierte statistische Analyse erfolgt auf Basis von Mittelwertdifferenzen zu Monat 6 (siehe Abschnitt 2.4). Responderanalysen wurden nicht geplant und werden nicht berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Die Domäne der Symptome erfasst die patientenberichtete Symptomatik und spiegelt daher eher Morbidität als Lebensqualität wider.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der SGRQ wird demzufolge als patientenrelevanter Endpunkt erachtet.

Validität:

Informationen zum Prozess der Fragebogenentwicklung sind spärlich und lassen keine sicheren Aussagen zur Inhaltsvalidität zu. Indirekt ist davon auszugehen, dass relevante Literatur und Erkenntnisse aus der Anwendung bereits entwickelter Instrumente in die Arbeit eingeflossen sind [13]. Nach psychometrischen Untersuchungen mit Daten aus Stichproben mit Asthma, COPD, Bronchiektasie zeigt sich das Instrument reproduzierbar und valide [13,14]. Der Variationskoeffizient nach Messwiederholung liegt für den Gesamtwert bei 19 Prozent [13]. Die SGRQ-Werte korrelieren stark mit Messwerten aus Parametern der Krankheitsaktivität wie Husten, Atemnot, 6-Minuten-Gehstrecken-Test und Einsekundenkapazität (FEV1%) sowie zum Gesundheitszustand gemessen mit dem „Sickness Impact Profile“ (SIP) und SF-36 [13,14]. Das Instrument ist veränderungssensitiv für Krankheitsentwicklungen im Verlauf von einem Jahr [13,14].

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein UE wurde definiert als jede unerwünschte Veränderung bei einer Patientin / einem Patienten, der/dem ein Arzneimittel verabreicht wurde; UE mussten nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen. Ein UE konnte jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht. Die Erhebung erfolgte durch direkte Beobachtung der Personen, Untersuchung der Sicherheitsparameter oder durch das Stellen von offenen, nicht-führenden Fragen durch das Studienpersonal.

Ein SUE wurde definiert als jede unerwünschte Veränderung bei einer Patientin / einem Patienten, die unabhängig von der Dosis tödlich oder lebensbedrohend war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte. Als „lebensbedrohend“ im Sinne dieser Definition ist die tatsächlich aufgetretene Reaktion gemeint, die die Patientin / den Patienten unmittelbar der Gefahr des Todes aussetzte (d. h. dies schloss keine Reaktionen ein, die den Tod hätten verursachen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären).

Beurteilung des Schweregrads von UE

Jedes UE wurde, soweit zutreffend, nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien) der Version 4.0 eingeteilt. Alle anderen Labor- und klinischen Befunde wurden in eine der nachfolgenden Kategorien eingestuft:

- Schweregrad 1 (Mild): Ereignisse, die nur ein minimales oder gar kein Eingreifen erforderten und die Patientinnen und Patienten in ihren täglichen Aktivitäten nicht behinderten.
- Schweregrad 2 (Moderat): Ereignisse, die bei Patientinnen und Patienten in einem geringen Maß zu Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen führten. Moderate UE können zu einer Einschränkung der täglichen Aktivitäten führen.
- Schweregrad 3 (Schwer): Ereignisse, die die üblichen täglichen Aktivitäten von Patientinnen und Patienten unterbrechen und möglicherweise eine systemische medikamentöse Therapie oder eine andere Behandlung erforderlich machten. Schwerwiegende Ereignisse können zu einer erheblichen Beeinträchtigung führen bzw. behindernd sein.
- Schweregrad 4 (Lebensbedrohlich): Jegliche unerwünschte Arzneimittelwirkung, die Patientinnen und Patienten nach Ansicht des Prüfpersonals durch die tatsächlich aufgetretene Reaktion unmittelbar einer Lebensgefahr aussetzte (d. h. dies schloss keine Reaktionen ein, die den Tod hätten verursachen können, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären).
- Schweregrad 5 (Tod)

UE von besonderem Interesse

Laut Protokoll wurden Nephrotoxizität, Ototoxizität, neuromuskuläre Ereignisse, allergische Alveolitis, Bronchospasmus und Hämoptoe als UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Weiterhin wurden infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, Exazerbation der COPD und sonstige respiratorische Ereignisse als UE von besonderem Interesse im SAP (EU) festgelegt. Folgende SOC und PT werden diesen UE von besonderem Interesse zugeordnet:

- Nephrotoxizität:
 - aus SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ die PT Hämaturie, Proteinurie, Nierenversagen, Azotämie, Bilirubinurie, Leukozyturie, Nitriturie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung
 - aus SOC Untersuchungen die PT „Kreatinin im Blut erhöht“, „Blut im Urin nachweisbar“, „Kreatininclearance erhöht“, „glomeruläre Filtrationsrate abnormal“, „glomeruläre Filtrationsrate vermindert“, „Erythrozyten im Urin positiv“, „Bilirubin im Urin erhöht“ und „Harnzylinder vorhanden“
- Ototoxizität:
 - aus SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ die PT Taubheit, Taubheit bilateral, Schallempfindungsschwerhörigkeit, einseitige Taubheit, Hypoakusis, Hypakusis, Tinnitus und Vertigo
 - aus SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ die PT Gleichgewichtsstörung, Schwindelgefühl und Präsynkope
- Neuromuskuläre Ereignisse:
 - aus SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ der PT Muskelschwäche
 - aus SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ die PT Gleichgewichtsstörung, Neurotoxizität, periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie

- Allergische Alveolitis:
 - aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ die PT Alveolitis allergisch, eosinophile Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis
- Bronchospasmus:
 - aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ die PT Asthma, Erkrankung der Bronchien, Hyperreagibilität des Bronchialsystems, Bronchospasmus, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, verlängertes Expirium, Tachypnoe, Engegefühl des Halses und Giemen
 - aus SOC Untersuchungen die PT „forciertes Expirationsvolumen erniedrigt“ und „Lungenfunktion erniedrigt“
- Hämoptoe:
 - aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ der PT Hämoptoe
- Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung:
 - aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ der PT chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
 - aus SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ die PT „Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion“, „Infektiöse Exazerbation einer COPD“ (wird zweimal gelistet), „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- Exazerbation der COPD:
 - aus SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ der PT „Infektiöse Exazerbation einer COPD“
 - aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ der PT chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Sonstige respiratorische Ereignisse:
 - aus SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ alle PT, die nicht Teil einer anderen Gruppe (anderen UE von besonderem Interesse) waren

Pulmonale Exazerbationen sollten nicht als UE im eCRF erfasst werden, solange sie nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten. Pulmonale Exazerbationen, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten, sollten separat erfasst werden.

Weiterhin sollen zur besseren Charakterisierung der Nebenwirkungen bezüglich Husten spezifische Details bezüglich Husten im eCRF erhoben werden.

- Erhebungszeitpunkte:

UE wurden bei jedem Kontakt mit den Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie beginnend ab Baseline (Tag 1) und nach der ersten Gabe der Studienmedikation (ALIS + MDR bzw. MDR) bei allen nachfolgenden Visiten bis EOS erhoben. Für Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, wurden UE bis 12 Monate nach EOT telefonisch nachbeobachtet. UE, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, wurden als Krankheitsgeschichte dokumentiert.
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis *der Sicherheitspopulation*. In die Auswertung wurden nur UE im Zeitraum bis 28 Tage nach der letzten Dosierung mit ALIS (Interventionsgruppe) bzw.

der EOT-Visite (Kontrollgruppe) berücksichtigt. Zusätzlich zur Analyse der UE über den gesamten Studienzeitraum erfolgt eine Post-hoc-Auswertung mit Unterteilung der UE bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens bis einschließlich Monat 8 und nach Monat 8. Zudem wurde eine Post-hoc-Auswertung zur Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung bei Sputumkonversion durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Pulmonale Exazerbationen, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten, sollten nicht als UE, sondern separat erfasst werden. Es ist unklar, ob diese separat erfassten Ereignisse in die Auswertung der UE von besonderem Interesse einfließen.

Die Auswertung der Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung bei Sputumkonversion beruht nur auf Teilnehmenden der Interventionsgruppe und ermöglicht daher keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Pulmonale Exazerbationen, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten, wurden nicht als UE, sondern separat erfasst. Pulmonale Exazerbationen können Ereignisse der Grunderkrankung darstellen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass diese auch durch die Gabe der Studienmedikation beeinflusst wird. Die Nichterfassung von pulmonalen Exazerbationen als UE kann daher zu einer Untererfassung von pulmonalen Exazerbationsereignissen insgesamt führen. Diesbezügliche Sensitivitätsanalysen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns können Unterschiede in der Erhebung der UE zwischen den Studienarmen nicht ausgeschlossen werden. Die Validität der Erhebung ist dadurch eingeschränkt. Die Erhebung erfolgte nach Monat 8 nicht mehr nach dem ITT-Prinzip, sodass für die Nutzenbewertung die Analysen der UE basierend auf dem Zeitraum bis einschließlich Monat 8 herangezogen werden, da diese eine höhere Validität aufweisen.

Die Analyse zur Reduktion der Nebenwirkungslast nach Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung bei Sputumkonversion basiert auf dem Vorher-Nachher-Prinzip, was aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nur eine sehr eingeschränkte Validität aufweist. Hinzu kommt, dass UE während der Behandlungsphase wesentlich häufiger erhoben wurden als in der Nachbeobachtungsphase, sodass der Vergleich keine validen Aussagen ermöglicht und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CONVERT

Studienvisite Endpunkt	Base- line	Monat der Behandlungsphase											Nachbeobachtungsphase				
		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	EOT (bis M 16)	28 d nach EOT	3 M nach EOT	6 M nach EOT	12 M nach EOT (= EOS)	
Gesamtmortalität																	X
Erregerstatus ¹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X
6-Minuten- Gehstrecke	X				X		X	X				X		X			
EQ-5D-3L VAS	X			X			X	X		X		X		X			
Hospitalisierung	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X					
St. George's Respiratory Questionnaire	X			X			X	X		X		X		X			
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: d: Tag; EQ-5D-3L: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EOS: End of Study (Studienende); M: Monat; VAS: Visuelle Analogskala

2.3.6 Weitere Aspekte

Resistenzsituation

Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO wird darauf verwiesen, dass bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden sollte. Bei Patientinnen und Patienten mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), erfolgt eine Behandlung nach Erregernachweis. Da der Erregernachweis die Therapie bestimmt, erfolgt die Bestimmung im 1. Jahr im Durchschnitt alle 3 Monate. Die aus Antibiotika bestehende Standardtherapie beinhaltet meist ein Makrolid, da hiermit eine gute Wirksamkeit (Sputumkonversion) gegen MAC-Erreger gezeigt wurde [6]. Die Therapie ist langfristig angelegt und wird bei abnehmender Erregerkonzentration und Verbesserung der Symptomatik auch ohne Sputumkonversion ca. 1 Jahr fortgeführt. Eine entwickelte Makrolid-Resistenz (definiert als minimale Hemmkonzentration, MHK $\geq 32 \mu\text{g/ml}$) deutet dabei auf ein Therapieversagen sowie auf eine schlechte Prognose für diese Patientinnen und Patienten hin [4,15]. Der pharmazeutische Unternehmer verweist in diesem Zusammenhang auf eine Meta-Analyse von Park et al. 2019 [15], in der die 1-Jahres-Gesamtmortalität bei entsprechend resistenten Personen bei 10 % liegt. Die 5-Jahres-Gesamtmortalität läge bei Patientinnen und Patienten mit Makrolid-resistenter pulmonaler MAC-Infektion sogar bei 29 % bzw. 47 %. Eine Resistenztestung der MAC-Isolate gegenüber Makroliden sollte vor Aufnahme einer Therapie erfolgen [4,6,15].

In der zulassungsrelevanten Studie CONVERT war das Vorliegen einer Amikacin-Resistenz (definiert als minimale Hemmkonzentration, MHK $> 64 \mu\text{g/ml}$) im MAC-Isolat als ein Ausschlusskriterium definiert, daher sind alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss auf

Amikacin-Empfindlichkeit getestet worden. Dieses Kriterium bezieht sich jedoch auf die systemische Verabreichung von Amikacin und kann laut EPAR nicht als relevant für die Inhalation angesehen werden. Es wurde kein Versuch unternommen, die Hintergrund-MDR bei der Ausgangslage zu optimieren. Anders als bei Amikacin wurde nur die Empfindlichkeit der MAC-Isolate gegenüber Clarithromycin zu Studienbeginn nur retrospektiv bestimmt [5].

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Individuen. Personen werden der Gruppe zugeordnet, zu der sie randomisiert wurden (ALIS + MDR: N = 224; MDR: N = 112).

Die Sicherheitspopulation beinhaltet alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation (ALIS + MDR für die Interventionsgruppe, MDR für die Kontrollgruppe) erhalten haben. Personen werden der Gruppe zugeordnet, deren Studienmedikation sie erhielten (ALIS + MDR: N = 223; MDR: N = 112).

Die Per-Protokoll-Population besteht aus Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwiesen (ALIS + MDR: N = 145; MDR: N = 98). Analysen auf Basis der Per-Protokoll-Population haben für die Nutzenbewertung keine Relevanz.

Statistische Analysen

Gesamtüberleben

Zur Berechnung der medianen Überlebenszeit werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Zur Berechnung des Behandlungseffektes wird ein Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der beiden Stratifizierungsfaktoren (Rauchstatus, vorangegangenes MDR) und Alter als Kovariable verwendet.

Im EU-spezifischen SAP (im Modul 4 Sensitivitätsanalyse) wird zusätzlich die Analyse der Gesamtmortalität durch Pooling der Überlebensdaten aus der CONVERT-Studie und der INS-312-Extensionsstudie mithilfe des Rank-Preserving-Structural-Failure-Time-(RPSFT)-Modells ausgewertet. Dabei wurde auch die Überlebenszeit der in die Extensionsstudie INS-312 gewechselten Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Für diejenigen aus der MDR-Gruppe, die in der Studie INS-312 einen Behandlungswechsel auf ALIS + MDR erfuhren, wurde die Überlebenszeit unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten ihre Behandlung in der Studie INS-312 entsprechend der Randomisierung fortgeführt hätten, mithilfe des RPSFT-Modells geschätzt.

Erregerfreiheit

Die statistische Auswertung erfolgte mittels stratifiziertem CMH-Test auf Basis von OR. Für das Dossier wurden zusätzlich RR (stratifiziert) und RD (nicht-stratifiziert) berechnet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis der Strata für die Randomisierung (Rauchstatus und MDR-Vortherapie).

- Sensitivitätsanalysen:
 - Es wurden Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Erregerfreiheit 3 bzw. 12 Monate nach Beendigung der Behandlung mit alternativen Kriterien für das Ersetzen fehlender Werte

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

- Eine weitere Sensitivitätsanalyse umfasst Konverter, die ihre Behandlung vor dem Zeitpunkt 12 Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion absetzten. Für diese erfolgte die EOT-Visite bereits vor Ablauf der 12 Monate ab der ersten der 3 negativen Sputumkulturen, die die kulturelle Sputumkonversion markierten. In der Hauptanalyse des Endpunkts wurden diese Patientinnen und Patienten als nicht erregerefrei gewertet. In den durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurden auch solche Patientinnen und Patienten als erregerefrei und, sofern sie das jeweilige Kriterium der dauerhaften Erregerefreiheit erfüllten, dauerhaft erregerefrei 3 bzw. 12 Monate nach Absetzen der Behandlung gewertet.
- Zudem führt der pU eine Sensitivitätsanalyse für eine Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie durch. Dafür wurde nur die Teilpopulation berücksichtigt, bei der die folgenden Wirkstoffe als Teil der MDR zum Einsatz kamen: Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin. Die Auswahl der in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfolgte anhand der Einteilung der als Teil von MDR eingesetzten Medikamente in die Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“, „Rifamycine“ und „Andere“. Die analysierte Teilpopulation umfasste alle Personen, deren MDR zu Baseline aus den Kategorien „Makrolide“, „Ethambutol“ und „Rifamycine“ zusammengesetzt war. Patientinnen und Patienten mit Medikamenten der Kategorie „Andere“ als Teil von MDR wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Analysen in Subgruppen wie bei Studienteilnehmenden mit einer eingeschränkten Auswahl der Antibiotika als Teil der Vergleichstherapie führen zu einem Bruch der Randomisierung und können damit zu einer Ungleichverteilung von Confoundern zwischen den beiden Gruppen mit daraus resultierender Verzerrung führen.

6-Minuten-Gehstrecke

Laut SAP erfolgte die Analyse der Veränderung in der 6-Minuten-Gehstrecke innerhalb der ITT-Population unter der Annahme Missing-Not-at-Random (MNAR) und einem Pattern-Mixture-Imputationsmodell zum Zeitpunkt 6 Monate. Dabei wurde angenommen, dass fehlende Werte in der ALIS+MDR-Gruppe der Verteilung in der MDR-Gruppe folgen. Die Analyse des Endpunktes erfolgt dann unter Nutzung eines ANCOVA-Modells mit Behandlungsarm und Stratum der Randomisierung als Faktor und Baselinewerten der 6-Minuten-Gehstrecke als Kovariable. Es werden Least-Square Means für den Behandlungseffekt über die imputierten Datensätze gemittelt und Standardfehler auf Basis der within- und between-Imputationsvarianz berechnet.

Das exakte Vorgehen der Imputation mit dem Pattern-Mixture-Modell wird im SAP nur sehr grob beschrieben. Es fehlen Angaben zur Anzahl an Imputationen und Angaben zu eventuell verwendeten Kovariablen. Die Imputation fehlender Werte erfolgte auf Basis der Verteilung im Kontrollarm. Eine Begründung für dieses Vorgehen wird nicht gegeben. Die Schätzung des Therapieeffektes wird dadurch in Richtung eines Nulleffektes verzerrt.

Für die Zeitpunkte 8 Monate, EOT und 3 Monate nach Behandlungsende wurden Analysen mittels MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix durchgeführt analog des unter Sensitivitätsanalysen beschriebenen Modells.

Sensitivitätsanalysen:

- Die Analyse wurde zusätzlich mithilfe eines MMRM-Modells unter Berücksichtigung der Erhebungszeitpunkte 4 Monate und 6 Monate durchgeführt. Das MMRM-Modell beinhaltet den Behandlungsarm, Monat, Interaktionsterm Behandlung x Monat, 4-stufiger Faktor aus Rauchstatus und vorangegangenen MDR-Regime als festen Effekt, den Baselinewert der 6-Minuten-Gehstrecke als Kovariable und den Interaktionsterm Baselinewert x Monat. Die Berechnung der Freiheitsgrade erfolgte auf Basis der Methode von Kenward-Rogers. Für das MMRM-Modell wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.
- Eine weitere Sensitivitätsanalyse beinhaltet die Imputation fehlender Werte durch die Last-observation-carried-forward-(LOCF)-Methode und die Analyse der Daten mittels des oben beschriebenen ANCOVA-Modells.

Den Sensitivitätsanalysen liegen andere Annahmen als die der Hauptanalyse zugrunde. Beim MMRM wird die Annahme des zufälligen Fehlens (MAR) vorausgesetzt, also die Wahrscheinlichkeit, dass das Fehlen der Variable von einer anderen Variable abhängt, sodass das Modell davon ausgeht, dass fehlende Personen ähnliche Werte haben wie die von vergleichbaren beobachteten Patientinnen und Patienten. Die LOCF-Methode setzt voraus, dass die Personen keine Veränderung im Vergleich zum vorherigen Wert erfahren haben. Unter der Annahme, dass Personen mit fehlenden Werten tendenziell einen schlechteren Gesundheitszustand haben und demzufolge eine kürzere 6-Minuten-Gehstrecke, liefert keines der eingesetzten Imputationsverfahren unverzerrte Schätzer (siehe Verzerrungspotential). In der Gesamtschau ergänzen die Verfahren sich und werden dementsprechend alle dargestellt.

St. George's Respiratory Questionnaire

Die Analyse erfolgt mithilfe eines MMRM-Modells mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix für die Monate 3 und 6. Das Modell beinhaltet Behandlungsarm, Monat, Interaktionsterm Behandlung x Monat, 4-stufiger Faktor aus Rauchstatus und vorangegangenen MDR-Regime als festen Effekt, den Baselinewert als Kovariable und den Interaktionsterm Baselinewert x Monat.

Unerwünschte Ereignisse

Die Analyse im Studienbericht erfolgt rein deskriptiv. Für das Dossier wurden zusätzlich Ereigniszeitanalysen mithilfe eines Cox-Regressionsmodells adjustiert für die Randomisierungsstrata berechnet.

Subgruppenanalysen

Siehe Tabelle 2

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie CONVERT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
CONVERT	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Ja ^{4,5)}	Hoch

¹⁾ Die Randomisierungssequenz wurde in SAS erzeugt. Das Vorgehen wird nicht näher beschrieben.

²⁾ Die Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgte über ein Interaktives Web Response System.

³⁾ Offenes Studiendesign

⁴⁾ Es liegen Imbalancen zwischen den Studienarmen für einzelne Baselinevariablen (Geschlecht, Krankheitsdauer, Anteil an Personen mit MDR aus 3 antibiotischen Wirkstoffen und Personen mit COPD) vor.

⁵⁾ Zu Monat 8 erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Erregerfreiheit und 80 % der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe und 33 % der Interventionsgruppe beenden zu Monat 8 die Studie CONVERT und gehen in die offene Extensionsstudie INS-312 über. Die Erhebung der Endpunkte erfolgt nach Monat 8 nicht mehr basierend auf dem ITT-Prinzip.

Abkürzungen: COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ITT: Intention-To-Treat; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CONVERT

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben (gesamte Studiendauer)	Nein ¹⁾	Nein ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Morbidität					
Erregerfreiheit (Monat 6)	Unklar ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Unklar
Erregerfreiheit (nach Monat 8) ⁶⁾	Unklar ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Ja ⁷⁾	Hoch
Rückfälle und Neuinfektionen	Unklar ⁴⁾	Nein ⁸⁾	Nein	Nein	Hoch
6-Minuten-Gehstrecke (bis Monat 8)	Unklar ⁹⁾	Nein ^{10,11)}	Nein	Ja ¹²⁾	Hoch
EQ-5D-3L VAS (bis Monat 8)	Nein ¹⁾	Nein ^{10,13)}	Nein ¹⁴⁾	Nein	Hoch
Hospitalisierungen (bis Monat 8)	Nein ¹⁾	Ja ¹⁵⁾	Nein ¹⁶⁾	Unklar	Unklar ¹⁷⁾
Lebensqualität					
St. George's Respiratory Questionnaire	Nein ¹⁾	Nein ^{10,18)}	Nein ¹⁹⁾	Nein	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (bis Monat 8)	Nein ¹⁾	Ja ¹⁴⁾	Nein	Unklar ²⁰⁾	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign

²⁾ Zu Monat 8 erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Erregerfreiheit und 80 % der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe und 33 % der Interventionsgruppe beenden zu Monat 8 die Studie CONVERT und gehen in die offene Extensionsstudie INS-312 über. Die Erhebung des Endpunktes erfolgt nach Monat 8 nicht mehr basierend auf dem ITT-Prinzip.

³⁾ Informative Zensierungen zum Monat 8 basierend auf Endpunkt Erregerfreiheit. Eine Analyse, welche nur die ersten 8 Monate der Studie umfasst, wurde nicht vorgelegt. Angaben zu Zensierungsgründen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Der Endpunkt wurde in zentralen Laboratorien außerhalb der Studienzentren erhoben. Die Proben waren mit einer ID für die Studienteilnehmenden beschriftet. Daher erscheint eine Verblindung der Endpunkterheber wahrscheinlich. Dennoch gibt der pU in seiner eigenen Bewertung des Verzerrungspotentials an, dass keine Verblindung der Erheber erfolgte.

⁵⁾ Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Personen mit fehlenden Werten wurden nicht als MAC-negativ gewertet.

⁶⁾ Umfasst die Endpunkte Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion, Erregerfreiheit 3 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion und Erregerfreiheit 12 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion.

⁷⁾ Zu Monat 8 erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Erregerfreiheit und 80 % der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe und 33 % der Interventionsgruppe beenden zu Monat 8 die Studie CONVERT und gehen in die offene Extensionsstudie INS-312 über. Diese konnten per Operationalisierung keine Erregerfreiheit nach Monat 8 mehr erreichen, obwohl theoretisch die Möglichkeit besteht, diese bei Fortführung einer optimierten Therapie zu erreichen.

⁸⁾ Die Betrachtung für Rückfälle und Neuinfektionen basiert auf der Population der Konverter, was zu einem Bruch der Randomisierung führt und mit einer Ungleichverteilung von Confoundern zwischen den beiden Gruppen und daraus resultierender Verzerrung einhergehen kann. Die Auswertung der Daten erfolgte rein deskriptiv, eine Adjustierung für mögliche Confounder erfolgte demzufolge nicht.

⁹⁾ Patientinnen und Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Der 6-Minuten-Gehtest sollte von einer Person durchgeführt werden, die verblindet gegenüber der Intervention war. Es ist unklar, ob diese Verblindung aufrechterhalten werden konnte, da die Möglichkeit besteht, dass beispielsweise Patientinnen und Patienten von ihrer Erfahrung mit der Intervention berichten.

¹⁰⁾ Bis Monat 8 erfolgte die Erhebung innerhalb der ITT-Population.

¹¹⁾ Bias aufgrund von fehlenden Werten: Hoher Anteil fehlender Werte im Interventionsarm: Anteil fehlender Werte im Interventionsarm 25 % und im Kontrollarm 8 %.

¹²⁾ Unter der Annahme, dass Personen mit fehlenden Werten tendenziell einen schlechteren Gesundheitszustand haben und demzufolge eine kürzere 6-Minuten-Gehstrecke, liefert keines der eingesetzten Imputationsverfahren unverzerrte Schätzer.

¹³⁾ Bias aufgrund von fehlenden Werten: Hoher Anteil fehlender Werte im Interventionsarm: Anteil fehlender Werte zu Monat 6 im Interventionsarm 24 % und im Kontrollarm 7 %.

¹⁴⁾ Es ist unklar, warum keine Berechnung von Effektschätzern für diesen Endpunkt geplant wurde oder post hoc vorgenommen wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Entscheidung ergebnisgesteuert getroffen wurde.

¹⁵⁾ Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Da keine großen Abweichungen zwischen ITT- und Sicherheitspopulation bestehen, ist die Umsetzung der ITT bis Monat 8 adäquat.

¹⁶⁾ Für den Endpunkt Hospitalisierungen erfolgte die Analyse separat für jede (monatliche) Studienvsiste. Dies erlaubt keine für die Nutzenbewertung relevanten Aussagen, da die Zeitintervalle sehr kurz sind und eine Aufsummierung über mehrere Visiten wegen der Möglichkeit von Mehrfachhospitalisierungen einer Person nicht möglich ist. Es ist unklar, warum keine Berechnung von Häufigkeiten und Effektschätzern für diesen Endpunkt bis Monat 6 oder 8 geplant wurde oder post hoc vorgenommen wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Entscheidung ergebnisgesteuert getroffen wurde.

¹⁷⁾ Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor.

¹⁸⁾ Bias aufgrund von fehlenden Werten: Hoher Anteil fehlender Werte im Interventionsarm: Anteil fehlender Werte zu Monat 6 im Interventionsarm 25 % und im Kontrollarm 7 %.

¹⁹⁾ Zur Beurteilung der klinischen Relevanz benötigte Werte für Hedges' g wurden nicht vorgelegt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die fehlende Berechnung ergebnisgesteuert getroffen wurde.

²⁰⁾ Es liegen keine Angaben zu Beobachtungszeit und Studienabbrüchen bis Monat 8 vor. Imbalancen zwischen den Studienarmen sind möglich und können die Vergleichbarkeit der beobachteten Risiken zwischen den Studienarmen einschränken.

Abkürzungen: EQ-5d-3L: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version; ITT: Intention-To-Treat; MAC: Mycobacterium-avium-Komplex; VAS: Visuelle Analogskala

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Angaben zum Studienverlauf können Tabelle 8 entnommen werden. Insgesamt 35 % der Interventionsgruppe und 11 % der Kontrollgruppe brachen die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig ab. Die Studie wurde von 27 % der Interventionsgruppe und 13 % der Kontrollgruppe vorzeitig beendet. Zusätzlich gingen zu Monat 8 33 % der Interventionsgruppe und 80 % der Kontrollgruppe in die offene Extensionsstudie INS-312 über und beendeten damit die Erhebung der Endpunkte für die Studie CONVERT. Die Erhebung erfolgte damit nach Monat 8 nicht mehr auf Basis der ITT-Population. Für die Nutzenbewertung werden daher, soweit verfügbar, nur die bis Monat 8 erhobenen Daten für die Endpunkte herangezogen.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studie CONVERT

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
Studienmedikation erhalten (Sicherheitspopulation), n	223	112 ¹⁾
Studienmonat 8		
Abbruch der Studie, n (%)	k. A.	k. A.
Tod, n (%)	k. A.	k. A.
Protokollverletzung, n (%)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	k. A.	k. A.
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	k. A.	k. A.
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	k. A.	k. A.
Andere, n (%)	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Aufgrund von UE, n (%)	k. A.	k. A.
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	k. A.	k. A.
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up, n (%)	k. A.	k. A.
Tod, n (%)	k. A.	k. A.
Protokollverletzung, n (%)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	k. A.	k. A.
Noncompliance mit Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Andere, n (%)	k. A.	k. A.
Vollständiger Abschluss der 8-monatigen Behandlung, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Durchschnittliche Beobachtungsdauer Tage	k. A.	k. A.
Gesamte Studiendauer		
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	78 (34,8)	12 (10,7)
Aufgrund von UE, n (%)	42 (18,8)	1 (0,9)
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	2 (0,9)	0
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	3 (1,3)	1 (0,9)
Lost to Follow-up, n (%)	0	0
Tod, n (%)	5 (2,2)	4 (3,6)
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,4)	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	22 (9,8)	6 (5,4)
Noncompliance mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,4)	0

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
Andere, n (%)	2 (0,9)	0
Übergang in offene Extensionsstudie INS-312, n (%)	73 (32,6)	90 (80,4)
Abbruch der Studie ²⁾ , n (%)	61 (27,2)	14 (12,5)
Tod, n (%)	9 (4,0)	7 (6,3)
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,4)	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	22 (9,8)	5 (4,5)
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	4 (1,8)	1 (0,9)
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	2 (0,9)	0
Andere, n (%)	12 (5,4)	0
Mediane Behandlungsdauer Monate (min; max)	N = 223 7,8 (0; 16) ³⁾	_ ⁴⁾
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Durchschnittliche Beobachtungsdauer Tage, MW (SD)	329 (k. A.)	237 (k. A.)

¹⁾ Patientinnen und Patienten des MDR-Behandlungsarms erhielten nur die Sockeltherapie MDR als Studienmedikation und waren daher alle Bestandteil der Sicherheitspopulation.

²⁾ Die Studie galt nicht als vorzeitig abgebrochen, wenn Konverter ihre Behandlung für 12 Monate beginnend ab der ersten negativen Sputumkultur erhielten und für weitere 12 Monate nachbeobachtet wurden oder wenn Nicht-Konverter alle Dosierungen und im Protokoll vorgeschriebenen Prozeduren bis einschließlich Monat 6 absolviert hatten.

³⁾ Definiert als (Datum der letzten Dosis oder des Datenschnittes) - (Datum der ersten Dosis) + 1 (in Tagen) / 30,4

⁴⁾ Personen des MDR-Behandlungsarms erhielten keine Studienmedikation. Daher wurde keine Behandlungsdauer berechnet.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Baselinecharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Das Alter der Studienteilnehmenden lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen im Mittel bei 65 Jahren. Bei der Verteilung des Geschlechts über die Studienarme zeigten sich Imbalancen. Der Anteil an Frauen an der Studienpopulation betrug 74 % im Interventionsarm und 61 % im Kontrollarm. Ebenfalls Imbalancen wurden für den Anteil an Personen mit MDR aus 3 antibiotischen Wirkstoffen (ALIS + MDR: 65 %, MDR: 75 %), die durchschnittliche Erkrankungsdauer (ALIS + MDR: 6,3 Jahre, MDR: 4,6 Jahre) und den Anteil an Teilnehmenden mit COPD (ALIS + MDR: 22 %, MDR: 33 %) beobachtet.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie CONVERT

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	64,6 (9,6)	64,9 (10,2)
Median (min; max)	65 (40; 87)	66 (32; 85)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	59 (26,3)	44 (39,3)
Weiblich	165 (73,7)	68 (60,7)
<i>Abstammung, n (%)</i>		
Europäisch	158 (70,5)	77 (68,8)
Asiatisch	58 (25,9)	25 (22,3)
Afrikanisch	3 (1,3)	3 (2,7)
Gemischt	1 (0,4)	0
Ureinwohner Nordamerikas und Alaskas	0	1 (0,9)
Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln	1 (0,4)	0
Nicht dokumentiert	3 (1,3)	6 (5,4)

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	48 (21,4)	28 (25,0)
Nordamerika	104 (46,4)	55 (49,1)
Asien (exkl. Japan)	14 (6,3)	6 (5,4)
Japan	34 (15,2)	14 (12,5)
Ozeanien	24 (10,7)	9 (8,0)
<i>MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme, n (%)¹⁾</i>		
Ja	201 (89,7)	101 (90,2)
Behandlung seit mindestens 3 Monaten abgesetzt ²⁾	23 (10,3)	11 (9,8)
<i>Dauer der MDR-Vortherapie in Jahren</i>	n = 222	n = 111
MW (SD)	4,3 (4,3)	3,2 (2,8)
Median (min; max)	2,6 (0,6; 22)	2,4 (0,2; 18,8)
<i>Anzahl der Antibiotika in MDR zu Baseline, n (%)</i>		
0	3 (1,3)	3 (2,7)
1	1 (0,4)	0
2	41 (18,3)	14 (12,5)
3	146 (65,2)	84 (75,0)
≥ 4	33 (14,7)	11 (9,8)
<i>Kombinationen der Wirkstoffklassen zu Baseline, n (%)³⁾</i>		
Ethambutol/Makrolide/Rifamycin/Andere	29 (12,9)	8 (7,1)
Ethambutol/Makrolide/Rifamycin	122 (54,5)	61 (54,5)
Makrolide/Rifamycin/Andere	13 (5,8)	12 (10,7)
<i>Vortherapie mit inhaliertem intravenösen (i.v.) Amikacin, n (%)</i>		
Ja	24 (10,7)	15 (13,4)
Nein	200 (89,3)	97 (86,6)
<i>Krankheitsdauer der NTM-Erkrankung in Jahren</i>	n = 218	n = 108
MW (SD)	6,3 (5,5)	4,6 (3,8)
Median (min; max)	4,6 (0,8; 32,4)	3,2 (0,8; 20,4)
<i>Rauchstatus, n (%)¹⁾</i>		
Gegenwärtig Raucher/in	26 (11,6)	10 (8,9)
Gegenwärtig kein/e Raucher/in	198 (88,4)	102 (91,1)
<i>BMI, kg/m²</i>	n = 223	n = 111
MW (SD)	21,3 (3,9)	20,9 (3,8)
Median (min; max)	20,8 (13; 37)	20,3 (13; 32)
<i>BMI-Kategorien, n (%)</i>		
< 18,5 kg/m ²	k. A.	k. A.
18,5 bis < 25 kg/m ²		
25 bis < 30 kg/m ²		
≥ 30 kg/m ²		
<i>Ausprägung, n (%)</i>		
Kavitär	k. A.	k. A.
Nodulär		
<i>Lungenfunktionsparameter, MW (SD)</i>		
FEV1 (%-predicted)	69,0 (24,7)	65,9 (25,2)
FVC (%-predicted)	78,3 (20,5)	75,4 (21,0)

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
<i>Komorbiditäten³⁾, n (%)</i>	n = 223	n = 112
Pneumonie	25 (11,2)	17 (15,2)
Bronchiektase	169 (75,8)	82 (73,2)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	50 (22,4)	37 (33,0)
Husten	28 (12,6)	22 (19,6)
Hämoptoe	28 (12,6)	15 (13,4)
Pulmonale Kavernenbildung	27 (12,1)	19 (17,0)
Allergische Rhinitis	24 (10,8)	9 (8,0)
Asthma	22 (9,9)	14 (12,5)
Dyspnoe	18 (8,1)	15 (13,4)
Hysterektomie	33 (14,8)	9 (8,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	55 (24,7)	33 (29,5)
Osteoporose	29 (13,0)	19 (17,0)
Rückenschmerzen	26 (11,7)	14 (12,5)
Taubheit	24 (10,8)	9 (8,0)
Tinnitus	24 (10,8)	13 (11,6)
Schallempfindungsschwerhörigkeit	13 (5,8)	12 (10,7)
Hyperlipidämie	21 (9,4)	14 (12,5)
Schlaflosigkeit	33 (14,8)	17 (15,2)
Depression	28 (12,6)	21 (18,8)
Angst	23 (10,3)	9 (8,0)
Kopfschmerz	13 (5,8)	14 (12,5)
Hypertonie	50 (22,4)	29 (25,9)
Katarakt	30 (13,5)	15 (13,4)
Jahreszeitbedingte Allergie	20 (9,0)	19 (17,0)
Hypothyreose	28 (12,6)	13 (11,6)

¹⁾ Stratifizierungsvariable

²⁾ Gemäß den Einschlusskriterien in CONVERT konnten auch Patientinnen und Patienten teilnehmen, die ihre Behandlung für mindestens 6 Monate fortgeführt, aber zum Zeitpunkt des Screenings bereits abgesetzt hatten, jedoch für nicht länger als 12 Monate.

³⁾ Häufigkeit > 10 % in einem Studienarm

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; BMI: Body-Mass-Index; FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; k. A.: keine Angabe; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MW: Mittelwert; NTM: Nicht-tuberkulöse Mykobakterien; SD: Standardabweichung

Protokollverletzungen

Tabelle 10: Protokollverletzungen in der Studie CONVERT

CONVERT	ALIS + MDR N = 224 n (%)	MDR N = 112 n (%)
Mindestens eine wesentliche Protokollverletzung	74 (33,0)	33 (29,5)
Prozedur der Einverständniserklärung	37 (16,5)	18 (16,1)
Nicht-Compliance mit dem Studienprotokoll	23 (10,3)	8 (7,1)
Einschluss-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt	11 (4,9)	7 (6,3)
Berichten der Sicherheit	10 (4,5)	6 (5,4)
Nicht-Compliance mit der Studienmedikation	2 (0,9)	0
Inadäquate Dokumentation	1 (0,4)	0
Prozedur der Randomisierung	1 (0,4)	0

CONVERT	ALIS + MDR N = 224 n (%)	MDR N = 112 n (%)
Mindestens eine Protokollverletzung	195 (87,1)	92 (82,1)
Prozedur der Einverständniserklärung	48 (21,4)	25 (22,3)
Nicht-Compliance mit dem Studienprotokoll	192 (85,7)	87 (77,7)
Einschluss-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt	11 (4,9)	8 (7,1)
Berichten der Sicherheit	10 (4,5)	6 (5,4)
Nicht-Compliance mit der Studienmedikation	60 (26,8)	1 (0,9)
Inadäquate Dokumentation	6 (2,7)	0
Prozedur der Randomisierung	3 (1,3)	0
Nicht-Compliance mit den Studienprozeduren	1 (0,4)	0

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie CONVERT

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR¹⁾ N = 112
Dauer der Exposition in Monaten ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	n = 223 7,7 (4,2) 7,8 (0, 16)	-
Dosisanpassungen Unterbrechung aufgrund von UE, n (%)	106 (47,5)	-
Therapietreue, n (%) ³⁾ > 120 % 80–120 % < 80 %	1 (0,4) 158 (70,5) 64 (28,6)	-
Beendigung der Studienmedikation zu Monat 8, n (%)	k. A.	-

¹⁾ Personen des MDR-Behandlungsarms erhielten keine Studienmedikation. Daher wurden keine Angaben zur Exposition berechnet.

²⁾ Definiert als (Datum der letzten Dosis oder des Datenschnittes) - (Datum der ersten Dosis) + 1 (in Tagen) / 30,4

³⁾ Therapietreue = Ampullen benutzt / Ampullen verschrieben * 100. Ampullen verschrieben = Anzahl an Tagen Studienmedikation, die genommen werden sollte (basierend auf der Behandlungsdauer). Analyse berücksichtigt nicht im Protokoll erlaubte Therapieunterbrechungen aufgrund von UE.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Begleitmedikation

Für 99,6 % des ALIS-MDR-Arms und 99,1 % der Personen im MDR-Arm wurden Begleitmedikationen dokumentiert. Die Dokumentation der Begleitmedikation erfolgte sowohl in der Behandlungsphase als auch in der Nachbeobachtungsphase. Eine Übersicht über Begleitmedikation getrennt nach Studienphase liegt nicht vor. Begleitmedikationen mit einer Häufigkeit > 10 % sind in Tabelle 12 aufgelistet. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen von mehr als 10 % wurden für Salbutamol (Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten) beobachtet (ALIS + MDR: 37,1 %; MDR: 24,1 %).

Angaben zu Begleitmedikationen bis Studienmonat 8 liegen nicht vor.

Tabelle 12: Begleitmedikation mit Häufigkeit > 10 % in der ITT-Population der Studie CONVERT

ATC4-Klasse¹⁾ Preferred Term	ALIS + MDR N = 224 n (%)	MDR N = 112 n (%)
Makrolide	209 (93,3)	102 (91,1)
Azithromycin	129 (57,6)	60 (53,6)
Clarithromycin	88 (39,3)	43 (38,4)
Antibiotika	193 (86,2)	96 (85,7)
Rifampicin	166 (74,1)	83 (74,1)
Rifabutin	33 (14,7)	14 (12,5)
Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	186 (83,0)	86 (76,8)
Ethambutol	167 (74,6)	75 (67,0)
Ethambutoldihydrochlorid	19 (8,5)	12 (10,7)
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	115 (51,3)	44 (39,3)
Salbutamol	83 (37,1)	27 (24,1)
Protonenpumpenhemmer	68 (30,4)	37 (33,0)
Omeprazol	29 (12,9)	16 (14,3)
Fluorchinolone	61 (27,2)	40 (35,7)
Levofloxacin	18 (8,0)	19 (17,0)
Moxifloxacin	14 (6,3)	13 (11,6)
Glucocorticoide	60 (26,8)	23 (20,5)
Prednison	31 (13,8)	8 (7,1)
Vitamin D und Analoga	55 (24,6)	32 (28,6)
Colecalciferol	29 (12,9)	15 (13,4)
Vitamin D NOS (naturally occurring standards)	22 (9,8)	13 (11,6)
Anilide	53 (23,7)	25 (22,3)
Paracetamol	47 (21,0)	22 (19,6)
Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika	51 (22,8)	29 (25,9)
Formoterol und Budesonid	24 (10,7)	14 (12,5)
Anticholinergika	51 (22,8)	26 (23,2)
Tiotropiumbromid	29 (12,9)	11 (9,8)
Mukolytika	50 (22,3)	21 (18,8)
Natriumchlorid	30 (13,4)	11 (9,8)
Benzodiazepin-Derivate	45 (20,1)	12 (10,7)
Propionsäure-Derivate	41 (18,3)	16 (14,3)
Ibuprofen	25 (11,2)	11 (9,8)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	36 (16,1)	20 (17,9)
Acetylsalicylsäure	36 (16,1)	18 (16,1)

ATC4-Klasse ¹⁾ Preferred Term	ALIS + MDR N = 224 n (%)	MDR N = 112 n (%)
Mikrobielle Antidiarrhoika	35 (15,6)	16 (14,3)
Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika	30 (13,4)	14 (12,5)
Mittel zur Behandlung der Lepra	30 (13,4)	19 (17,0)
Clofazimin	30 (13,4)	19 (17,0)
Multivitamine, rein	26 (11,6)	18 (16,1)
Vitamine NOS (naturally occurring standards)	25 (11,2)	18 (16,1)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	29 (12,9)	14 (12,5)
Amoxicillin und Clavulansäure	16 (7,1)	12 (10,7)
Schilddrüsenhormone	27 (12,1)	16 (14,3)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	25 (11,2)	17 (15,2)
Calcium	26 (11,6)	11 (9,8)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	24 (10,7)	13 (11,6)
Andere Antidepressiva	20 (8,9)	15 (13,4)
Natürliche Opium-Alkaloide	27 (12,1)	7 (6,3)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	18 (8,0)	16 (14,3)
Influenza-Impfstoffe	24 (10,7)	10 (8,9)
Influenza-Impfstoff	24 (10,7)	10 (8,9)
Corticosteroide	22 (9,8)	12 (10,7)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	26 (11,6)	7 (6,3)
Selektive Beta-Adrenozeptorantagonisten	17 (7,6)	13 (11,6)

¹⁾ Personen wurden nur einmal pro ATC4-Klasse bzw. Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ATC4: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch – Klassifikation; ITT: Intention-To-Treat; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

Folgetherapien

Eine Übersicht über Begleitmedikation in der Nachbeobachtungsphase oder nach Beendigung der Therapie mit ALIS wurde nicht vorgelegt.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie CONVERT sind im gesamten Studienzeitraum 4,9 % der Interventions- und 7,1 % der Kontrollgruppe verstorben (Tabelle 13). Angaben zu Zensierungsgründen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Zu Monat 8 gehen 80,4 % der Kontrollgruppe und 32,6 % der Interventionsgruppe in die offene Extensionsstudie über und werden daher in der vorliegenden Analyse zensiert. Das Gesamtüberleben kann daher nur bis Monat 8 beurteilt werden. Effektschätzer sowie Subgruppenanalysen bis einschließlich Monat 8 wurden nicht vorgelegt. Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 2) der Hauptanalyse zeigen keine Unterschiede im Verlauf bis Monat 8.

Tabelle 13: Gesamtüberleben in der ITT-Population der Studie CONVERT

CONVERT	ALIS + MDR N = 224 n (%)	MDR N = 112 n (%)
Tod, n (%)	11 (4,9)	8 (7,1)
Zensierung, n (%)	213 (95,1)	104 (92,9)
Lebend	k. A.	k. A.
Übergang in offene Extensionsstudie INS-312	73 (32,6)	90 (80,4)
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e.	n. e.
Gesamtüberleben zu Studienmonat 8, KM-Schätzer [95%-KI]	k. A.	k. A.
HR [95%-KI] zu Studienmonat 8		k. A.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe; KM: Kaplan-Meier; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); n. e.: nicht erreicht

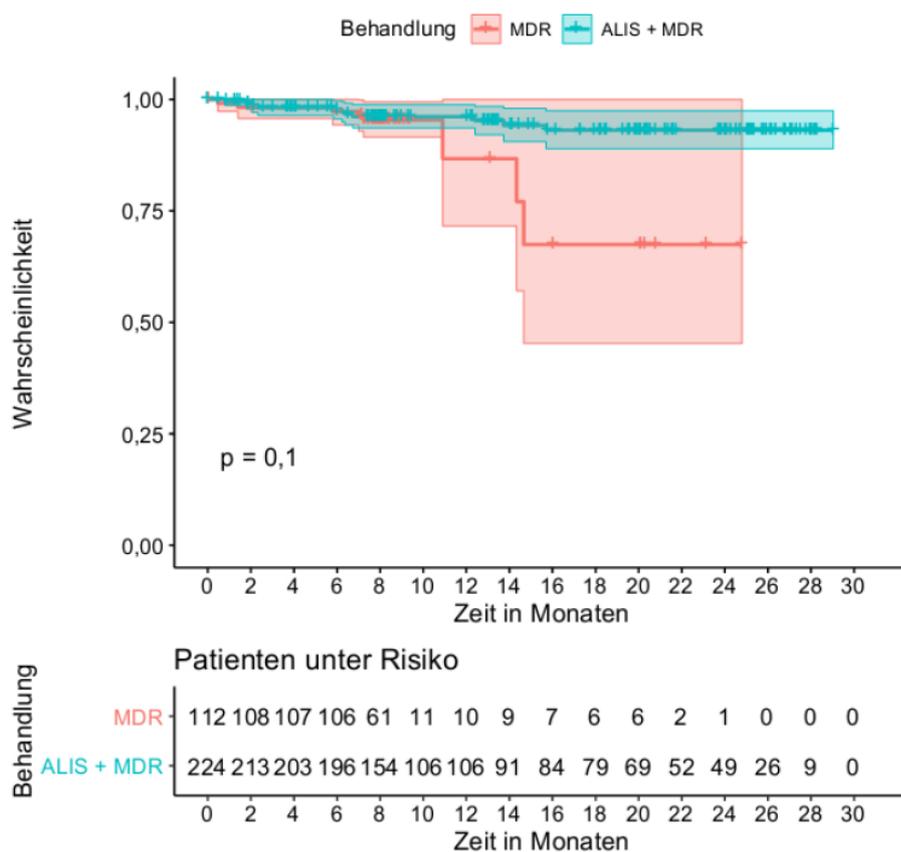


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der ITT-Population der Studie CONVERT (Quelle: Nutzendossier ALIS (ARIKAYCE® liposomal) [8])

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ITT: Intention-To-Treat; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

3.3 Morbidität

Erregerfreiheit

Tabelle 14: Erregerfreiheit in der ITT-Population der Studie CONVERT

CONVERT	ALIS + MDR N = 224 n (%)	MDR N = 112 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ¹⁾
Sputumkonversion bis Monat 6 ²⁾	65 (29,0)	10 (8,9)	3,28 [1,76; 6,10] < 0,0001
Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion ³⁾	41 (18,3)	3 (2,7)	6,90 [2,20; 21,60] < 0,0001
Erregerfrei 3 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion ³⁾	36 (16,1)	0	k. A. ⁴⁾ < 0,0001
Erregerfrei 12 Monate nach Beendigung der Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion ³⁾	30 (13,4)	0	k. A. ⁴⁾ < 0,0001

¹⁾ Der p-Wert wurde mit dem nach Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Test berechnet.

²⁾ Als Konverter wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 in aufeinanderfolgenden Monaten erhobenen MAC-negativen Sputumkulturen bis Monat 6 gewertet.

³⁾ Als erregerfrei wurden nur Patientinnen und Patienten mit 12-monatiger Behandlung innerhalb der CONVERT-Studie gewertet. Konverter galten dann weiterhin als erregerfrei, wenn sie bis zum Analysezeitpunkt nicht mehr als 2 aufeinanderfolgende positive Flüssigkulturen und keine Agar-positive Festkultur aufwiesen. Bei Tod, fehlender Sputumprobe oder fehlender Visite wurde die jeweilige Person als nicht erregerfrei gewertet, außer bei Personen, die trotz Sputuminduktion nicht in der Lage waren, Sputum zu expektorieren.

⁴⁾ Wert wird im Studienbericht als nicht berechenbar angegeben. Im Nutzendossier, Modul 4 wird dies mit den 0 Ereignissen im Kontrollarm begründet. Es ist unklar, warum keine Nullzellenkorrektur durchgeführt wurde.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie), RR: Relatives Risiko (Risk Ratio)

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen kommen insgesamt zu ähnlichen Ergebnissen. Die im EPAR berichtete Auswertung auf Basis einer seriellen Darstellung der Erregerfreiheit von Konvertern, die zu Baseline erregerpositiv und nach 12-monatiger Behandlung weiterhin erregerfrei waren und keine positive Flüssigkultur zu einem der Nachbeobachtungszeitpunkte aufwiesen, kam zu einem Anteil an Personen mit Erregerfreiheit 3 bzw. 12 Monate nach Beendigung der 12-monatigen Therapie nach kultureller Sputumkonversion von 13,4 % (30/224) bzw. 11,1 % (25/224). Diese sind um 2–3 % niedriger als die vom pU berechneten prozentualen Anteile (Tabelle 14).

Zu Baseline zeigten 73/335 (21,8 %) der Patientinnen und Patienten in der CONVERT-Studie Makrolid-resistente MAC-Erreger (Clarithromycin); 51 (22,9 %) Personen im Interventionsarm (ALIS + MDR) und 22 (19,6 %) Personen im Kontrollarm (MDR) [5]. Eine Post-hoc-Untersuchung der kulturellen Sputumkonversion bei Makrolid-Resistenz zeigte in der CONVERT-Studie für die Makrolid-resistenten Patientinnen und Patienten eine Rate der kulturellen Sputumkonversion bis Monat 6 von 13,7 % (7/51) im ALIS+MDR-Behandlungsarm bzw. 4,5 % (1/22) im MDR-Behandlungsarm [2,16].

Für die Endpunkte Erregerfreiheit 3 bzw. 12 Monate nach Therapieende wurden keine p-Werte für die Interaktionstests angegeben. Es wurden keine signifikanten Interaktionen bzw. keine p-Werte berichtet für Sputumkonversion zu Monat 6 und Erregerfreiheit 12 Monate unter Behandlung nach kultureller Sputumkonversion.

Rückfälle bzw. Neuinfektionen

Ergebnisse zu Rückfällen und Neuinfektionen sind Tabelle 15 zu entnehmen. Angaben zu Effektschätzern wurden nicht vorgelegt. Diese wären aufgrund der kleinen Gruppengröße im Vergleichsarm und dem Aufbruch der Randomisierung nur von geringer Aussagekraft.

Tabelle 15: Rückfälle bzw. Neuinfektionen in Konvertern der Studie CONVERT

CONVERT	ALIS + MDR N = 65 n (%) ¹⁾	MDR N = 10 n (%) ¹⁾	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Jegliche Rückfälle bzw. Neuinfektionen	13 (20,0)	4 (40,0)	k. A.
Rückfälle ²⁾	7 (10,8)	3 (30,0)	
Neuinfektionen ³⁾	6 (9,2)	1 (10,0)	

¹⁾ Prozentuale Anteile bezogen auf die Konverter

²⁾ Rückfälle definiert als positiver Erregernachweis mit dem gleichen MAC-Genotyp basierend auf Sequenzierung der 16S-rRNA-Untereinheit

³⁾ Neuinfektion definiert als positiver Erregernachweis mit einem anderen MAC-Genotyp basierend auf Sequenzierung der 16S-rRNA-Untereinheit

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)

6-Minuten-Gehstrecke

Ergebnisse zur 6-Minuten-Gehstrecke sind der Tabelle 16 zu entnehmen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet.

Tabelle 16: 6-Minuten-Gehstrecke in der ITT-Population der Studie CONVERT

CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM-Differenz [95%-KI] p-Wert
Baseline			
n (%)	220 (98,2)	111 (99,1)	
Mittelwert (SD), m	425,7 (127,6)	420,4 (126,7)	-
Monat 6			
n (%)	167 (74,6)	103 (92,0)	
Veränderung zu Baseline LSM (SE) gemäß ANCOVA – Multiple Imputation, m ^{1,2)}	-1,8 (12,6)	0,9 (13,7)	-2,7 [-21,8; 16,4] 0,78
Veränderung zu Baseline LSM (SE) gemäß MMRM, m ³⁾	-4,9 (11,7)	0,1 (12,5)	-4,9 [-21,9; 12,0] 0,57
Veränderung zu Baseline LSM (SE) gemäß ANCOVA – LOCF Imputation, m ^{2,4)}	-9,9 (12,7)	-5,4 (13,8)	-4,6 [-22,8; 13,6] 0,62
Monat 8			
n (%)	153 (68,3)	98 (87,5)	
Veränderung zu Baseline LSM (SE) gemäß ANCOVA – Multiple Imputation, m ¹⁾	6,1 (13,5)	8,2 (14,5)	-2,1 [-23,4; 19,1] 0,84

CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM-Differenz [95%-KI] p-Wert
Veränderung zu Baseline LSM (SE) gemäß MMRM, m ³)	-2,7 (15,9)	-0,9 (16,6)	-1,8 [-22,0; 18,5] 0,86
Veränderung zu Baseline LSM (SE) gemäß ANCOVA – LOCF Imputation, m ^{2,4)}	-3,3 (13,8)	3,6 (15,0)	-6,9 [-26,6; 12,8] 0,49

¹⁾ Fehlende Werte wurden unter der Annahme von Missing-Not-At-Random mit einem Pattern-Mixture-Modell multipel imputiert. Dabei wurde angenommen, dass fehlende Werte in der ALIS+MDR-Gruppe der Zielgrößenverteilung in der MDR-Gruppe folgen. Für eine in die ALIS+MDR-Gruppe randomisierte Person wurden Werte nicht imputiert, da diese nach Maßgabe des Prüfpersonals keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite absolvierte. Die Anzahl der durchgeführten Imputationen wurde nicht angegeben.

²⁾ Das ANCOVA-Modell enthielt Behandlungsarm und Stratum der Randomisierung als fixe Effekte und Baselinewerte der 6-Minuten-Gehstrecke als Kovariable.

³⁾ Das MMRM-Modell enthielt den Behandlungsarm, den Monat, die Interaktion von Behandlung x Monat und Stratum der Randomisierung als fixe Effekte, die 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline als Kovariate sowie die Baseline x Monat-Interaktion. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

⁴⁾ Der letzte fehlende Wert wurde durch den letzten verfügbaren Post-Baseline-Wert ersetzt.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ANCOVA: analysis of covariance; ITT: Intention-To-Treat; LSM: Least Square Means; LOCF: last observation carried forward; MMRM: Mixed-model repeated measure; KI: Konfidenzintervall; m: Meter, MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Es wurden keine signifikanten Interaktionen für die getesteten Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Region beobachtet.

EQ-5D-3L VAS

Ergebnisse zur EQ-5D-3L VAS sind Tabelle 17 zu entnehmen. Zu den Studienvisiten nach Monat 8 erfolgt die Erhebung nicht mehr in der gesamten ITT-Population, was in Rücklaufquoten von weniger als 70 % zu diesen Zeitpunkten resultiert. Es erfolgt daher keine Darstellung der Ergebnisse nach Monat 8. Effektschätzer für den Behandlungseffekt wurden nicht berechnet.

Tabelle 17: Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS in der ITT-Population der Studie CONVERT

CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Baseline				
n (%)	223 (99,6)	112 (100)		
Mittelwert (SD), mm ¹⁾	66,0 (22,3)	65,7 (19,8)		
Monat 6				
n (%)	171 (76,3)	105 (93,8)		
Veränderung zu Baseline MW (SD), mm ²⁾	7,1 (71,6)	2,5 (20,7)	k. A.	k. A.
Monat 8				
n (%)	162 (72,3)	100 (89,3)		
Veränderung zu Baseline MW (SD), mm ²⁾	2,0 (21,8)	2,6 (17,7)	k. A.	k. A.

¹⁾ Es können Werte zwischen 0 und 100 mm gemessen werden, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand ausdrücken.

²⁾ Unadjustiert

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; EQ-5D-3L: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); mm: Millimeter; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Interaktionstests für Subgruppenmerkmale wurden für den Endpunkt EQ-5D-VAS nicht durchgeführt.

Hospitalisierungen

Angaben zu Hospitalisierungen liegen separat für Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, EOT und EOS vor (siehe Nutzendossier, Modul 4 [8], Tabelle 4-66). Es liegen keine den gesamten Zeitraum bis Monat 6 bzw. 8 umfassende Auswertungen zu Hospitalisierungen vor. Die Auswertung der Hospitalisierungen pro Studienmonat ermöglicht keine für die Nutzenbewertung relevante Aussage und wird daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

3.4 Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire

Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire sind Tabelle 18 zu entnehmen. Zu den Studienvisiten nach Monat 8 erfolgt die Erhebung nicht mehr in der gesamten ITT-Population, was in Rücklaufquoten von weniger als 70 % zu diesen Zeitpunkten resultiert. Es erfolgt daher keine Darstellung der Ergebnisse nach Monat 8. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte nur zu Monat 6. Für die zu Monat 8 erhobenen Daten erfolgte keine statistische Auswertung mittels MMRM-Modell. Für den Gesamtscore und die Domäne Aktivität zeigt sich ein signifikanter Nachteil für ALIS zu Monat 6. Die klinische Relevanz des Effektes kann nicht eingeschätzt werden, da keine Angaben über Hedges' g vorgelegt wurden.

Tabelle 18: Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire zu Monat 6 innerhalb der ITT-Population der Studie CONVERT

CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM-Differenz [95%-KI] p-Wert ¹⁾	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Gesamtscore				
Baseline				
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)		
Mittelwert (SD), Punkte	39,92 (22,33)	39,25 (22,48)		
Monat 6				
n (%)	168 (75,0)	104 (92,9)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	3,32 (2,14)	0,16 (2,29)	3,16 [0,08; 6,23] 0,04	k. A.
Monat 8				
n (%)	158 (70,5)	96 (85,7)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domänenscore Symptome				
Baseline				

CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM-Differenz [95%-KI] p-Wert¹⁾	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
n (%)	222 (99,1)	112 (100)		
Mittelwert (SD), Punkte	49,19 (24,20)	47,95 (25,26)		
Monat 6				
n (%)	170 (75,9)	106 (94,6)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	3,15 (2,89)	1,06 (3,09)	2,09 [-2,04; 6,22] 0,32	k. A.
Monat 8				
n (%)	160 (71,4)	98 (87,5)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domänenscore Aktivität				
Baseline				
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)		
Mittelwert (SD), Punkte	47,51 (28,13)	47,28 (27,32)		
Monat 6				
n (%)	169 (75,4)	104 (92,9)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	4,64 (2,69)	0,59 (2,88)	4,05 [0,18; 7,92] 0,04	k. A.
Monat 8				
n (%)	160 (71,4)	97 (86,6)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Domänenscore Alltagsbelastung				
Baseline				
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)		
Mittelwert (SD), Punkte	32,80 (22,11)	32,95 (23,09)		
Monat 6				
n (%)	169 (75,4)	104 (92,9)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	2,92 (2,46)	0,02 (2,64)	2,90 [-0,63; 6,44] 0,11	k. A.
Monat 8				
n (%)	161 (71,9)	97 (86,6)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte ¹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ MMRM-Modell mit Behandlung, Monat, der Interaktion von Behandlung x Monat und der Randomisierungsstrata als feste Effekte, der jeweiligen SGRQ-Scores zu Baseline als Kovariate sowie der Baseline x Monat-Interaktion. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Für jede Domäne und auch als Gesamtwert können diese Scores Werte zwischen 0 und 100 Prozent erreichen, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität ausdrücken.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ITT: Intention-To-Treat; LSM: Least Square Means; k. A.: keine Angabe; MMRM: Mixed-model repeated measure; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Interaktionstests für Subgruppenmerkmale wurden für den Endpunkt St. George's Respiratory Questionnaire nicht durchgeführt.

3.5 Sicherheit

Die Häufigkeit von UE bis einschließlich Studienmonat 8 ist in Tabelle 19 zusammengefasst. In den Studienunterlagen konnten keine Informationen zu den bis Monat 8 aufgetretenen Unerwünschten Ereignissen des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, identifiziert werden.

Bis zum Studienende wurden in der Interventionsgruppe bei 98,2 % (n = 219) UE, bei 20,6 % (n = 46) UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 , bei 20,2 % (n = 45) SUE und bei 21,1 % (n = 47) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, beobachtet. Die Anzahl an Personen mit UE jeglichen Schweregrades ist damit gleich für die Zeit bis Monat 8 oder den gesamten Studienzeitraum. Im gesamten Studienzeitraum sind geringfügig mehr SUE aufgetreten als bis zu Monat 8.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] ¹⁾ p-Wert
UE	219 (98,2)	101 (90,2)	k. A.
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	42 (18,8)	18 (16,1)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Für den Zeitraum bis Monat 8 wurden keine Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT sind in Tabelle 20 aufgelistet. Unterschiede von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen bis zum Studienmonat 8 wurden für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (ALIS + MDR: 87 %, MDR: 50 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (ALIS + MDR: 38 %, MDR: 21 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ALIS + MDR: 33 %, MDR: 14 %) und für „Erkrankungen des Nervensystems“ (ALIS + MDR: 23 %, MDR: 11 %) beobachtet. Auf Ebene der PT traten Unterschiede von mehr als 10 % für Dysphonie (ALIS + MDR: 46 %, MDR: 2 %), Husten (ALIS + MDR: 38 %, MDR: 15 %), Dyspnoe (ALIS + MDR: 21 %, MDR: 8 %) sowie für Schwindel (ALIS + MDR: 16 %, MDR: 3 %) auf. Alle aufgezählten SOC und PT traten häufiger unter Behandlung mit ALIS auf.

Tabelle 20: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder 10 Personen und mind. 1 % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term ¹⁾	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	195 (87,4)	56 (50,0)	k. A.
Dysphonie	103 (46,2)	2 (1,8)	k. A.
Husten	84 (37,7)	17 (15,2)	k. A.
Dyspnoe	47 (21,1)	9 (8,0)	k. A.
Hämoptoe	39 (17,5)	15 (13,4)	k. A.
Schmerzen im Oropharynx	24 (10,8)	2 (1,8)	k. A.
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	18 (8,1)	3 (2,7)	k. A.
Giemen	15 (6,7)	2 (1,8)	k. A.
Sputum vermehrt	11 (4,9)	1 (0,9)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (41,7)	48 (42,9)	k. A.
Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion	15 (6,7)	8 (7,1)	k. A.
Nasopharyngitis	11 (4,9)	8 (7,1)	k. A.
Pneumonie	10 (4,5)	8 (7,1)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84 (37,7)	24 (21,4)	k. A.
Diarrhoe	27 (12,1)	5 (4,5)	k. A.
Übelkeit	25 (11,2)	4 (3,6)	k. A.
Erbrechen	12 (5,4)	3 (2,7)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (32,7)	16 (14,3)	k. A.
Fatigue	35 (15,7)	7 (6,3)	k. A.
Fieber	16 (7,2)	4 (3,6)	k. A.
Brustkorbbeschwerden	11 (4,9)	3 (2,7)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	50 (22,4)	17 (15,2)	k. A.
Arthralgie	15 (6,7)	3 (2,7)	k. A.
Rückenschmerzen	14 (6,3)	4 (3,6)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	51 (22,9)	12 (10,7)	k. A.
Kopfschmerz	22 (9,9)	5 (4,5)	k. A.
Schwindel	13 (5,8)	3 (2,7)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	40 (17,9)	12 (10,7)	k. A.

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term ¹⁾	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Untersuchungen	32 (14,4)	13 (11,6)	k. A.
Gewicht vermindert	15 (6,7)	1 (0,9)	k. A.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	33 (14,8)	10 (8,9)	k. A.
Tinnitus	18 (8,1)	1 (0,9)	k. A.
Augenerkrankungen	26 (11,7)	7 (6,3)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (10,3)	11 (9,8)	k. A.
Appetit vermindert	14 (6,3)	8 (7,1)	k. A.
Psychiatrische Erkrankungen	21 (9,4)	7 (6,3)	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (5,8)	7 (6,3)	k. A.
Herzkrankungen	12 (5,4)	5 (4,5)	k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (4,5)	2 (1,8)	k. A.

¹⁾ Personen werden nur einmal pro SOC und PT gezählt.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 nach Systemorganklassen und Preferred Terms

In den Studienunterlagen konnten keine Informationen zu den bis Monat 8 aufgetretenen Unerwünschten Ereignissen des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 identifiziert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder 10 Personen und mind. 1% nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term ¹⁾	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (11,2)	10 (8,9)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (8,5)	6 (5,4)	k. A.

¹⁾ Personen werden nur einmal pro SOC und PT gezählt.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 22: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Monat 8 in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term ¹⁾	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Sonstige respiratorische Ereignisse	168 (75,3)	42 (37,5)	k. A.
Bronchospasmus	64 (28,7)	11 (9,8)	k. A.
Hämoptoe	39 (17,5)	15 (13,4)	k. A.
Ototoxizität	39 (17,5)	10 (8,9)	k. A.
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung	32 (14,3)	11 (9,8)	k. A.
Exazerbation der COPD	18 (8,1)	4 (3,6)	k. A.
Allergische Alveolitis	6 (2,7)	0	k. A.
Nephrotoxizität	4 (1,8)	3 (2,7)	k. A.
Neuromuskuläre Ereignisse	5 (2,2)	0	k. A.

¹⁾ Personen werden nur einmal pro SOC und PT gezählt.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Subgruppenanalysen wurden für UE, die bis zum Monat 8 aufgetreten sind, nicht durchgeführt.

Charakteristika des UE Husten

Die Charakterisierung des UE Husten erfolgte nicht auf Basis der Daten bis Monat 8, sondern auf Basis des gesamten Studienzeitraums. Da Husten als UE nach Monat 8 aber nur bei 3 Teilnehmenden (1,3 %) der Interventionsgruppe und 1 Teilnehmenden (0,9 %) der Kontrollgruppe auftrat, kann die Darstellung auch auf Basis der Gesamtdaten erfolgen. Für Art und Dauer des Hustens wird in der Kontrollgruppe immer 0 angegeben. Es ist unklar, ob diese Angaben nicht erhoben oder nur nicht berichtet werden. Im Studienprotokoll wurden keine Angaben identifiziert, dass die Charakteristika des UE Husten nur für Teilnehmende der Interventionsgruppe dokumentiert werden sollten.

Tabelle 23: Charakteristika des UE Husten in der Studie CONVERT

Studie CONVERT	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)
Anzahl an Personen mit einem TEAE mit Husten	108 (48,4)	30 (26,8)
Art		
Episodisch	84 (77,8)	0 ¹⁾
Persistent	22 (20,4)	0 ¹⁾
Dauer		
≤ 1 Minute	57 (52,8)	0 ¹⁾
> 1 bis 10 Minuten	34 (31,5)	0 ¹⁾
> 10 bis 30 Minuten	10 (9,3)	0 ¹⁾

Studie CONVERT	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)
> 30 Minuten	8 (7,4)	0 ¹⁾
Zeitlicher Zusammenhang mit ALIS-Inhalation		
danach	49 (45,4)	-
davor	3 (2,8)	
während	31 (28,7)	
kein Zusammenhang	27 (25,0)	
Anzahl an Husten-Ereignissen		
1	74 (68,5)	22 (73,3)
2	24 (22,2)	6 (20,0)
3	8 (7,4)	2 (6,7)
4	1 (0,9)	0
5	1 (0,9)	0

¹⁾ Im Studienbericht wird hier 0 angegeben. Dies erscheint für alle Kategorien unplausibel. Es ist unklar, ob diese Angaben nicht erhoben oder nur nicht berichtet werden. Im Protokoll wurden keine Angaben identifiziert, dass die Charakteristika des UE Husten nur für Teilnehmende der Interventionsgruppe dokumentiert werden sollten.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); TEAE: Treatment emergent adverse event

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Amikacin

Liposomales Amikacin zur Inhalation 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. Es soll zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch MAC-Erreger wirksam sind [7]. Die Behandlung sollte nach Konversion der Sputumkultur für 12 Monate fortgesetzt werden [7]. Die maximale Behandlungsdauer mit liposomalem Amikacin zur Inhalation sollte 18 Monate nicht überschreiten [7]. Wenn nach maximal 6-monatiger Behandlungsdauer keine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, soll die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation nicht weiter fortgesetzt werden [7]. Diese in der Fachinformation definierten Anforderungen an die Behandlung mit ALIS wurden in der pivotalen CONVERT-Studie angewendet. In die Studie sollten gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten mit positivem Nachweis einer MAC-NTM-Lungeninfektion nach einer Behandlung mit einem MDR aus mindestens 2 Antibiotika für eine Mindestdauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten, die entweder noch andauerte oder nicht mehr als 12 Monate vor dem Screening gestoppt worden war, eingeschlossen werden. Im Median (min; max) lag die Dauer der MDR-Vortherapie bei 2,6 (0,6; 22) bzw. 2,4 (0,2; 18,8) Jahren in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe. Die Studienpopulation weist demzufolge eine mehrjährige erfolglose Behandlung der MAC-NTM-Lungeninfektion auf. Sie kann daher eine Population mit begrenzten Behandlungsoptionen widerspiegeln. Die Dosierung erfolgte FI-konform. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer gegen Amikacin resistenten pulmonalen MAC-Infektion (minimale Hemmkonzentration, MHK > 64 µg/ml). In der Fachinformation wird keine Testung auf Amikacinresistenz vorgeschrieben. Es wird darauf verwiesen, dass die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika zu beachten sind. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen waren Personen mit erworbenem und primärem Immunschwächesyndrom. Diese könnten einen Teil der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet ausmachen.

Die Zulassung erfolgte ohne Besonderheiten bzw. weitere Bedingungen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten, offenen, multizentrischen Studie CONVERT zur Sicherheit und Wirksamkeit von liposomalem Amikacin zur Inhalation (ALIS) als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationstherapie (MDR) im Vergleich zur antibiotischen Kombinationstherapie allein bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Mycobacterium-avium-Komplex-(MAC)-Infektion ohne zystische Fibrose. Die Studie ist abgeschlossen und es liegt der Studienbericht der finalen Analyse vor. In die Studie CONVERT wurden insgesamt 336 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche in insgesamt 127 Studienzentren (davon 4 in Deutschland und 35 in Europa) rekrutiert und untersucht wurden. Fast die Hälfte der Studienpopulation (47,3 %) wurde in Nordamerika behandelt, knapp ein Viertel (22,6 %) in Europa und der Rest in Asien (vorwiegend Japan) und Ozeanien.

Die Studie CONVERT gliederte sich in eine Screeningphase, eine bis zu 16 Monate dauernde Behandlungsphase und eine 12-monatige Nachbeobachtungsphase. Zu Monat 8 erfolgt auf Basis

der bis Monat 6 gewonnenen Sputumproben eine Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Erregerfreiheit. Patientinnen und Patienten, die bis Monat 6 mindestens 3 aufeinanderfolgende, monatliche Sputumproben mit negativem Erregernachweis hatten, wurden als Konverter definiert und setzten die Studie und die Behandlung für insgesamt 12 Monate nach dem erstmaligen negativen Erregernachweis fort. Danach wurde die gesamte antibiotische Therapie beendet und die Teilnehmenden wurden für weitere 12 Monate nachbeobachtet. Patientinnen und Patienten, die keine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten oder einen erneuten positiven Erregernachweis bis Monat 6 aufwiesen, sollten die Studie gemäß Protokoll zu Monat 8 beenden (EOT). Es ist unklar, inwieweit die Studienteilnehmenden, die die Studie zu Monat 8 aufgrund fehlender Wirksamkeit beendeten, an weiteren Erhebungen von Unerwünschten Ereignissen (UE) 28 Tage nach EOT, zu Monat 12 (ab Baseline) und 12 Monate nach EOT teilnahmen, da das Studienprotokoll keine Einnahme eines MDR in der Nachbeobachtungsphase erlaubte. Weiterhin ist unklar, ob die Beendigung der Studienteilnahme aufgrund fehlender Konversion immer mit der Studienvsiste zu Monat 8 erfolgte oder ob einzelne Teilnehmende schon zwischen Monat 6 und der Monat-8-Vsiste bei Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiellen Untersuchung die Studie verließen. Insgesamt 71 % des Interventionsarms und 91 % des Kontrollarms wurden als Nichtkonverter gewertet und nahmen dementsprechend nach Monat 8 nicht mehr an den in den Studienvsiten geplanten Untersuchungen teil. 80 % der Kontrollgruppe und 33 % der Interventionsgruppe gingen zu diesem Zeitpunkt in die offene Extensionsstudie INS-312 über und wurden für die Ereigniszeitanalysen (Gesamtüberleben, UE) zensiert. Die Erhebung der meisten Endpunkte erfolgt nach Monat 8 demzufolge nicht bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten und damit nicht mehr basierend auf dem ITT-Prinzip. Auswertungen nach Monat 8 können für die Nutzenbewertung daher nur noch sehr eingeschränkt herangezogen werden. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viel Teilnehmende vor Monat 8 die Einnahme der Studienmedikation oder die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, wie viel Personen die 8-monatige Behandlung vollständig abgeschlossen haben, wie viele Personen ihre Studienteilnahme aufgrund der ausbleibenden Sputumkonversion beendeten und wie lang die mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer bis Monat 8 war. Über die gesamte Studie hinweg brachen ca. 35 % des Interventionsarms und 11 % des Kontrollarms die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig ab (siehe Tabelle 8). Ein vorzeitiger Abbruch der Studie wurde für 27 % der Interventionsgruppe und 13 % der Kontrollgruppe registriert (siehe Tabelle 8). Zur Interpretation dieser Werte ist zu beachten, dass für Nicht-Konverter die Studie dann als abgeschlossen galt, wenn diese alle Dosierungen und im Protokoll vorgeschriebenen Prozeduren bis einschließlich Monat 6 absolviert hatten. Das Aufaddieren der Abbruchgründe ist in der Summe geringer als die Anzahl an Personen mit einem Abbruch der Studie (siehe Tabelle 8). Der Grund dafür ist unklar. Für die Interventionsgruppe wurde eine mediane Behandlungsdauer mit ALIS von 7,8 Monaten berechnet. Angaben zur Behandlungsdauer mit MDR werden weder für die Interventions- noch für die Kontrollgruppe angegeben. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer über die gesamte Studie hinweg war in der Interventionsgruppe mit 329 Tagen deutlich länger als im Kontrollarm, wo sie bei 237 Tagen lag. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die längere durchschnittliche Beobachtungsdauer im Interventionsarm könnte auf den höheren Anteil an Teilnehmenden im Interventionsarm nach Monat 8 zurückzuführen sein. Insgesamt ist der Patientenfluss der Studie CONVERT nur eingeschränkt nachvollziehbar.

Das Alter der Studienteilnehmenden lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen im Mittel bei 65 Jahren. Bei der Verteilung des Geschlechts über die Studienarme zeigten sich Imbalancen.

Der Anteil an Frauen an der Studienpopulation betrug 74 % im Interventionsarm und 61 % im Kontrollarm. Ebenfalls Imbalancen wurden für den Anteil an Personen mit MDR aus 3 antibiotischen Wirkstoffen (ALIS + MDR: 65 %, MDR: 75 %), die durchschnittliche Erkrankungsdauer (ALIS + MDR: 6,3 Jahre, MDR: 4,6 Jahre) und den Anteil an Teilnehmenden mit COPD (ALIS + MDR: 22 %, MDR: 33 %) beobachtet. Andere Merkmale wie die Randomisierungsstrata (Rauchstatus und MDR-Vortherapie), BMI, Region und weitere Komorbiditäten waren ausbalanciert, sodass nicht davon ausgegangen wird, dass die Randomisierung nicht erfolgreich war. Der Einfluss der einzelnen Imbalancen auf die Auswertung zu den untersuchten Endpunkten ist unklar, da keine entsprechenden Sensitivitätsanalysen mit Adjustierungen vorgelegt wurden.

Alle Studienteilnehmenden der CONVERT-Studie erhielten eine konstante antibiotische Kombinationstherapie als Basistherapie. Diese sollte aus mindestens 2 Antibiotika bestehen und auf der 2007-ATS/IDSA-Leitlinie oder einer entsprechenden lokalen Leitlinie basieren. Anpassungen des Regimes sollten nur aufgrund von Sicherheitsbedenken erfolgen oder wenn eine Notfallmedikation erforderlich war. Diese Therapie sollte vor Baseline für mindestens 6 Monate durchgeführt worden sein. Ca. 10 % der Studienteilnehmenden hatten die antibiotische Kombinationstherapie zwischen 3 und 12 Monaten vor Studienbeginn abgesetzt. Die in den Leitlinien am häufigsten empfohlene antibiotische Kombinationstherapie [3,6] basierend auf einer 3-fach Kombination aus Ethambutol, einem Makrolid und Rifamycin wurde zu Baseline nur von ca. 55 % der Studienteilnehmenden befolgt. Insgesamt 20 % der Teilnehmenden im Interventionsarm und 15 % im Kontrollarm führten zu Baseline eine antibiotische Therapie mit weniger als 3 Antibiotika durch. Eine Optimierung der antibiotischen Therapie war weder zu Baseline noch im Studienverlauf geplant. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die von einigen Studienteilnehmenden durchgeführte antibiotische Therapie eine Untertherapie der MAC-NTM-Erkrankung darstellte. Als geeignete Therapiealternative im Anwendungsgebiet gilt eine patientenindividuelle antibiotische Kombinationstherapie unter Auswahl von Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifabutin und Rifampicin unter Berücksichtigung der Vortherapie, von Komorbiditäten (HIV-Infektion), des (lokalen) Resistenzprofils und der Erregersensibilität. In der CONVERT-Studie wurde eine patientenindividuelle Therapie durchgeführt, allerdings wurde in den Studienunterlagen nicht dokumentiert, wie Vortherapie, das Resistenzprofil und die Erregersensibilität zur Therapieauswahl berücksichtigt wurden. Die Therapie sollte auf der 2007-ATS/IDSA-Leitlinie [3] oder einer entsprechenden lokalen Leitlinie basieren. Die 2007-ATS/IDSA-Leitlinie [3] sieht eine Resistenztestung von MAC-Isolaten nur gegenüber Clarithromycin vor. Die Resistenztestung gegenüber Clarithromycin war im Protokoll der CONVERT-Studie nicht explizit vorgesehen und erfolgte erst retrospektiv [2]. Laut Studienprotokoll war lediglich eine Testung der Resistenz gegenüber Amikacin vorgesehen und es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer minimalen Hemmkonzentration $< 64 \mu\text{g/ml}$ eingeschlossen. Angaben dazu, wie viele der gescreenten Personen aufgrund einer Amikacinresistenz von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, liegen nicht vor. Der pU führt im Dossier Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Beschränkung der Wirkstoffauswahl auf Ethambutol, Makrolide und Rifamycin für die Endpunkte Erregerfreiheit und UE durch. Diese Analysen besitzen für die Nutzenbewertung wenig Relevanz, da die Erregerfreiheit ein Endpunkt mit unklarer Patientenrelevanz ist und in der Sensitivitätsanalyse für UE auch Zeiten nach Monat 8 berücksichtigt wurden.

Angaben zur Begleitmedikation bis Monat 8 liegen nicht vor. Unterschiede von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen wurden für die ATC4-Klasse selektive Beta-2-

Adrenorezeptoragonisten (ALIS + MDR: 51,3 %, MDR: 39,3 %) über den gesamten Studienzeitraum, inkl. der Nachbeobachtungsphase, erfasst. Als häufig angewendeter Wirkstoff in dieser ATC4-Klasse ist Salbutamol mit einer ähnlich ausgeprägten Differenz zwischen den Studienarmen gelistet (ALIS + MDR: 37,1 %, MDR: 24,1 %). Weniger stark ausgeprägte Unterschiede (größer 5 %, aber weniger als 10 %) wurden in der ATC4-Klasse „Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose“ (ALIS + MDR: 83,0 %, MDR: 76,8 %) für den Wirkstoff Ethambutol (ALIS + MDR: 74,6 %, MDR: 67,0 %), in der ATC4-Klasse Fluorochinole (ALIS + MDR: 27,2 %, MDR: 35,7 %) für die Wirkstoffe Levofloxacin (ALIS + MDR: 8,0 %, MDR: 17,0 %) und Moxifloxacin (ALIS + MDR: 6,3 %, MDR: 11,6 %), in der ATC4-Klasse Glucocorticoide (ALIS + MDR: 26,8 %, MDR: 20,5 %) für den Wirkstoff Prednison (ALIS + MDR: 13,8 %, MDR: 7,1 %) sowie in der ATC4-Klasse Benzodiazepin-Derivate (ALIS + MDR: 20,1 %, MDR: 10,7 %) beobachtet.

Die CONVERT-Studie ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Teilnehmende der Kontrollgruppe erhielten keine über die antibiotische Kombinationstherapie (Socketherapie) hinausgehende Studienmedikation. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

4.3 Mortalität

In der Studie CONVERT sind im gesamten Studienzeitraum 4,9 % der Interventions- und 7,1 % der Kontrollgruppe verstorben. Die statistische Analyse des Gesamtüberlebens wird aufgrund des Studiendesigns und der dadurch bedingten informativen Zensierungen innerhalb des Studienmonats 8 als so stark verzerrt eingeschätzt, dass keine Darstellung der Effektschätzer und p-Werte aus dem Cox-Modell erfolgt. Zusätzlich wurden Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einem Rank-Preserving-Structural-Failure-Time-(RPSFT)-Modell vorgelegt. Im RPSFT-Modell erfolgt keine Zensierung der Teilnehmenden, die in die Extensionsstudie INS-312 übergehen, sondern es werden die in der Extensionsstudie beobachteten Überlebenszeiten berücksichtigt und unter der Annahme gewichtet, dass Patientinnen und Patienten ihre Behandlung in der Studie INS-312 entsprechend der Randomisierung der Studie CONVERT fortgeführt hätten. Dem RPSFT-Modell liegt die Annahme des „Common Treatment Effects“ zugrunde, der sich anhand empirischer Daten nicht nachweisen lässt und der grundsätzlich infrage gestellt werden kann [12]. Der pU führt keine Begründung an, warum in der vorliegenden Situation von „Common Treatment Effects“ auszugehen ist. Zudem fehlt eine detaillierte Beschreibung des verwendeten Modells. So ist beispielsweise unklar, ob die Stratifizierungsfaktoren im RPSFT-Modell berücksichtigt wurden. Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt in der Studie CONVERT nur bis Monat 8 innerhalb der ITT-Population, daher kann der Effekt auf das Gesamtüberleben nur auf Basis der bis Monat 8 erhobenen Daten beurteilt werden. Effektschätzer bis einschließlich Monat 8 konnten in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden. Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben zeigen keine Unterschiede im Verlauf bis Monat 8.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Es liegen keine statistischen Auswertungen über den für die Nutzenbewertung relevanten Zeitraum bis Monat 8 vor. Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben zeigen keine Unterschiede im Verlauf bis Monat 8. Eine abschließende Bewertung ist auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt.

4.4 Morbidität

In der Nutzenbewertung wurden die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte 6-Minuten-Gehstrecke, VAS des EQ-5D-3L und Hospitalisierungen herangezogen. Für die 6-Minuten-Gehstrecke liegen Auswertungen zu Monat 6 und Monat 8 vor, wobei die Analyse zu Monat 6 als sekundärer Endpunkt und die zu Monat 8 als explorativer Endpunkt im Protokoll definiert waren. Der Anteil fehlender Werte im Interventionsarm liegt zu Monat 6 bei ca. 25 % und zu Monat 8 bei ca. 32 %. Im Kontrollarm war der Anteil fehlender Werte deutlich niedriger (Monat 6: 8 % und Monat 8: 12 %). Es wurden statistische Modellierungen mittels ANCOVA-Modellen mit Imputation fehlender Werte auf Basis von Pattern-Mixture-Modellen und der LOCF-Methode durchgeführt. Außerdem wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis eines MMRM-Modells vorgenommen. Keine der durchgeführten Analysen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotential für die Analyse der 6-Minuten-Gehstrecke wird als hoch bewertet, da unklar ist, ob die Verblindung des Studienpersonals für den 6-Minuten-Gehtest in der ansonsten unverblindeten Studie aufrechterhalten werden konnte, sowie aufgrund des deutlich erhöhten Anteils an fehlenden Werten im Interventionsarm. Vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest wurden Gesamt-Fatigue und Dyspnoe mittels Borg-Skala erhoben. Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patientinnen und Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität verbunden sind. Diese erscheinen patientenrelevant. Es ist unklar, warum keine Auswertung der mittels Borg-Skala erhobenen Werte für Fatigue und Dyspnoe geplant war und auch keine Post-hoc-Analysen für die Nutzenbewertung erfolgten.

Für die VAS des EQ-5D-3L werden ebenfalls die zu Monat 6 und 8 ermittelten Werte als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Der Effekt von ALIS auf den Endpunkt EQ-5D-3L VAS kann jedoch nicht bewertet werden, da keine statistische Analyse durchgeführt wurde. Es wurden lediglich unadjustierte mittlere Veränderungen zu Baseline innerhalb der Studienarme berechnet. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einer Schwelle von genau 15 % der Skalenspannweite (= 15 mm) für die VAS des EQ-5D-3L möglich [11]. Auch für diesen Endpunkt wird von einem hohen Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns und des deutlich erhöhten Anteils an fehlenden Werten im Interventionsarm ausgegangen (zu Monat 6: ALIS + MDR: 24 %, MDR: 7 %).

Für den Endpunkt Hospitalisierungen wurden vom pU ebenfalls keine für die Nutzenbewertung aussagekräftigen Analysen vorgelegt. Die vom pU ergänzend dargestellten Auswertungen bestehen aus relativen Häufigkeiten, die separat für Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 Monate, EOT und EOS dargestellt werden. Diese Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von geringer Relevanz, da die Zeiträume zu kurz sind und eine Aufsummierung der Hospitalisierungen über den für die Nutzenbewertung relevanten Zeitraum von 8 Monaten aufgrund von möglichen Mehrfachhospitalisierungen nicht möglich ist.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Für 2 (EQ-5D-3L VAS, Hospitalisierung) der 3 patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte wurden vom pU keine ausreichenden statistischen Analysen vorgelegt, um Unterschiede zwischen den Studienarmen beurteilen zu können. Für die 6-Minuten-Gehstrecke wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei hohem Verzerrungspotential beobachtet.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie CONVERT mithilfe des St. George's Respiratory Questionnaire erhoben. Er wurde entwickelt, um den Gesundheitszustand (Lebensqualität) von Menschen mit obstruktiven Lungenerkrankungen zu erfassen. Es werden ein Gesamtscore und Domänenscores für die 3 Domänen Symptome, Aktivität und Alltagsbelastung berechnet. Höhere Werte drücken größere Einschränkungen, niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität aus. Vergleichende Analysen konnten in den vorliegenden Studienunterlagen nur für Monat 6 (dem im Protokoll präspezifizierten Analysezeitpunkt), nicht aber für Monat 8 identifiziert werden. Zu Monat 6 wurde eine statistisch signifikante Verschlechterung des Gesamtscores beobachtet (LSM-Differenz [95%-KI] = 3,16 [0,08; 6,23], $p = 0,04$). Bezogen auf die 3 Domänenscores werden Verschlechterungen in allen 3 Scores beobachtet. Nur der Score für die Domäne Aktivität verschlechtert sich statistisch signifikant (LSM-Differenz [95%-KI] = 4,05 [0,18; 7,92], $p = 0,04$). Die klinische Relevanz der Veränderungen kann auf Basis der vorgelegten statistischen Auswertungen nicht beurteilt werden, da keine Werte für standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g [11] in den vorliegenden Studienunterlagen identifiziert werden konnten. Eine Analyse auf Basis von Post-hoc-Responderanalysen mit einer Schwelle von genau 15 % der Skalenspannweite wäre darüber hinaus von Vorteil [11]. Der pU beschreibt, dass die Mittelwertdifferenz für den Gesamtscore unter der für andere chronische Lungenerkrankungen etablierten MID von 4 Punkten liegt. Es werden jedoch keine Validierungsstudien für eine MID für Mittelwertdifferenzen vorgelegt, sodass diese MID nicht für die Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen werden kann. Des Weiteren beschreibt der pU , dass die beobachteten Unterschiede sich durch die erhöhte Therapielast und die in der Anfangszeit nach Aufnahme der ALIS-Therapie häufiger auftretenden respiratorischen Nebenwirkungen erklären lassen und nur vorübergehend sind. Da kein valider Vergleich zu Monat 8 vorgelegt wurde, kann nicht beurteilt werden, ob die Verschlechterung im Gesamtscore und in den Domänenscores nur vorübergehend auftrat. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und des deutlich erhöhten Anteils an fehlenden Werten im Interventionsarm (zu Monat 6: ALIS + MDR: 25 %, MDR: 7 %) als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Zu Monat 6 wurde eine statistisch signifikante Verschlechterung des Gesamtscores (LSM-Differenz [95%-KI] = 3,16 [0,08; 6,23], $p = 0,04$) sowie der Domäne Aktivität (LSM-Differenz [95%-KI] = 4,05 [0,18; 7,92], $p = 0,04$) mit einem hohen Verzerrungspotential beobachtet. Die klinische Relevanz des Effektes kann nicht abschließend beurteilt werden, da keine Angaben zu Hedges' g vorliegen.

4.6 Sicherheit

Die Erhebung von UE erfolgte in allen Studienphasen. Für die Auswertungen im Studienbericht wird jedoch nur der Zeitraum bis 28 Tage nach Beendigung der Therapie berücksichtigt. Die Erhebung von UE erfolgte (wie die anderer Endpunkte auch) nach Monat 8 nicht mehr innerhalb der ITT-Population. Für die Nutzenbewertung werden daher die Analysen der UE basierend auf dem Zeitraum bis einschließlich Monat 8 herangezogen. Für diesen post hoc im Studienbericht dargestellten Analysezeitraum wurden vom pU für das Dossier keine Effektschätzer berechnet, sodass die Darstellung der UE in der Nutzenbewertung lediglich deskriptiv erfolgt. Angaben zur Beobachtungszeit für UE bis zum Monat 8 liegen nicht vor. Aufgrund der höheren Anzahl an Abbrüchen der Studienmedikation und der Studie im Interventionsarm ist anzunehmen, dass die Beobachtungszeit bis Monat 8 im Interventionsarm kürzer war als die im Kontrollarm. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der

deskriptiven Werte. Angaben zu UE des Schweregrades ≥ 3 und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, liegen für den Zeitraum bis Monat 8 nicht vor. SUE traten bis Monat 8 geringfügig häufiger im Interventionsarm auf (ALIS + MDR: 19 %, MDR: 16 %). Für UE jeglichen Schweregrades wurden Unterschiede von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen bis zum Studienmonat 8 für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (ALIS + MDR: 87 %, MDR: 50 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (ALIS + MDR: 38 %, MDR: 21 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ALIS + MDR: 33 %, MDR: 14 %) und für „Erkrankungen des Nervensystems“ (ALIS + MDR: 23 %, MDR: 11 %) beobachtet. Auf Ebene der PT traten Unterschiede von mehr als 10 % für Dysphonie (ALIS + MDR: 46 %, MDR: 2 %), Husten (ALIS + MDR: 38 %, MDR: 15 %), Dyspnoe (ALIS + MDR: 21 %, MDR: 8 %) sowie für Schwindel (ALIS + MDR: 16 %, MDR: 3 %) auf. Alle aufgezählten SOC und PT traten häufiger unter Behandlung mit ALIS auf. Für SUE traten in keiner SOC und PT Unterschiede von mehr als 10 % auf. Als UE von besonderem Interesse waren Bronchospasmus, Hämoptoe, infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, Exazerbation der COPD, allergische Alveolitis, sonstige respiratorische Ereignisse sowie Ototoxizität, Nephrotoxizität und neuromuskuläre Ereignisse definiert. Unterschiede von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen wurden für Bronchospasmus (ALIS + MDR: 29 %, MDR: 10 %) und sonstige respiratorische Ereignisse (ALIS + MDR: 75 %, MDR: 38 %) beobachtet. Beide Ereignisse traten häufiger im Interventionsarm als im Kontrollarm auf. Einige der UE von besonderem Interesse traten seltener als bei 10 % der Teilnehmenden auf, sodass für diese keine Unterschiede von mehr als 10 % beobachtet werden können. Im EPAR werden allergische Alveolitis, Ototoxizität, Nephrotoxizität und neuromuskuläre Ereignisse als wichtige identifizierte Risiken aufgeführt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass in den dargestellten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung enthalten sein können. Es wurden keine Auswertungen von UE vorgelegt für die Ereignisse, die der Grunderkrankung zugerechnet werden, begründet und präspezifiziert ausgeschlossen wurden. Weiterhin kann das Berichten von UE aufgrund des offenen Studiendesigns verzerrt sein, sodass insgesamt von einem hohen Verzerrungspotential für den Endpunkt UE ausgegangen wird.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Es liegt ein Nachteil für UE jeglichen Schweregrades in einzelnen SOC und PT auf Basis deskriptiver Auswertungen vor. Auch einzelne UE von besonderem Interesse traten häufiger unter der Behandlung mit ALIS auf. Bis Monat 8 liegen nur deskriptive Auswertungen zu Unerwünschten Ereignissen vor, weshalb der Effekt von ALIS auf das Auftreten von Unerwünschten Ereignissen nicht abschließend beurteilt werden kann. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird als hoch eingeschätzt.

4.7 Weitere Aspekte

Resistenzuntersuchung

Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Alle randomisierten Personen waren gemäß Einschlusskriterien sensitiv gegenüber Amikacin. Zu Baseline wiesen 22 % der Patientinnen und Patienten in der CONVERT-Studie Makrolid-resistente MAC-Erreger (Clarithromycin) auf. Weitere Daten zur Einschätzung der antibakteriellen Aktivität/Erreger-Sensibilität (z. B. In-vitro-Daten und epidemiologische Daten) wurden nicht vorgelegt.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Behandlung soll nur durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet und betreut werden, die bzw. der in der Behandlung von nicht-tuberkulösen Lungenerkrankungen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex gehörende Erreger, erfahren ist.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Amikacin (in liposomaler Formulierung) 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. Die Nutzenbewertung von Amikacin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CONVERT. Es handelt sich bei der Studie CONVERT um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Amikacin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CONVERT

Endpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	Effekt
Mortalität			
Gesamtmortalität			n. b. ¹⁾
Todesfälle, n (%)	11 (4,9)	8 (7,1)	
Morbidität			
6-Minuten-Gehstrecke zu Monat 6			↔
Veränderung zu Baseline, LSM (SE), m ²	-1,8 (12,6)	0,9 (13,7)	
LSM-Differenz [95%-KI], p-Wert ²⁾	-2,7 [-21,8; 16,4] 0,78		
EQ-5D-3L VAS zu Monat 6³⁾			n. b. ⁵⁾
Veränderung zu Baseline, MW (SD), mm ⁴⁾	7,1 (71,6)	2,5 (20,7)	
Hospitalisierungen (bis Monat 8)⁶⁾			n. b. ⁵⁾
Mindestens eine Hospitalisierung, n (%)	k. A.	k. A.	
Lebensqualität			
St. George's Respiratory Questionnaire zu Monat 6⁷⁾			↓ ⁹⁾
Gesamtscore, LSM-Differenz [95%-KI], p-Wert ⁸⁾	3,16 [0,08; 6,23], 0,04		
Sicherheit (bis Monat 8)			
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)	k. A.	k. A.	n. b. ¹⁰⁾
SUE, n (%)	42 (18,8)	18 (16,1)	n. b. ¹⁰⁾
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	k. A.	k. A.	n. b. ¹⁰⁾
UE von besonderem Interesse			
Sonstige respiratorische Ereignisse, n (%)	168 (75,3)	42 (37,5)	n. b. ¹⁰⁾
Bronchospasmus, n (%)	64 (28,7)	11 (9,8)	n. b. ¹⁰⁾
Hämoptoe, n (%)	39 (17,5)	15 (13,4)	n. b. ¹⁰⁾

Endpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	Effekt
Ototoxizität, n (%)	39 (17,5)	10 (8,9)	n. b. ¹⁰⁾
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, n (%)	32 (14,3)	11 (9,8)	n. b. ¹⁰⁾
Exazerbation der COPD, n (%)	18 (8,1)	4 (3,6)	n. b. ¹⁰⁾
Allergische Alveolitis, n (%)	6 (2,7)	0	n. b. ¹⁰⁾
Nephrotoxizität, n (%)	4 (1,8)	3 (2,7)	n. b. ¹⁰⁾
Neuromuskuläre Ereignisse, n (%)	5 (2,2)	0	n. b. ¹⁰⁾

¹⁾ Valide Effektschätzer können aufgrund des Studiendesigns nur für die Studienphase bis Monat 8 berechnet werden. Es wurden keine Effektschätzer über diesen Zeitraum berechnet.

²⁾ Fehlende Werte wurden unter der Annahme von Missing-Not-At-Random mit einem Pattern-Mixture-Modell multipel imputiert. Dabei wurde angenommen, dass fehlende Werte in der ALIS+MDR-Gruppe der Zielgrößenverteilung in der MDR-Gruppe folgen. Für eine in die ALIS+MDR-Gruppe randomisierte Person wurden Werte nicht imputiert, da diese nach Maßgabe des Prüfpersonals keine Studienmedikation erhielt und keine Baseline-Visite hatte. Die Anzahl der durchgeführten Imputationen wurde nicht angegeben. Effektschätzer und p-Wert basieren auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlungsarm und Stratum der Randomisierung als fixe Effekte und Baselinewerten der 6-Minuten-Gehstrecke als Kovariable.

³⁾ Wertebereich von 0–100, höhere Werte repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand.

⁴⁾ Unadjustiert

⁵⁾ Effektschätzer konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

⁶⁾ Angaben zu Hospitalisierungen über den Studienzeitraum von der Randomisierung bis Monat 8 konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

⁷⁾ Wertebereich von 0–100, höhere Werte repräsentieren eine schlechtere Lebensqualität.

⁸⁾ MMRM-Modell mit Behandlung, Monat, der Interaktion von Behandlung × Monat und der Randomisierungsstrata als feste Effekte, der jeweiligen SGRQ-Scores zu Baseline als Kovariate sowie der Baseline × Monat-Interaktion. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

⁹⁾ Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Nachteils ist unklar, da keine Werte für Hedges' g vorgelegt wurden.

¹⁰⁾ Es wurden keine Effektschätzer für den Zeitraum bis Studienmonat 8 vorgelegt.

Abkürzungen: ALIS: liposomales Amikacin zur Inhalation; ANCOVA: analysis of covariance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D-3L: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MDR: Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie); MMRM: Mixed-model repeated measure; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala

Referenzen

1. **American Thoracic Society.** ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002;166(1):111-117.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Arikayce liposomal (International non-proprietary name: amikacin): European public assessment report EMEA/H/C/005264/0000 [online]. 23.07.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al.** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(4):367-416.
4. **Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al.** Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(8):928-934.
5. **Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al.** Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by Mycobacterium avium complex (CONVERT) a prospective, open-label, randomized study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018;198(12):1559-1569.
6. **Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al.** British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
7. **Insmmed.** Arikayce liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler [online]. 10.2020. Berlin. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. **Insmmed Germany.** ALIS (Arikayce liposomal): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 27.11.2020.
9. **Insmmed Germany.** ALIS (Arikayce liposomal): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 27.11.2020.
10. **Insmmed Incorporated.** A randomized, open-label, multicenter study of liposomal amikacin for inhalation (LAI) in adult subjects with nontuberculous mycobacterial (NTM) lung infection caused by mycobacterium avium complex (MAC) that are refractory to treatment (INS-212): clinical study report [unveröffentlicht]. 09.10.2019.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Vers. 6.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2020. [Zugriff: 20.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030.

12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 27.01.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf.
13. **Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM.** The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 33-27.
14. **Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P.** A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1321-1327.
15. **Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA.** Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2019;20(1):286.
16. **Winthrop KL, Flume PA, Thomson R, Brown-Elliott BA, Wallace JRJ, Griffith DE, et al.** Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) for treatment-refractory mycobacterium avium complex (MAC) lung disease: effect of baseline amikacin and clarithromycin susceptibility on culture conversion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;201(ATS 2020 International Conference Abstract Issue):A4494.