

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

ALIS (ARIKAYCE[®] liposomal)

Insmed Germany GmbH

Modul 3 A

Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Stand: 27.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Fall-Kontroll-Studien zur Mortalität bei Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion	20
Tabelle 3-2: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation	34
Tabelle 3-3: Auf Grundlage von Kassendaten-Analysen geschätzte Prävalenz und Inzidenz der pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland	36
Tabelle 3-4: Systematische Übersichtsarbeiten mit Angaben zu Therapieergebnissen bei pulmonaler MAC-Infektion.....	41
Tabelle 3-5: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation von ALIS in Deutschland	46
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-17: Übersicht der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	86
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91
Tabelle 3-19: Ärztlichen Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes...	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: NTM-Pathogenese und Makrophagen-Interaktion	16
Abbildung 3-2: Mortalitätsraten bei Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion in Deutschland	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ALIS	Liposomales Amikacin zur Inhalation
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMVSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CF	Zystische Fibrose (engl.: <i>cystic fibrosis</i>)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl.: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>U.S. Food and Drug Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPL	Glykopeptidolipide
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRI	<i>German Health Risk Institute</i>
ICD-10-GM	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision, <i>German Modification</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>

i. H. v.	in Höhe von
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex (engl.: <i>Mycobacterium avium complex</i>)
MHK	minimale Hemmkonzentration
NTM	Nichttuberkulöse Mykobakterien
PSP	Patientenunterstützungsprogramm (engl.: <i>patient support program</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TLR	<i>Toll-like</i> Rezeptoren
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

ARIKAYCE[®] liposomal mit dem Wirkstoff Amikacinsulfat (liposomal), im Folgenden als Liposomales Amikacin zur Inhalation (ALIS) bezeichnet, wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten

Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].

Als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde für ALIS am 8. April 2014 eine *orphan designation* in der Indikation „Behandlung von durch nichttuberkulöse Mykobakterien hervorgerufenen Lungenerkrankung“ durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/14/1259) sowie in September 2020 bestätigt [2]. Nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen [3].

Trotzdem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet eine zVT entsprechend den in § 6 Abs. 3 Satz 2 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) genannten Kriterien hergeleitet. Die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet lautet:

„Patientenindividuelle antibiotische Kombinationstherapie“.

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

Die genaue Herleitung der genannten zVT erfolgt im nächsten Abschnitt.

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die in Abschnitt 3.1.1 benannte zVT wurde entsprechend den in § 6 Abs. 3 Satz 2 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) genannten Kriterien hergeleitet:

Kriterium 1: Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Zugelassen zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet sind Azithromycin, Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin (bei HIV-positiven und AIDS-Patienten) [4-8]. Die Zulassung dieser Arzneimittel ist nicht begrenzt auf das vorliegende Anwendungsgebiet, sondern gilt für die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion im Allgemeinen (d.h. auch zur Initialtherapie der pulmonalen MAC-Infektion).

Kriterium 2: Nicht medikamentöse Behandlungen

Ein chirurgischer Eingriff kann als unterstützender Ansatz zur medikamentösen Therapie bei einzelnen, sorgfältig ausgewählten Patienten indiziert sein [9, 10]. Eine Indikation für einen chirurgischen Eingriff kann nach Empfehlungen der BTS-Leitlinie gegeben sein, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Das Krankheitsbild kann nicht allein durch eine Fortführung der medikamentösen Therapie verbessert werden
- Die Läsionen sind fokal bzw. lokal begrenzt
- Die Patienten haben ausreichende kardiopulmonale Reserven und einen guten Ernährungszustand, um einer Teilresektion der Lunge standzuhalten
- Der Eingriff wird in einem multidisziplinären Expertenkreis geplant und in Zentren mit chirurgischer Erfahrung bei NTM-bedingten Lungenerkrankungen durchgeführt

Kriterium 3: Therapien im Anwendungsgebiet mit vom G-BA bereits festgestelltem Zusatznutzen

Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Therapien im Anwendungsgebiet von ALIS vor.

Kriterium 4: Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Für den allgemein anerkannten Stand medizinischer Erkenntnisse werden vorrangig die Empfehlungen der aktuellsten konsensbasierten Leitlinie, der gemeinsamen Leitlinie der *American Thoracic Society (ATS)*, *European Respiratory Society (ERS)*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* und der *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen aus dem Jahr 2020 berücksichtigt [9].

Grundsätzlich wird bei der medikamentösen Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion auf eine Kombination aus mehreren antibiotischen Wirkstoffen zurückgegriffen. Für eine Initialtherapie bzw. weniger schwere Verläufe besteht die empfohlene Therapie aus einer oral verabreichten Dreifachkombination eines Makrolids (Azithromycin oder Clarithromycin), Ethambutol und Rifampicin. Rifabutin kann als Alternative zu Rifampicin bei bestimmten Patienten (z.B. bei Auftreten von Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen unter Rifampicin) indiziert sein. Bei ausgedehntem Lungenbefund, schwerem Krankheitsverlauf oder Vorliegen von Makrolid-Resistenz kann zusätzlich zur oralen Therapie ein Aminoglykosid (Amikacin oder Streptomycin i.v.) für eine Therapiedauer von mindestens 2 bis 3 Monaten parenteral

verabreicht werden. Bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen gegenüber Medikamenten der ersten Reihe kann auf weitere Wirkstoffe, u.a. Clofazimin, Linezolid, Moxifloxacin, Bedaquilin und Tedizolid ausgewichen werden, sofern sich diese in der Resistenztestung *in vitro* als wirksam erwiesen haben.

Für Patienten mit Therapieversagen nach mindestens 6 Monaten Therapie wird eine Add-On-Therapie mit ALIS empfohlen. Für andere Zweitrang-Medikamente ist die verfügbare Evidenz zur Behandlung von Patienten, die auf die initiale Therapie nicht ansprechen, sehr begrenzt und basiert auf wenigen Studien von geringem Evidenzgrad, in welchen u.a. inhaliertes Amikacin i.v., Moxifloxacin, Clofazimin und Bedaquilin als Therapieoptionen eingesetzt wurden. Die Behandlung von Patienten, die die Therapie nicht vertragen oder deren Therapie versagt hat, sollte stets von Ärzten mit Erfahrung bei NTM-bedingten Lungenerkrankungen erfolgen.

Zusammenfassende Bewertung

Nach Versagen der antibiotischen Initialtherapie stehen keine zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung, auf die ausgewichen werden kann. Es bestehen auch keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen, welche sich spezifisch an die Behandlung der Zielpopulation richten. Die Behandlung der Zielpopulation erfolgt durch die wiederholte Anwendung der initial verabreichten Wirkstoffe ggf. unter Zuhilfenahme anderer Antibiotika bei Unverträglichkeiten oder Antibiotika-Resistenzen.

Als zVT für ALIS kommt deshalb nur eine antibiotische Kombinationstherapie in Betracht, die unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Verlaufs der Erkrankung, der Vortherapien, der Therapieverträglichkeit sowie Antibiotika-Resistenzen zusammengesetzt sein sollte.

G-BA-Beratung zu ALIS

Da für Orphan Drugs keine Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zVT vorgelegt werden müssen, entfällt formal eine Festlegung der zVT für ALIS für die vorliegende Nutzenbewertung. Am 13.12.2019 hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV für ALIS stattgefunden (Vorgangsnummer 2019-B-246), in dessen Rahmen die Frage nach der zVT für ALIS für den Fall einer Nutzenbewertung bei Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V erörtert wurde [11]. Das der Beratung zugrunde gelegte vorläufige Anwendungsgebiet lautete: „*ARIKAYCE is indicated for the treatment of persistent Mycobacterium avium Complex (MAC) lung infection as part of a combination antibacterial drug regimen in adults. See section 4.2, 4.4 and 5.1*“. Für dieses Anwendungsgebiet wurde vom G-BA folgende zVT bestimmt:

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

- der Vortherapie,
- von Komorbiditäten (HIV-Infektion/AIDS)

- des (lokalen) Resistenzprofils,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiotogramms).“

Die vom G-BA bestimmte zVT stimmt im Wesentlichen mit der in Abschnitt 3.1.1 benannten zVT überein, wird jedoch durch die eingeschränkte Auswahl an in Frage kommenden Wirkstoffen enger gefasst. Die ausgewählten Wirkstoffe entsprechen den für die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen [4-8]. Die überwiegende Mehrheit der in der Versorgung von Patienten in Deutschland eingesetzten Therapiekombinationen setzt sich aus diesen 5 Wirkstoffen zusammen [12]. In der realen Versorgung der Patienten wird ebenfalls ein geringer, jedoch relevanter Anteil an Antibiotika off-label eingesetzt [12]. Dies betrifft auch Rifabutin, welches in Deutschland nur für die Behandlung der MAC-Erreger bei HIV-positiven Patienten zugelassen ist und dessen Einsatz bei HIV-negativen Patienten nur off-label möglich ist [5]. Vor dem Hintergrund der ohnehin sehr begrenzten bzw. fehlenden Therapieoptionen bei Patienten in der Zielpopulation erscheint eine Einschränkung der Therapieoptionen nicht sinnvoll, da anderenfalls Unverträglichkeiten oder Resistenzen gegen ausgewählte Wirkstoffe bei bestimmten Patienten keine Berücksichtigung finden könnten. Entsprechend dem patientenindividuellen Ansatz bei der Zusammenstellung der antibiotischen Kombinationstherapie wird versucht, auch diese Patienten bei der Bestimmung der zVT abzubilden. Folglich wird in der in Abschnitt 3.1.1 benannten zVT keine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen vorgenommen.

Nach der G-BA-Beratung erfolgte im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine Änderung im Wortlaut des Anwendungsgebiets von ALIS (vgl. Abschnitt 3.1.1). Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst im Wesentlichen die gleiche Zielpopulation, es erfolgte lediglich eine Konkretisierung des Wortlauts auf Grundlage der Patientenpopulation in der Phase 3-Zulassungsstudie CONVERT [13].

Zusammenfassend wird mit der in Abschnitt 3.1.1 benannten zVT für ALIS den Bestimmungen des G-BA hinsichtlich der zVT gefolgt, wobei eine breitere Interpretation der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen gewählt wird, um die Behandlungsrealität in der vorliegenden Indikation abzubilden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von ALIS wurde der Fachinformation entnommen [1]. Die zugelassenen Arzneimittel wurden im Arzneimittelinformationssystem (AMIS) des PharmNet.Bund recherchiert (<https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>). Beschlüsse des G-BA wurden auf der Webseite des G-BA gesucht (<https://www.g-ba.de/>). Informationen zur *orphan designation* und der EPAR wurden der Webseite der EMA (www.ema.europa.eu), die Entscheidung der Europäischen Kommission für die Erteilung der Zulassung dem Union Register (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register_en) entnommen. Den Informationen zur zVT für ALIS nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze liegt die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2019-B-246) zugrunde [11]. Informationen zur CONVERT-Studie entstammen dem Studienbericht, einschließlich Appendizes [13]. Leitlinien und weitere zitierte Quellen wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 identifiziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE[®] liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation (EU/3/14/1259) - Amikacin sulfate for the treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141259>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
4. Mylan Healthcare GmbH (1996): Klacid[®] Pro, 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2018 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. PFIZER PHARMA PFE GmbH (1994): Mycobutin[®], 150 mg Kapseln; Fachinformation. Stand: 06/2016 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. PFIZER PHARMA PFE GmbH (1998): Zithromax[®] 250/ 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 06/2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. RIEMSER Pharma GmbH (1983): EREMFAT[®] 300 mg, Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

8. RIEMSER Pharma GmbH (2005). Myambutol® 400 mg, Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2013 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
9. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. (2020): Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 71(4):e1-e36.
10. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. (2017): British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*; 72(Suppl 2):ii1-ii64.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-246.
12. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. (2017): Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *The European respiratory journal*; 49(4):1602109.
13. Insmed Incorporated (2019): INS-212 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Subjects with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Final Analysis.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der vorliegenden Erkrankung handelt es sich um eine schwere, chronisch progredient verlaufende und nicht auf eine konventionelle antibiotische Behandlung ansprechende Form einer seltenen Lungeninfektion durch zum *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC) gehörende nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) [1]. In der Zielpopulation verursacht die pulmonale MAC-Infektion eine progressive Veränderung des Lungengewebes, eine Verschlechterung der oftmals bereits vorliegenden Lungengrunderkrankung mit zusätzlichem Verlust der Lungenfunktion und erhöhter Mortalität aufgrund eines Lungenversagens. Für die Heilung der betroffenen Patienten ist es von größter Bedeutung, die Erregerfreiheit zu erreichen, d.h. die krankheitsverursachenden MAC-Erreger vollständig zu eliminieren.

In der Zielpopulation erwiesen sich bisherige Therapieversuche als erfolglos – unter antibiotischer Kombinationstherapie gelang es nicht, die krankheitsverursachenden MAC-Erreger zu eliminieren, sie waren weiterhin im Sputum oder in der Bronchialspülung der Patienten nachweisbar. Bei Versagen der Initialtherapie stehen den Patienten keine zugelassenen und evidenzgesicherten Therapiealternativen zur Verfügung. Die Heilungschancen sind besonders bei diesen bereits erfolglos behandelten Patienten sehr gering, sodass der Krankheitsverlauf mit derzeit verfügbaren Therapieoptionen als chronisch progredient angesehen wird. Um die fortschreitende infektionsbedingte Zerstörung der Lunge zu verlangsamen, wird die antibiotische Behandlung oftmals zur Reduktion der Bakterienlast, zum Teil über mehrere Jahre, fortgeführt – eine Heilung kann dadurch jedoch nicht erzielt werden [1]. Viele der Patienten in der Indikation sind daher bereits seit Jahren in antibiotischer Behandlung, was, nicht zuletzt aufgrund der nicht seltenen Nebenwirkungen der antibiotischen Kombinationstherapie, eine schwere Belastung für die betroffenen Patienten bedeutet [2].

Krankheitsursachen

Die für die pulmonale MAC-Infektion ursächlichen säurefesten Stäbchenbakterien umfassen insgesamt 11 Spezies, von denen die Spezies *M. avium*, *M. intracellulare* und *M. chimaera* klinisch besonders relevant sind und die Mehrheit klinisch relevanter pulmonaler NTM-Infektionen in Deutschland darstellen [3]. NTM-Erreger sind vielfach in der Umwelt (z.B. natürliche Wasserquellen und Böden) und in engerer Umgebung zum Menschen (z.B. in Wasserleitungen) präsent, so dass eine dauerhafte Exposition gegenüber den Erregern, vorwiegend über Inhalation von kontaminierten Aerosolen oder Stäuben, stattfindet [1, 4]. Charakteristisch für MAC-Erreger, wie auch für die meisten NTM-Spezies, ist die hohe natürliche Resistenz gegenüber derzeit verfügbaren Antibiotikatherapien, wodurch sich die Therapie der pulmonalen MAC-Infektion grundsätzlich als äußerst langwierig, toxisch und teuer gestaltet [5, 6]. Unter Experten gilt die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion als anspruchsvoller als die Behandlung der Lungentuberkulose, was sich auch in dem hohen Anteil der Therapieversager widerspiegelt [7-10].

MAC-Erreger schützen sich durch mehrere intrinsische Mechanismen gegen Einflüsse von außen [5, 6, 11, 12]:

- Sie besitzen eine undurchlässige lipid- und wachsreiche Zellwand
- Sie haben einen langsamen Metabolismus und können gut in nährstoffarmen Umgebungen überleben
- Sie bilden Biofilme aus
- Sie persistieren und vermehren sich intrazellulär in Makrophagen des Wirts

Neben den genannten natürlichen Schutzmechanismen der Erreger können auch weitere patientenindividuelle Faktoren das Ansprechen der Therapie maßgeblich beeinflussen. So

können erworbene Antibiotika-Resistenzen, vorwiegend gegenüber Makroliden, strukturelle Veränderungen der Lunge im Rahmen von Vorerkrankungen, wie z.B. der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder Tuberkulose, aber auch die Unverträglichkeit gegenüber einer optimal wirksamen Kombinationstherapie zur Chronifizierung der pulmonalen MAC-Infektion beitragen [12-15].

Risikofaktoren für das Auftreten einer pulmonalen MAC-Infektion

Eine pulmonale MAC-Infektion manifestiert sich bei immunsupprimierten Patienten und besonders häufig bei Patienten mit einer vorbestehenden pulmonalen Grunderkrankung, wie Bronchiektasen, COPD, Tuberkulose oder Asthma [1, 13, 16]. Dabei ist eine Ventilationsstörung mit beeinträchtigter bronchialer Klärfunktion von zusätzlicher Bedeutung [1]. Die pulmonale MAC-Infektion betrifft in Deutschland Männer und Frauen in etwa gleich häufig und tritt mit steigender Häufigkeit im fortgeschrittenen Lebensalter auf, auch bedingt durch die mit dem Alter steigende Prävalenz von chronischen Lungenerkrankungen. Unabhängig vom Alter sind Patienten mit bestehenden Immunschwächen bzw. erworbener Immunsuppression besonders gefährdet [17]. Die in absoluten Zahlen häufigste pulmonale Begleiterkrankung bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion in Deutschland ist die COPD [18]. Der therapeutische Einsatz von entzündungshemmenden inhalativen Kortikosteroiden bei COPD-Patienten erhöht das Risiko für das Auftreten der pulmonalen MAC-Infektion [19]. Bronchiektasen und Lungenemphysem stellen weitere wichtige pulmonale Begleiterkrankungen dar, wobei Bronchiektasen mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen NTM-Infektion assoziiert sind [18]. Das Auftreten einer pulmonalen MAC-Infektion wird u.a. durch eine genetische Prädisposition, beispielsweise bei vererbten Mutationen in diversen für Bindegewebsproteine oder Regulatoren des Immunsystems kodierenden Genen, geringe Body-Mass-Indizes (BMI), Thoraxdeformationen und gastro-ösophageale Refluxkrankheit begünstigt [20-22]. Eine etablierte oder wissenschaftlich anerkannte Klassifikation bzw. Einteilung nach Krankheitsstadien existiert für die vorliegende Erkrankung gegenwärtig nicht [23, 24].

Pathogenese der pulmonalen MAC-Infektion

Erreger der pulmonalen MAC-Infektionen sind intrazellulär überlebende und sich replizierende Pathogene – nach Aufnahme der MAC-Erreger in die Lunge werden sie von Wirtszellen phagozytiert [4]. Die alveolären Makrophagen stellen dabei das Hauptreservoir für intrazelluläre MAC-Erreger dar (siehe Abbildung 3-1) [25]. Die Pathogenität der MAC-Erreger wird maßgeblich durch Glykopeptidolipide (GPL) in ihrer hydrophoben Zellmembran bestimmt [14, 26]. Sie verhindern die Phagosomen-Lysosomen-Fusion und die Azidifizierung der Vakuolen; somit überleben und vermehren sich MAC-Erreger in den Vakuolen der Lungenmakrophagen [27]. Infizierte Makrophagen durchlaufen einige Veränderungen zur Immunevasion, darunter eine Inhibition der Makrophagenfunktion und Lymphozytenproliferation, Induktion von Genen zur vermehrten Replikation der Erreger und Induktion der Apoptose [27]. Bei Zelltod werden die im infizierten Makrophagen vermehrten MAC-Erreger freigesetzt und im nächsten Infektionszyklus von weiteren gesunden Makrophagen aufgenommen, wodurch bei gestörter bronchialer Klärfunktion eine chronische Infektion entsteht. Zusätzlich wird über eine Freisetzung von GPL-haltigen Exosomen aus

infizierten Makrophagen eine pro-inflammatorische Antwort in gesunden Makrophagen ausgelöst, und damit die Entzündungsreaktion auf die pulmonale MAC-Infektion verstärkt [28].

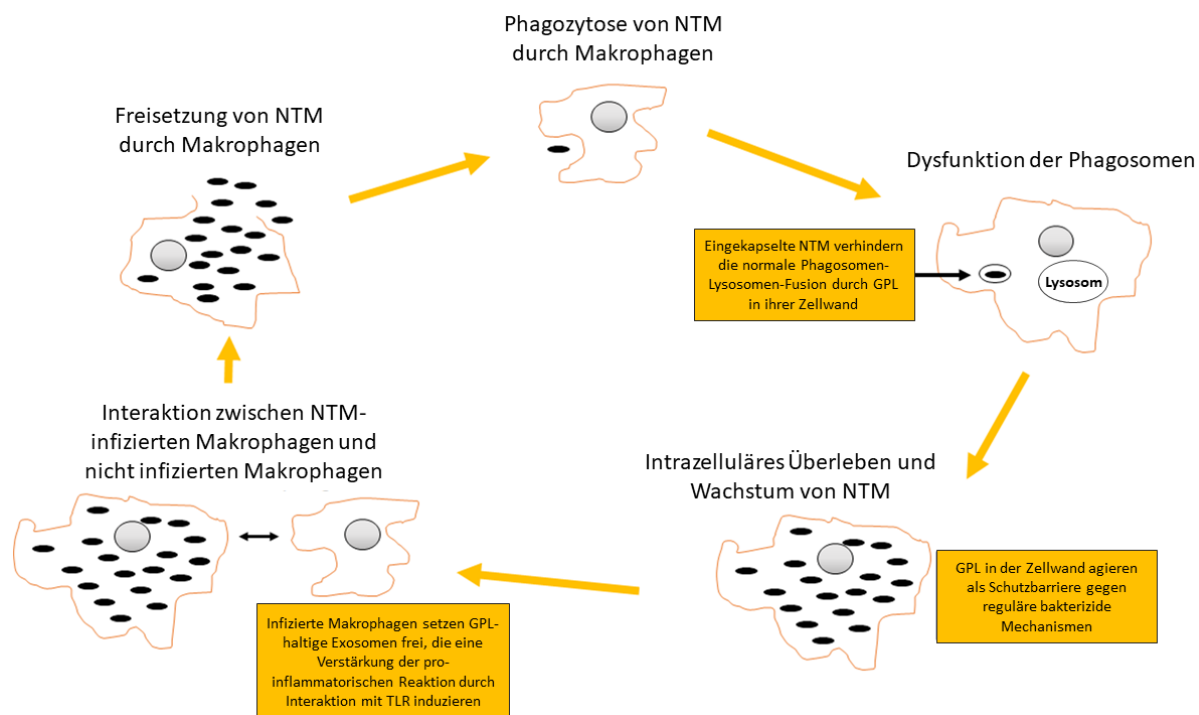


Abbildung 3-1: NTM-Pathogenese und Makrophagen-Interaktion

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

Gründe für ein Therapieversagen

Das Versagen bisheriger Therapien in der Zielpopulation kann unterschiedliche Gründe haben. Oft ist es ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren, die die mangelnde Wirksamkeit der antibiotischen Kombinationstherapien bedingen und die Heilung dieser Patienten verhindern.

Die intrazelluläre Lage der MAC-Erreger in Phagolysosomen der Makrophagen des Wirts bietet Schutz vor der Einwirkung der meisten Antibiotika [12, 29]. Das Aminoglykosid Amikacin liegt bei physiologischem pH-Wert geladen vor und kann die Zellmembran von Makrophagen kaum durchdringen, was die *in vivo*-Wirksamkeit von Amikacin i.v. wesentlich limitiert [30, 31]. Fluorochinolone akkumulieren zwar im Zytosol der Makrophagen, sind jedoch intrazellulär weniger wirksam [32]. Der entscheidende Wirksamkeitsvorteil der Makrolide als Eckpfeiler der Therapie kommt dadurch zustande, dass sie sich bevorzugt intrazellulär im sauren Milieu der Phagolysosomen anreichern [33].

Mithilfe ihrer hydrophoben Zelloberfläche können MAC-Erreger in der bronchialen Mucosa der Patienten in sogenannten Biofilmen aggregieren [34]. In Biofilmen organisierte MAC-Erreger sind pathogener und haben eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika [12]. Das Makrolid Clarithromycin kann zwar eine initiale Biofilmbindung unterbinden, zeigt jedoch keine Aktivität gegen etablierte mykobakterielle Biofilme [35]. Die verringerte

Empfindlichkeit der MAC-Erreger in Biofilmen gegenüber antibiotischen Substanzen ist vermutlich die Folge schlechter Durchdringung des Biofilms durch Antibiotika, aber auch des langsameren Wachstums der Erreger bedingt durch Nährstoffmangel oder das Aufhalten in einer stationären Phase [14]. Folglich trägt die Biofilmbildung maßgeblich zum chronischen Krankheitsbild und zum schlechten Ansprechen der MAC-Erreger auf die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen bei [14].

Neben den bereits genannten natürlichen Evasionsmechanismen können erworbene Resistenzen gegenüber Antibiotika auch eine wichtige Ursache für die Persistenz der pulmonalen MAC-Infektion darstellen [13]. Besonders kritisch sind erworbene Resistenzen gegenüber Makroliden, da Makrolide aufgrund ihrer Wirksamkeit gegenwärtig zur wichtigsten Antibiotikagruppe in der Behandlung der MAC-Erreger zählen. Ein hohes Risiko für den Erwerb von Makrolidresistenzen besteht bei Einsatz einer Makrolid-Monotherapie, einer Makrolid-Fluorochinolon-Kombination oder auch bei Absetzen von Ethambutol [36, 37]. Gründe hierfür sind Unverträglichkeiten, mangelnder Kenntnis über eine leitliniengerechte Kombinationstherapie oder die Behandlung von anderen pulmonalen Erkrankungen [38]. Die Makrolid-Monotherapie ist laut Therapieempfehlungen bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion kontraindiziert, findet jedoch häufig zur Vermeidung von Exazerbationen bei Bronchiektasen und COPD Anwendung [39-42]. Auch mit empfohlenen Therapieschemata treten bei einer Makrolid-Langzeittherapie vermehrt Makrolid-Resistenzen auf [43]. Für die Zielpopulation ist dies aufgrund ihrer häufig mehrjährigen Therapiehistorie mit Antibiotika ein relevantes Problem. Behandlungen von pulmonalen MAC-Infektionen bei vorliegender Makrolidresistenz haben eine besonders schlechte Prognose, da nur wenige Alternativwirkstoffe aus anderen Indikationsgebieten zur Verfügung stehen (siehe unten).

Die Persistenz der pulmonalen MAC-Infektion kann auch anatomisch bedingt sein, beispielsweise durch Abschottung von MAC-Erregern in Zysten oder Kavernen, wo sie für Antibiotika schlechter erreichbar sind [13]. Folglich stellt das Auftreten von fibrokavernösen Läsionen einen Risikofaktor für Therapieversagen dar [44, 45].

Bei Patienten mit unterschiedlichen Komorbiditäten kann eine für die Eradikation der MAC-Erreger notwendige aggressive Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten u.U. nicht durchführbar sein, was mit einer schlechten Prognose und erhöhter Mortalität einhergeht [13]. Durch die Anzahl der in Kombination angewendeten Arzneimittel und die lange Dauer der Behandlung bestehen hohe Risiken für Wechsel- und Nebenwirkungen und damit verbundene Therapieabbrüche [36, 46].

Aus den möglichen Gründen für ein Therapieversagen lassen sich die wesentlichen Merkmale einer geeigneten Therapiealternative ableiten. Dazu gehört eine bessere Durchdringung der Biofilme und intrazelluläre Aufnahme in die Makrophagen, denn nur so können MAC-Erreger *in vivo* wirksam bekämpft und eine protrahierte antibiotische Therapie vermieden werden. In Hinblick auf die empfohlene Therapiedauer und die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie sollte das Therapeutikum eine möglichst gute Verträglichkeit gewährleisten. Inhalierbare Substanzen haben potenziell den Vorteil, dass lokal hohe Wirkstoff-Konzentrationen erreicht

und der systemische Kreislauf weitgehend umgangen wird und sich weniger Neben- und Wechselwirkungen für die Patienten ergeben.

Natürlicher Krankheitsverlauf

Patienten, die gemäß Fachinformation die Indikation zur Behandlung mit ALIS erfüllen, stehen nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung [47]. Das bedeutet, dass bei Ihnen die Initialtherapie bereits versagte. Von Therapieversagen wird ausgegangen, wenn nach erfolgter initialer antibiotischer Kombinationstherapie weiterhin Erreger im Sputum nachweisbar waren [23]. Da eine Therapieentscheidung in der vorliegenden Indikation nur unter sorgfältigem Abwägen des Nutzens und der Risiken erfolgen sollte, belegt die erfolglose Vortherapie die eindeutige Behandlungsbedürftigkeit dieser Patienten, deren Symptome und Anzeichen einer progredienten Erkrankung die Risiken einer langwierigen und toxischen antibiotischen Therapie überwiegen [23]. Bei vielen dieser Patienten ist der Krankheitsverlauf bereits weit fortgeschritten, die Lungenfunktion ist stark eingeschränkt und es besteht ein signifikantes Mortalitätsrisiko.

Für einen umfassenden Überblick über die Erkrankung soll im Folgenden der Krankheitsverlauf in der Zielpopulation vom Auftreten der Symptome und die initiale Diagnosestellung über die Therapiezusammenstellung bis hin zum Therapieversagen und den relevanten Krankheitsfolgen erläutert werden.

Klinische Anzeichen und Diagnosestellung

Eine pulmonale MAC-Infektion zeigt in der Regel eine unspezifische pulmonale Symptomatik, die sich nur bedingt von Symptomen der pulmonalen Grunderkrankung abgrenzen lässt [1, 13]. Patienten leiden an chronischem Husten mit teils blutigem Auswurf, Fatigue und Atemnot [48]. Fieber und Nachtschweiß sowie ein progredienter Gewichtsverlust können ebenfalls auftreten und deuten auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin [48]. Patienten erfahren signifikante gesundheitliche, emotionale und soziale Beeinträchtigungen, deren Ursprung zunächst oft unklar bleibt [49]. Radiologische Anzeichen der pulmonalen MAC-Infektion umfassen nodulär-bronchiectatische und/oder fibrokavernöse Läsionen der Lunge. Bei ersteren handelt es sich um multifokale Bronchiectasen mit Clustern von peripheren knotigen Verdichtungen, am häufigsten im Mittellappen und der Lingula der Lunge. Fibrokavernöse Läsionen finden sich vorwiegend in oberen Lungenabschnitten und kennzeichnen einen schnell fortschreitenden Krankheitsverlauf [16, 50].

Die formale Diagnose der pulmonalen MAC-Infektion wird häufig erst mit mehrjähriger Verspätung nach Auftreten der Symptome gestellt [49, 51]. Die Diagnosestellung ist komplex und erfordert neben der Erfüllung klinischer und radiologischer Kriterien besonders den wiederholten mikrobiologischen Erreger- und Speziesnachweis aus dem Sputum der Patienten in einer geeigneten mykobakteriellen Kultur [1, 13, 23, 24].

Therapie

Nach gesicherter Diagnose der pulmonalen MAC-Infektion wird die Entscheidung zur Initialtherapie bzw. weiterer Beobachtung in Abwägung von Risiko und Nutzen gefällt [23,

24]. Da die Therapie der pulmonalen MAC-Infektion eine deutliche Belastung für die betroffenen Patienten darstellt und der Therapieerfolg auch von der Compliance der Patienten abhängt, sollte eine Initialtherapie gemäß aktuellen Therapieempfehlungen sorgfältig abgewogen werden [23, 24]. Fibrokavernöse Veränderungen stellen aufgrund der rasch progressiven Verschlechterung und schlechten Prognose eine Indikation zur sofortigen Behandlung nach Vorliegen der mikrobiologischen Ergebnisse dar [1, 13, 23, 52, 53].

Da für die medikamentöse Therapie pulmonaler MAC-Infektionen nur wenige randomisierte Studien vorliegen, stützen sich die internationalen Fachgesellschaften bei ihren konsensbasierten Therapieempfehlungen vor allem auf die Praxiserfahrung von Experten und auf *in vitro*-Ergebnisse zur Empfindlichkeit von NTM-Erregern gegenüber Antibiotika. Bei der medikamentösen Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion werden daher zum Teil Antibiotika eingesetzt, die sich bei der Therapie der Tuberkulose, der wichtigsten Differentialdiagnose der pulmonalen NTM-Erkrankung, als wirksam erwiesen haben [13]. Da die Patienten auf eine möglichst frühzeitige Behandlung am besten ansprechen, ist es essenziell, die Initialtherapie nach den empfohlenen Behandlungsschemata durchzuführen [13]. Gemäß den Empfehlungen der ATS/ERS/ESCMID/IDSA- und BTS-Leitlinien sollte die Initialtherapie bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion aus einer oral verabreichten Dreifachkombination eines Makrolids, in der Regel Clarithromycin oder Azithromycin, mit Ethambutol und Rifampicin bzw. Rifabutin bestehen [1, 13, 23, 24]. Bei schwerem Krankheitsverlauf kann zur schnellen Reduktion der Erregerlast zusätzlich zur oralen Therapie eine kurzzeitige parenterale Gabe von freiem Amikacin erfolgen, die jedoch außerhalb der zugelassenen Anwendung erfolgt und mit dem Risiko für gravierende, teils irreversible systemische Nebenwirkungen assoziiert ist [1, 13, 23, 24]. Bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen kann eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie notwendig sein. In der Versorgung der Patienten werden weitere alternative Antibiotika, darunter Fluorochinolone und diverse Tuberkulostatika, off-label angewendet, deren Wirksamkeit *in vivo* gegen MAC-Erreger jedoch nur unzureichend oder nicht belegt ist [1, 13, 23, 24]. Bei Ansprechen der Therapie wird eine Sputumkonversion (d.h. 3 aufeinanderfolgende MAC-negative Sputumkulturen, vgl. Abschnitt 3.2.2) innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der antibiotischen Behandlung erwartet; diese wird mit längerer Behandlungsdauer zumindest unwahrscheinlicher [24, 54-56]. Deshalb wird eine Überprüfung der Therapie und möglicher Resistenzentwicklung bei Nichtansprechen nach 6 Monaten Therapiedauer empfohlen [13]. Aufgrund des langsamen Ansprechens der MAC-Erreger auf die Behandlung sollte die Therapie der pulmonalen MAC-Infektion zur Sicherstellung der Erregerfreiheit für 12 weitere Monate nach Erreichen der kulturellen Sputumkonversion bei anhaltend MAC-negativen Sputumkulturen fortgesetzt werden, bevor die Patienten als geheilt gelten und die antibiotische Therapie vollständig abgesetzt werden kann [1, 13, 23, 24]. Durch das ubiquitäre Vorkommen der NTM-Erreger sowie bestehende chronische pulmonale Vorerkrankungen oder andere prädisponierende Faktoren besteht auch bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen und erregerfrei werden, ein Rückfallrisiko [13].

Damit gestaltet sich die Behandlung dieser Infektion als äußerst langwierig und toxisch, belastet die Patienten durch teils gravierende Nebenwirkungen und erfordert eine hohe Compliance der Patienten [29, 49].

Folgen des Therapieversagens

Können die krankheitsverursachenden MAC-Erreger unter der genannten Therapie weiterhin im Sputum der betroffenen Patienten nachgewiesen werden, geht man vom Versagen der Therapie aus [23]. Bei Versagen der patientenindividuell optimierten, antibiotischen Kombinationstherapie bestehen gegenwärtig aufgrund sehr begrenzter alternativer Therapiemöglichkeiten nur geringe Chancen auf eine Heilung der Patienten, so dass die Erkrankung mit derzeit verfügbaren Therapieoptionen meist chronisch progredient verläuft. Diese Patientengruppe bildet die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von ALIS [47]. Viele dieser Patienten sind bereits seit Jahren in antibiotischer Behandlung, was eine erhebliche Belastung darstellt.

Tabelle 3-1: Fall-Kontroll-Studien zur Mortalität bei Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion

Quelle	Ort, und Zeitraum der Untersuchung	Untersuchte Kohorte mit pulmonaler NTM-Infektion und Effektgröße	Untersuchte Kontrollgruppe und Effektgröße
Diel et al. 2017 [38]	Deutschland, 39 Monate (bzw. 3,25 Jahre) nach Erstdiagnose 2010/2011	3,25-Jahres-Gesamtmortalität (N=125): 22,4 %	3,25-Jahres-Gesamtmortalität (N=1250): 6,0 %
		Patienten mit COPD und gleichzeitigem Vorliegen einer pulmonalen NTM-Infektion 3,25-Jahres-Gesamtmortalität (N=65): 41,5 %	Patienten mit COPD ohne pulmonale NTM-Infektion 3,25-Jahres-Gesamtmortalität (N=390): 15,9 %
Marras et al. 2018 [57]	USA, 3,4 (mit NTM bzw. 3,7 Jahre (ohne NTM)	Nicht-adjustierte Mortalitätsrate (N=2.005): 20,7/1.000 Personenjahre	Nicht-adjustierte Mortalitätsrate (N=6.014): 5,6/1000 Personenjahre
Marras et al. 2017 [58]	Kanada, 2001-2013	5-Jahres-Mortalitätsrate (N=8.469): 34,4 %	5-Jahres-Mortalitätsrate (N=8.469): 21,3 %
NTM: Nicht-tuberkulöse Mykobakterien; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung			

Eine der wichtigsten patientenrelevanten Folgen einer nicht oder nicht ausreichend behandelten pulmonalen NTM-Infektion ist die in den meisten Fällen beschleunigte Progression der pulmonalen Grunderkrankung und der zunehmende Verlust der Lungenfunktion [59-62]. Untersuchungen bei Patienten mit COPD, der häufigsten strukturellen Lungenerkrankung bei Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland, zeigen, dass das Vorliegen einer pulmonalen NTM-Infektion den Verlust einer bereits stark eingeschränkten Lungenfunktion verstärkt [59]. Gerade bei Patienten mit Therapieversagen gegen die pulmonale NTM-Infektion kommt es zu einem rapiden Abfall der Lungenfunktionsparameter [61]. Bei einigen Patienten wird deshalb die antibiotische Therapie unter Inkaufnahme der Nebenwirkungen allein zum Zwecke der Reduktion der Keimlast fortgeführt, um der zunehmenden Schädigung der Lunge durch die Erreger und dem damit einhergehenden Verlust der Lungenfunktion entgegenzuwirken [13]. Aus radiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass das Risiko einer fortschreitenden Zerstörung der Lunge bei Persistenz der pulmonalen MAC-Infektion etwa 3-

mal so hoch ist wie bei Patienten, die die kulturelle Sputumkonversion erreicht haben [63]. Zu den typischen Anzeichen einer Krankheitsprogression in der Lunge gehören u.a. das Auftreten von granulomatösen Entzündungen und Kavernen [62, 64]. Symptomatisch äußert sich die Abnahme der Lungenfunktion insbesondere durch Fatigue und Kurzatmigkeit, und ist öfters mit einem signifikanten Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität der Patienten assoziiert ist [49, 65, 66]. Patienten berichten von erheblichen gesundheitlichen Einbußen, die sie zum Rückzug aus dem aktiven sozialen Leben zwingen und die Erledigung alltäglicher Aufgaben erschweren, von der Stigmatisierung durch Hustenanfälle, welche von Außenstehenden häufig als Zeichen einer infektiösen Erkrankung interpretiert werden, und von Zukunftsängsten, die mit einer progredienten Erkrankung einhergehen [49]. In Folge der pulmonalen NTM-Infektion kommt es etwa 2- bis 5-mal häufiger zu Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen und zu einer signifikant erhöhten Mortalität [38, 67].

Epidemiologische Studien aus Deutschland, USA und Kanada zeigen, dass Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen grundsätzlich einem erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind (siehe Tabelle 3-1) [38, 57, 58]. Die Untersuchung anonymisierter Daten aus einer Stichprobe von etwa 7 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland ergab für Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion eine fast 4-fach höhere Gesamtmortalität über einen Zeitraum von 39 Monaten als in einer vergleichbaren Population ohne eine pulmonale NTM-Infektion (22,4 % mit pulmonaler NTM-Infektion vs. 6,0 % ohne pulmonale NTM-Infektion, siehe Abbildung 3-2) [38]. Trat die pulmonale NTM-Infektion zusätzlich zu einer COPD auf, erhöhte sich die Mortalitätsrate von 15,9 % (COPD ohne pulmonale NTM-Infektion) auf 41,5 % (COPD mit pulmonaler NTM-Infektion) (siehe Abbildung 3-2) [38].

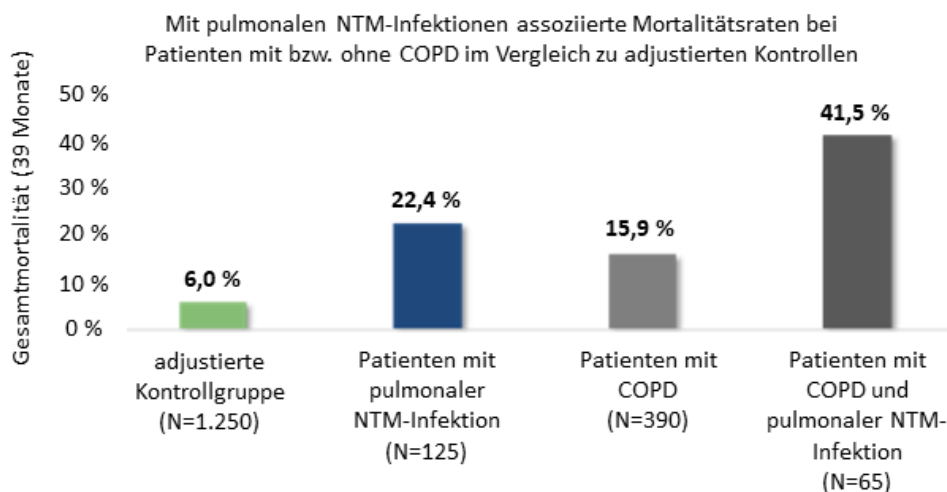


Abbildung 3-2: Mortalitätsraten bei Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion in Deutschland
 NTM: nicht-tuberkulöse Mykobakterien, COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung;
 (Quelle: nach Diel et al. 2017 [38])

Laut einer Literaturanalyse aus dem Jahr 2018, bei der 17 Datensets aus 14 internationalen Studien mit insgesamt 9035 Patienten aus Nordamerika, Europa und Asien ausgewertet wurden,

lag die gepoolte 5-Jahres-Gesamtmortalität bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion bei 27 % [95 %-KI: 21,3 % – 37,8 %] [68]. In der Subgruppenanalyse nach Regionen zeigte sich für Europa die höchste 5-Jahres-Gesamtmortalität mit 35 % [95 %-KI: 27 % – 43 %] [68]. Bei Therapieversagen, einer chronischen Infektion und Auftreten von Makrolid-Resistenz ist das Mortalitätsrisiko besonders hoch [36, 69, 70]. Weitere Faktoren, die das Mortalitätsrisiko negativ beeinflussen, sind das Vorliegen von fibrokavernösen Läsionen, eine radiologische Konsolidierung, höheres Alter, bestehende Komorbiditäten, eine hohe Bakterienlast und ein geringer BMI [53, 71].

Charakterisierung der Zielpopulation

ALIS wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [47].

Die Patienten in der Zielpopulation sind somit durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Sie leiden an der schweren und lebensbedrohenden MAC-Infektion der Lunge
- Sie sind aufgrund ihres progredienten und symptomatischen Krankheitsverlaufs zwingend behandlungsbedürftig, was die Einleitung der Initialtherapie begründet
- Sie haben nur begrenzte Behandlungsoptionen, d.h. sie wurden bereits mit einer Kombinationstherapie aus geeigneten Antibiotika behandelt, ohne dass eine Sputumkonversion erzielt werden konnte, wodurch die pulmonale MAC-Infektion bei diesen Patienten als eine chronische und mit bisher verfügbaren medikamentösen Therapien unheilbare Erkrankung angesehen werden kann

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Patienten in der Zielpopulation sind einer erheblichen Belastung durch ihre schwerwiegende progrediente Erkrankung ausgesetzt, die ein therapeutisches Eingreifen zwingend erfordert. Für diese Patienten, bei denen ein Therapieansprechen unter patientenindividuell optimierter antibiotischer Kombinationstherapie ausbleibt, stehen derzeit nur unzureichend geeignete Therapieoptionen zur Verfügung, um die Heilung der Erkrankung zu erreichen. Dies begründet den chronischen progredienten Krankheitsverlauf in der Zielpopulation und bei einigen

besonders schwer betroffenen Patienten auch die Notwendigkeit einer suppressiven antibiotischen Dauertherapie, welche die Patienten mit einem hohen Risiko für Nebenwirkungen sowie Antibiotika-Resistenzentwicklung belastet [9, 24, 38, 72, 73]. Diese gravierende Diskrepanz zum angestrebten Therapieziel, der Heilung der Patienten, verdeutlicht wie dringend wirksame und verträgliche Therapien benötigt werden, welche die Heilung der Infektion ermöglichen und die Therapiedauer begrenzen.

Therapieziele

Das primäre Ziel der antibiotischen Behandlung bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion ist die Heilung der Patienten, die mit der vollständigen und dauerhaften Eradikation der krankheitsverursachenden MAC-Erreger, der Erregerfreiheit, eintritt. Erst nach Erreichen der Erregerfreiheit kann die gesamte antibiotische Therapie abgesetzt werden. Aus Untersuchungen zu den patientenrelevanten Folgen einer chronischen pulmonalen MAC-Infektion wird deutlich, dass Heilung von zentraler Bedeutung für die Patienten ist, weil

- das Mortalitätsrisiko sinkt [36, 69, 70],
- die fortschreitende Zerstörung der Lunge durch MAC-Erreger aufgehalten wird [62, 63] und
- eine MAC-bedingte Abnahme der Lungenfunktion vermieden wird [61, 74].

Mit dem Absetzen der gesamten antibiotischen Behandlung bei Erreichen der Heilung

- entfällt die Belastung durch die aggressive und toxische antibiotische Kombinationstherapie [24, 46, 75-77] und
- wird das Risiko für das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen aufgehoben [77].

Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die mit dem Auftreten einer pulmonalen MAC-Infektion assoziierten Risiken, wie häufigere Exazerbationen [59], eine höhere Anzahl an Krankheitstagen, die Häufigkeit und längere Dauer der Hospitalisierungen [38] und Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (z.B. aufgrund von verringerter Leistungsfähigkeit, dem Rückzug aus dem aktiven sozialen Leben, Depression und Stigmatisierung) [49, 66, 78] verringert werden oder entfallen.

In der Konsequenz sinkt auch die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem durch Reduktion von Krankheitstagen und Einsparung von Kosten für Hospitalisierungen, ambulante Versorgung und Arzneimittelausgaben [38].

Entsprechend richtet sich die empfohlene Therapie einer pulmonalen MAC-Infektion in Bezug auf die Zusammenstellung und Dauer auf eine Eradikation der MAC-Erreger aus [1, 13, 24]. Ob eine Therapie wirksam ist, zeigt sich meistens innerhalb weniger Monate nach Therapiebeginn [24]. Ein erster Therapieerfolg tritt mit der Sputumkonversion ein, d.h. die MAC-Erreger sind bei dem Versuch einer kulturellen Anzucht aus 3 aufeinanderfolgenden

Sputumproben, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten gewonnen wurden, nicht mehr nachweisbar [24]. Die kulturelle Anzucht aus Sputumkulturen stellt die derzeit sensitivste Methode und somit den Goldstandard zum Nachweis der MAC-Erreger dar [24]. Der Mehrfachnachweis ist aufgrund der ubiquitären Präsenz der NTM-Erreger und der damit verbundenen Kontaminationsgefahr der Proben erforderlich [1, 13, 23, 24]. Damit ist die Sputumkonversion zwar ein Prädiktor des Therapieansprechens, jedoch keinesfalls schon mit der Heilung der pulmonalen MAC-Infektion gleichzusetzen. Die antibiotische Behandlung soll gemäß Therapieempfehlungen für weitere 12 Monate nach Sputumkonversion bei anhaltend negativen Sputumkulturen fortgeführt werden, um die dauerhafte Erregerfreiheit zu gewährleisten [1, 13, 23, 24]. Erst dann sind diese Patienten von der pulmonalen MAC-Infektion geheilt und können die gesamte antibiotische Therapie gegen MAC-Erreger absetzen.

Bei Patienten in der Zielpopulation, bei denen eine Erregerfreiheit mit den derzeit verfügbaren Therapien nicht erreicht werden kann, kann aus Mangel an Alternativen eine Fortführung der antibiotischen Therapie dennoch erwogen werden. Diese Weiterbehandlung hat als Ziel, das Wachstum der Erreger zu supprimieren und dadurch eine Verstärkung der Symptome, die zunehmende Verschlechterung des klinischen Zustands, radiologische Krankheitsprogression und den Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität zu verlangsamen. Bedingt durch die Ähnlichkeit der Symptome mit denen der pulmonalen Grunderkrankungen eignet sich die Symptomatik jedoch nur bedingt als ein Kriterium zur Feststellung des Therapieerfolgs [13, 24].

Fehlende therapeutische Alternativen

In der Versorgung der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion ist das Behandlungsergebnis oft unzureichend. Nach Angaben aus einer publizierten systematischen Übersichtsarbeit erzielen nur etwa 61,4 % aller therapierten Patienten unter den empfohlenen antibiotischen Kombinationstherapien einen Behandlungserfolg [9]. In der vorliegenden Zielpopulation konnte unter patientenindividuell optimierter antibiotischer Kombinationstherapie kein Behandlungserfolg erzielt werden, d.h. es waren weiterhin Erreger im Sputum nachweisbar. Unter diesen Umständen sinkt die Wahrscheinlichkeit auf Heilung drastisch. Trotz Persistenz der MAC-Erreger im Sputum unter Therapie wird die antibiotische Therapie häufig fortgeführt, um die Erregerlast und dadurch den Lungenschaden für die Patienten möglichst zu begrenzen.

Gemäß Fachinformation existieren für die Patienten in der Zielpopulation nur begrenzte Behandlungsoptionen. Gegenwärtig sind in Deutschland lediglich die Wirkstoffe Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Rifabutin (mit Einschränkungen) für die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion zugelassen [79-83]. Aus diesen Wirkstoffen setzt sich die für die Initialbehandlung empfohlene antibiotische Kombinationstherapie zusammen, die zum jetzigen Zeitpunkt die nachgewiesenermaßen wirksamste Therapieoption darstellt [23, 24]. In der Versorgung der Patienten wird, insbesondere bei Vorliegen von Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegen die zuvor genannten Wirkstoffe, vermehrt auch auf eine Reihe weiterer off-label eingesetzter Antibiotika zugegriffen. Laut einer Untersuchung von Routinedaten von GKV-Patienten über 39 Monate fanden 29 verschiedene Therapiekombinationen mindestens einmal für die Behandlung der

pulmonalen NTM-Infektion Anwendung [38]. Dabei wurden 23 der 29 Therapiekombinationen im schnellen Wechsel nach nur kurzen Behandlungsperioden verschrieben, was auf eine hohe Unsicherheit in der Auswahl des passenden Therapieregimes hindeutet [38]. Bei Therapieversagen besteht wenig Spielraum für eine Therapieoptimierung, da für die alternativen Therapien nur ein begrenzter Wirksamkeitsnachweis vorliegt. Untersuchungen zum Einsatz einiger in der Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion off-label eingesetzten Antibiotika weisen auf die geringe Ansprechraten unter alternativen Therapieregimen hin [84]. Einige Therapiekombinationen, wie die Zweifachkombination aus einem Makrolid und Rifampicin oder einem Makrolid und einem Fluorochinolon erhöhen dabei sogar nachweislich das Risiko für das Auftreten von Makrolidresistenz [24, 36]. Weitere potenzielle, jedoch ebenfalls selten erfolgreiche Behandlungsstrategien umfassen einen Austausch der Wirkstoffe innerhalb der jeweiligen Klasse (z.B. Clarithromycin gegen Azithromycin, Rifampicin gegen Rifabutin), einen Wechsel von intermittierender zu täglicher Medikamentengabe oder den i.v.-Einsatz von Aminoglykosiden (Amikacin oder Streptomycin), welcher allerdings aufgrund des hohen Risikos für schwere Nebenwirkungen zeitlich begrenzt ist (in der Regel 2 bis 3 Monate) [13, 85]. Bei bestimmten Patienten, die die strikten Auswahlkriterien erfüllen, kann eine chirurgische Resektion der befallenen Lungenareale als unterstützende Maßnahme zur medikamentösen Therapie eine Therapiealternative darstellen [85].

Zusammenfassend ist die Auswahl an wirksamen und verträglichen Therapiealternativen bei Patienten, bei denen empfohlene antibiotische Kombinationstherapien zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion nicht zum Erfolg führten, sehr begrenzt [24, 85]. Laut einer Patientenbefragung durch die FDA wünschen sich nahezu alle Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen Therapien, die die Progression ihrer Erkrankung verlangsamen und eine Zerstörung der Lunge wirksam aufhalten können [49].

Nebenwirkungen unter der Therapie

Neben der mangelnden Wirksamkeit sind auch die Sicherheit und Verträglichkeit entscheidende limitierende Faktoren in der Behandlung der Zielpopulation. Bedingt durch die notwendige gleichzeitige Langzeitanwendung mehrerer Antibiotika und die Wechselwirkungen unter einer Kombinationstherapie ist das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen besonders hoch und erfordert regelmäßige Kontrollen [24, 75, 76]. Abhängig von den eingesetzten antibiotischen Wirkstoffen umfassen die häufigsten unter der systemischen Therapie der pulmonalen MAC-Infektion auftretenden Nebenwirkungen u.a. gastrointestinale Beschwerden (Makrolide, Fluorochinolone), Sehnerv-Entzündungen (Ethambutol), Hör- und Gleichgewichtsstörungen (Makrolide, Aminoglykoside), Hepato- und Nephrotoxizität (Makrolide, Ethambutol, Rifampicin, Aminoglykoside), QT-Zeitverlängerung (Makrolide, Fluorochinolone), Uveitis (Rifabutin), Störungen des blutbildenden Systems (Rifabutin) und Grippe-ähnliche Symptome (Ethambutol) [24, 46, 75, 76]. Am häufigsten treten Nebenwirkungen unter der systemischen Behandlung mit Makroliden und freiem Amikacin auf, welche zu den wirksamsten Substanzen gegen die MAC-Erreger gerechnet werden [24]. In einer nicht-randomisierten prospektiven Studie entwickelten unter einer Azithromycin Therapie 82 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden und 26 % Störungen des Gehörs [24]. In einer randomisierten prospektiven Studie trat unter der i.v. Anwendung von freiem

Amikacin bei etwa 55 % (32 von 87) der Patienten Ototoxizität und bei 18 % der Patienten Nephrotoxizität auf [86]. Durch i.v. Amikacin bedingte Ototoxizität ist in der Regel irreversibel und mit einer dauerhaften Taubheit verbunden [87]. Folglich ist die systemische Anwendbarkeit von freiem Amikacin im klinischen Alltag aufgrund der sehr belastenden, expositionsabhängig auftretenden Nebenwirkungen entscheidend limitiert. Gegenwärtig findet Amikacin i.v. nur zeitlich begrenzten Einsatz als Reserveantibiotikum bei besonders schweren Krankheitsverläufen, beispielsweise bei kavernenösen Läsionen und/oder ausgeprägter Symptomatik zur schnellen Reduktion der Erregerlast [1, 13, 24].

Die lange Therapiedauer und das hohe Nebenwirkungsrisiko fordern den Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion eine enorme Compliance und Akzeptanz der Therapie ab [1, 72]. Von pulmonalen NTM-Infektionen betroffene Patienten betonen den hohen Bedarf an Therapieoptionen mit minimalen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und kürzeren, sowie weniger komplizierten Therapieregimen [49]. Gemäß der Meta-Analyse von Kwak et al. 2017 liegt die Therapieabbruchquote in der Behandlung von Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion bei etwa 16 % [10]. Diel et al. berichten in ihrer Meta-Analyse von durchschnittlich 19,7 % der Patienten aus 23 untersuchten Studien, die ihre Behandlung nicht wie geplant zu Ende bringen konnten, mehrheitlich aufgrund von Nebenwirkungen [9]. Die mangelnde Compliance von Patientenseite kann durch untolerierbare Nebenwirkungen oder auch eine mögliche subjektive Verbesserung des Gesundheitszustandes unter der Therapie bedingt sein, beeinflusst jedoch den langfristigen Therapielerfolg entscheidend. Gerade in der Zielpopulation von ALIS, die der enormen Belastung einer begrenzt wirksamen, jedoch nebenwirkungsreichen protrahierten antibiotischen Therapie unterworfen sind, ist die Begrenzung der Therapiedauer durch das Erreichen der Erregerfreiheit und damit der Heilung der Patienten unbedingt anzustreben.

Auftreten von Antibiotika-Resistenzen

Auch vor dem Hintergrund der Antibiotika-Resistenzentwicklung ist eine Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer unbedingt anzustreben. Besonders problematisch und prognostisch relevant für Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion ist das Auftreten von Resistenzen gegenüber Makroliden (Minimale Hemmkonzentration, MHK > 32 µg/ml). Aufgrund von Kreuzresistenz ist die gesamte Wirkstoffklasse beim Erwerb der Resistenz gegenüber einem Makrolid (Clarithromycin oder Azithromycin) durch den MAC-Stamm unwirksam [13]. Neben Amikacin sind Makrolide die einzigen Substanzen mit nachgewiesener Korrelation zwischen MAC-Erregersensibilität und Behandlungserfolg und bilden damit die Grundlage für die antibiotische Therapie der pulmonalen MAC-Infektion [24]. Laut einer Meta-Analyse von Park et al. 2019 sinkt bei Auftreten von Makrolid-resistenten MAC-Erregern die Rate der Sputumkonversion von etwa 61 % auf etwa 21 % und die 1-Jahres-Gesamtmortalität liegt bei 10 % [9, 73]. In 2 der darin untersuchten Studien wurde auch die 5-Jahres-Gesamtmortalität bei Patienten mit Makrolid-resistenter pulmonaler MAC-Infektion mit 29 % bzw. 47 % berichtet [15, 37]. Das Auftreten von Makrolid-Resistenz bei pulmonaler MAC-Infektion ist prognostisch vergleichbar mit einer multiresistenten Tuberkulose [37]. Für die Entwicklung der Makrolid-Resistenz stellen die Makrolid-Monotherapie, häufig zur Exazerbationsprophylaxe bei Bronchiektasen oder COPD verordnet [39, 40], oder die

Zweifachkombination aus einem Makrolid und einem Fluorochinolon die wichtigsten Risikofaktoren dar und sind zur Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion kontraindiziert [24]. Auch das Absetzen des Kombinationspartners Ethambutol, beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeiten, steigert das Risiko für Makrolid-Resistenzentwicklung [36, 37]. Obwohl das Auftreten von Makrolid-Resistenz bei einer Initialtherapie mit der empfohlenen Dreifachkombination aus Makrolid, Ethambutol und Rifamycin vergleichsweise selten ist, treten bei längerer Therapiedauer dennoch vermehrt Resistenzen auf [15, 37]. Nach einer medianen Behandlungsdauer von 33 Monaten entwickelten ca. 22 % der Patienten mit therapierefraktärer pulmonaler MAC-Infektion eine Makrolid-Resistenz [43]. In weiteren Studien zur Untersuchung der Makrolid-Resistenzentwicklung betrug die mediane Exposition gegenüber Makroliden vor der Feststellung der Makrolid-Resistenz etwa 30 Monate [15] bzw. 49 Monate [37]. Solch lange Therapiezeiten sind bei Patienten in der Zielpopulation nicht ungewöhnlich – die mediane Vortherapiedauer bei Einschluss von Patienten in die CONVERT-Studie lag bei 3,94 Jahren [88]. Auch dort waren etwa 22 % der eingeschlossenen Patienten Makrolid-resistent [89]. Damit ist die Problematik der antibiotischen Langzeittherapie und der damit zusammenhängenden Makrolidresistenz von zentraler Bedeutung für die Patienten in der Zielpopulation und macht eine Begrenzung der Therapiedauer nicht nur zur Vermeidung von weiteren Nebenwirkungen, sondern auch zur Minimierung des Risikos für Makrolid-Resistenzen unbedingt notwendig.

Auch erworbene Resistenzen gegenüber Amikacin (MHK $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ bei freiem Amikacin bzw. $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ bei ALIS) können bei langer Therapiedauer auftreten und stellen insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, hoher Bakterienlast und bereits Makrolid-resistenten Erregern vor ein schwerwiegendes Problem [12, 23, 24, 77, 90]. Getestete Amikacin-resistente MAC-Erreger sind kreuzresistent gegenüber Streptomycin und anderen Aminoglykosiden [91]. Da Patienten mit Amikacin-resistenten MAC-Isolaten in der Regel bereits mit anderen Antibiotika erfolglos behandelt worden sind, stehen für die weitere Behandlung kaum sinnvolle Therapieoptionen mehr zur Verfügung.

Die vorliegende Zielpopulation ist in Bezug auf Antibiotika-Resistenzen durch ihren häufig mehrjährigen Antibiotikagebrauch bereits stark vorbelastet. Eine protrahierte antibiotische Therapie ist aufgrund des hohen Risikos für Resistenzentwicklung äußerst problematisch und mit einem rationalen und verantwortungsvollen Einsatz im Sinne des *Antibiotic Stewardship* nicht vereinbar [92]. Daher sind neue Therapien, die eine vollständige Eradikation der Erreger in einem definierten Therapiezeitraum und damit ein rascheres Absetzen der antibiotischen Behandlung ermöglichen, zwingend notwendig.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch ALIS

Bei Patienten in der Zielpopulation besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf, welcher sich insbesondere durch die folgenden Aspekte begründet:

- Chronifizierung der pulmonalen MAC-Infektion: Bei Versagen der initial empfohlenen Therapie bieten verfügbare Therapiealternativen nur geringe Heilungschancen und sind insgesamt nur unzureichend untersucht.

- Notwendigkeit einer protrahierten Therapie: Der chronisch progrediente Krankheitsverlauf mit zunehmendem Verlust der Lungenfunktion, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem erhöhten Mortalitätsrisiko kann unter den bestehenden Therapieoptionen nur mit einer protrahierten und toxischen suppressiven Antibiotika-Therapie verlangsamt werden.
- Nebenwirkungen: Die lange Therapiedauer und Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bieten ein hohes Potenzial für Wechsel- und Nebenwirkungen, welche bei einer protrahierten Therapie noch verstärkt werden.
- Antibiotika-Resistenzen: Die Langzeitanwendung von Antibiotika belastet die Patienten zusätzlich mit einem hohen Risiko für Antibiotika-Resistenzentwicklung, insbesondere gegenüber Makroliden.
- Natürliche Widerstandsfähigkeit der MAC-Erreger: Aufgrund der besonderen Membranbeschaffenheit, des intrazellulären Wachstums und der Biofilmbildung können nur wenige Antibiotika wirksam gegen MAC-Erreger eingesetzt werden. Die Empfindlichkeit *in vitro* korreliert für die meisten Antibiotika nicht mit der Wirksamkeit *in vivo*. Wegen der geringen Wirksamkeit und dem Risiko für Resistenzentwicklung ist eine Kombinationstherapie aus mehreren Antibiotika erforderlich.

Folglich werden dringend therapeutische Innovationen benötigt, die verträglich sind und MAC-Erreger *in vivo* wirksam bekämpfen können. Nur so wird den betroffenen Patienten eine realistische Chance auf Heilung ermöglicht, sowie die Therapiedauer, und in der Konsequenz die Nebenwirkungslast und das Risiko für Antibiotika-Resistenzen begrenzt.

Der hohe therapeutische Bedarf nach alternativen innovativen Therapien wie ALIS wird durch die Erteilung des Orphan Drug-Status durch die Europäische Kommission am 08. April 2014 (und dessen Bestätigung in September 2020) und die initiale Genehmigung des Arzneimittelhärtefallprogramms für Patienten mit persistierender pulmonaler MAC-Infektion durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Jahr 2016 verdeutlicht [93, 94]. Gemäß § 21 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sieht das Gesetz im Rahmen eines Arzneimittelhärtefallprogramms die Anwendung eines nicht-zugelassenen Arzneimittels „bei Patienten [...], die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können“, vor [95]. Die zweimalige Verlängerung des Härtefallprogramms in den Folgejahren 2017 und 2018 bestätigt das günstige Risiko-Nutzen-Verhältnis und den hohen therapeutischen Stellenwert von ALIS. Am 28. September 2018 ist ALIS in den USA durch die Food and Drug Agency (FDA) im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens zugelassen worden, was zur Beendigung des Härtefallprogramms im März 2019 führte, da ALIS seitdem zur Versorgung betroffener Patienten in Deutschland über Arzneimittel-Einzelimporte § 73 Absatz 3 AMG bezogen werden kann [96].

Der signifikante Nutzen, den ALIS den betroffenen Patienten bietet, wurde bei der Erteilung des Orphan-Drug-Status wie folgt begründet:

“The sponsor has provided sufficient information to show that amikacin might be of significant benefit for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease because it is being developed as a medicine for inhalation and early studies show that it has better lung penetration and less frequent side effects compared with the intravenous (into a vein) antibiotics used to treat the condition. [...] In this medicine, amikacin is contained within tiny fat particles known as liposomes, which can transport the medicine into the lungs when inhaled. As an inhalation medicine, it is expected to be better at penetrating the lung tissue and targeting bacteria in the lungs than intravenous medicines, while at the same time causing fewer side effects in the rest of the body.” [93]

Als erste für die Behandlung dieser schweren Form der pulmonalen MAC-Infektion zugelassene Therapie bedient sich ALIS eines neuartigen Wirkprinzips, welches auf die indikationsspezifischen Anforderungen in der Behandlung dieser Erkrankung zugeschnitten ist [89, 97]. Die liposomale Technologie und inhalative Anwendung von ALIS erlauben, die bestehenden Limitationen in der klinischen Anwendung von i.v. verabreichten Antibiotika (Amikacin, Streptomycin) zu überwinden, nämlich die eingeschränkte Wirksamkeit *in vivo* und das ungünstige Sicherheitsprofil. In präklinischen Studien mit ALIS konnten die wesentlichen Mechanismen aufgezeigt werden, die zur Wirksamkeit von ALIS beitragen [31]. ALIS erreicht effizient alle belüfteten Bereiche in den Lungen der Patienten in therapeutisch erhöhter Konzentration. Zudem werden durch die intrazelluläre Aufnahme von ALIS in die Lungenmakrophagen persistierende Erreger erreicht und Biofilme penetriert [31]. Damit wird die potente bakterizide Wirkung von Amikacin unter weitgehender Umgehung des systemischen Kreislaufs direkt am Zielort entfaltet und ermöglicht eine effiziente Bekämpfung von MAC-Erregern. Anders als bei freiem Amikacin besteht bei Anwendung von ALIS durch die reduzierte systemische Exposition und die vorwiegende Ausscheidung über mukoziliäre Clearance nur ein geringes Potenzial für Aminoglykosid-spezifische Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit Kombinationspartnern [98]. Das gut beherrschbare Nebenwirkungsprofil erlaubt den Einsatz von ALIS als Add-On-Therapie im Rahmen einer Leitlinien-basierten antibiotischen Kombinationstherapie über einen zur Eradikation der MAC-Erreger empfohlenen Behandlungszeitraum. Gemäß den Empfehlungen der kürzlich veröffentlichten internationale Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen wird die Add-On-Therapie mit ALIS als Therapiestandard beim Versagen der Initialtherapie definiert [23].

Angesichts des Versagens bisheriger Therapien und der begrenzten therapeutischen Alternativen in der Zielpopulation bietet ALIS den betroffenen Patienten eine Add-On-Therapieoption mit nachgewiesener Chance zur Heilung ihrer schwerwiegenden Erkrankung. Auch Patienten mit Makrolid-resistenten Erregern, die eine besonders schwer therapierbare Patientengruppe mit einer schlechten Prognose darstellen, profitierten von einer ALIS-Behandlung. ALIS erlaubt, den für eine dauerhafte Erregerfreiheit notwendigen Behandlungszeitraum einzuhalten und die antibiotische Kombinationstherapie rascher zu

beenden, wodurch auch die Belastung durch die antibiotische Therapie für die geheilten Patienten entfällt. Diese besonderen Eigenschaften und der Status als Arzneimittel für seltene Leiden wurden mit der Erteilung der *positive opinion* und der Zulassung von ALIS abschließend bestätigt [99, 100]. Neben der Entlastung der Patienten dient eine Begrenzung der antibiotischen Therapiedauer auch maßgeblich der Vermeidung von Antibiotika-Resistenzentwicklung und ist im Einklang mit den Zielen des *Antibiotic Stewardship*. Der hohe therapeutische Stellenwert der Antibiotika und der Bedarf nach neuen und wirksamen antibiotischen Arzneimitteln wurde im Rahmen des Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz, AMVSG) 2017 verankert und folgendermaßen begründet: „Aufgrund zunehmender Resistenzen gegen vorhandene Antibiotika fehlen vermehrt wirksame Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen. Die Resistenzbildung unterscheidet dieses Therapiegebiet wesentlich von anderen und erfordert die kontinuierliche Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika. Nur so kann sichergestellt werden, dass bakterielle Infektionen langfristig effektiv behandelbar sind und in jeder Therapiesituation Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Deshalb ist bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die jeweilige Resistenzsituation besonders zu berücksichtigen.“ [101]. Eine entsprechende Regelung wurde auch in die Verfahrensordnung des G-BA aufgenommen (siehe § 5 Abs. 5 Satz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Herangehensweise zur Identifikation geeigneter epidemiologischer Quellen

Gegenwärtig existieren keine gesicherten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der pulmonalen MAC-Infektion in Deutschland. Auch weitgefaster ist die Epidemiologie der pulmonalen NTM-Infektionen in Europa bisher kaum auf Populationsebene untersucht worden, da sie nur selten vorkommen und aufgrund der bis auf wenige Ausnahmen fehlenden Übertragbarkeit bei Personen ohne prädisponierende Faktoren nach dem Infektionsschutzgesetz nicht meldepflichtig sind und somit keiner systematischen Surveillance unterliegen [1, 17].

Zur Identifikation geeigneter epidemiologischer Angaben wurden im Rahmen orientierender Recherchen folgende Datenquellen mit den folgenden Ergebnissen untersucht:

Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Bisher sind keine Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V in der vorliegenden oder ähnlichen Indikationen vom IQWiG/G-BA durchgeführt worden, so dass sich keine geeigneten Daten identifizieren ließen.

Epidemiologische Angaben aus der Orphan Designation

Laut *public summary of opinion on orphan designation* von Amikacinsulfat zur Behandlung von pulmonalen NTM-Infektionen (EU/3/14/1259) waren zum Zeitpunkt der Erteilung der *orphan designation* ca. 0,6/10.000 Personen in der Europäischen Union (EU28 einschl. Norwegen, Island und Liechtenstein) von dieser Erkrankung betroffen. Da die Häufigkeit der pulmonalen NTM-Infektionen europaweit regionalen Schwankungen unterliegt [3, 22] und unklar ist, wie sich diese Prävalenzangabe errechnet, kann hieraus die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland nicht zuverlässig geschätzt werden.

Epidemiologische Register bzw. Krankheitsregister

Es kann von keiner repräsentativen Erfassung der Erkrankten in einem Register ausgegangen werden, da pulmonale NTM-Infektionen nicht meldepflichtig sind. Zudem existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Register, welches spezifisch erwachsene Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland erfasst.

Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Der Morbi-RSA wird nicht als eine adäquate Quelle für eine Auswertung epidemiologischer Daten für die vorliegende Zielpopulation angesehen, da die zur Kodierung verwendete nach internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM)-kodierte Diagnose A31.0 „Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien“ in die übergeordnete Morbiditätsgruppe „Infektionen durch opportunistische Erreger“ eingegliedert ist und sich der Anteil relevanter ICD-10-GM-Diagnosen nicht quantifizieren lässt.

Krankenhaus-Diagnosedaten

Eine Auswertung von Krankenhaus-Diagnosedaten (z.B. durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes) erlaubt keine repräsentative Darstellung epidemiologischer Parameter der Zielpopulation, da die Versorgung von Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland überwiegend ambulant erfolgt [38].

Robert-Koch-Institut (RKI)

Aufgrund der in der Regel nicht vorhandenen Infektiosität von Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen sind Infektionen durch NTM-Erreger nicht meldepflichtig und werden durch das RKI daher nicht erfasst.

Arzneimittelversorgungsdaten

Eine Auswertung von Arzneimittelversorgungsdaten der Apothekenrechenzentren (z.B. GKV-Arzneimittel-Schnellinformation) zur Einschätzung relevanter epidemiologischer Parameter der Zielpopulation ist aufgrund des fehlenden Indikationsbezugs und der besonderen

Verordnungssituation in der vorliegenden Indikation nicht zielführend. Gemäß der Untersuchung von Diel et al. finden zur Therapie von pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland zahlreiche antibiotische Arzneimittelkombinationen (in der Erhebung von Diel et al. wurden ca. 29 Kombinationen identifiziert) unter Einschluss verschiedener Antibiotika, die nicht spezifisch zur Bekämpfung von NTM-Erregern indiziert sind, Anwendung [38]. Die mehrheitlich eingesetzten Makrolide weisen zudem ein breites Wirkspektrum auf, Ethambutol und Rifampicin werden zur Behandlung der Tuberkulose und anderer Infektionen eingesetzt [79-81, 83]. Folglich lassen sich aus Arzneimittelversorgungsdaten keine verlässlichen Rückschlüsse auf die Prävalenz und Inzidenz von pulmonalen NTM-Infektionen ziehen.

PubMed-Suche nach relevanten Publikationen

Im Rahmen einer orientierenden Suche in PubMed zur Prävalenz und Inzidenz der pulmonalen NTM-Infektion wurden 2 Publikationen identifiziert, welche im Folgenden näher erläutert werden.

Die Studie von Ringshausen et al. errechnet die jährlichen Prävalenzraten von pulmonalen NTM-Infektionen in den Jahren 2009 bis 2014 anhand einer Auswertung von anonymisierten Abrechnungsdaten aus einer Datenbank mit etwa 6,3 Mio. GKV-Versicherten, welche durch das Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) für Fragen der Versorgungsforschung bereitgestellt werden [17, 102]. Zur Berechnung der jährlichen Prävalenzrate wurden alle ICD-10 A31.0-kodierten Haupt- und Nebendiagnosen innerhalb einer Stichprobe von etwa 4 Mio. in dem jeweiligen Jahr durchgehend Versicherten herangezogen, die hinsichtlich Alter und Geschlecht für die Gesamtbevölkerung in Deutschland repräsentativ war. Die Daten wurden zusätzlich nach Alter, Geschlecht, ambulant bzw. stationärer Diagnose und relevanten assoziierten Begleitdiagnosen analysiert [17]. Für die Berechnung der Prävalenz wurde der Bevölkerungsstand der durch das statistische Bundesamt für das jeweilige Indexjahr veröffentlichten Angabe entnommen. Die Studie berichtet eine steigende jährliche Prävalenzrate an pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland zwischen 2009-2014 von 2,3 bis 3,3 Fällen/100.000 Personen unter Risiko. Die Erkrankung trat bei Männern und Frauen in etwa gleich häufig auf. Das Durchschnittsalter der Erkrankten lag bei etwa 60 Jahren. Als methodische Unsicherheiten werden insbesondere die vergleichsweise geringe Anzahl an Diagnosefällen innerhalb der Stichprobe und unbekanntes Sensitivität und Spezifität des verwendeten ICD-10-Kodes für pulmonale NTM-Infektionen diskutiert.

Die Studie von Diel et al. berichtet die jährlichen Inzidenzraten von pulmonalen NTM-Infektionen für die Jahre 2010 und 2011, ebenfalls anhand der Auswertung anonymisierter Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten aus der InGef-Datenbank [38]. Die Inzidenzanalyse basiert auf einer Stichprobe von 4.807.692 Versicherten, die über den gesamten Analysezeitraum von 39 Monaten durchgehend nachverfolgt werden konnten. Als inzidente Fälle in dem jeweiligen Jahr wurden die Patienten gezählt, die mindestens eine stationär kodierte oder 2 ambulant kodierte ICD-10-GM A31.0-Diagnosen in dem jeweiligen Jahr und gleichzeitig keine dokumentierte A31.0-Diagnose in den 4 der ersten Diagnose vorausgehenden Quartalen hatten. Entsprechend wurden alle Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, für die Daten zu den 4 der Diagnose vorausgehenden oder 12 der Diagnosestellung nachfolgenden

Quartalen fehlten. Ausgenommen waren Patienten, die in diesem Zeitraum verstarben. Die errechneten Inzidenzraten liegen bei 1,12 (95 %-KI [0,87; 1,12]) in 2010 und 1,48 (95 %-KI [1,19; 1,48]) in 2011 pro 100.000 Personen unter Risiko. Da ein Teil der Patienten mit bestimmten Komorbiditäten (19 von 144 Fällen) aus methodischen Gründen aus der Analyse ausgeschlossen wurde, liegt die tatsächliche Inzidenzrate vermutlich höher. Diskutierte methodische Unsicherheiten resultieren aus der Verwendung einer Stichprobe ohne formalen Nachweis der Repräsentativität und der unbekanntem Sensitivität und Spezifität des verwendeten ICD-10-GM-Kodes für pulmonale NTM-Infektionen.

Weitere identifizierte Quellen

Eine orientierende Suche in der Google-Suchmaschine ergab eine kollaborative Studie der *Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group* (NTM-NET) zur jährlichen Prävalenz der pulmonalen NTM-Infektionen in den EU-5-Ländern Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien und Spanien [103]. Kürzlich wurden die Ergebnisse der gleichen Datenerhebung für die EU5-Länder sowie Japan zusätzlich veröffentlicht [104]. In dieser Studie wurde die jährliche Prävalenz der pulmonalen NTM-Infektion auf Grundlage einer 2-stufigen Befragung einer repräsentativen Stichprobe von Ärzten durch 6 Experten nach der Delphi-Methode geschätzt. Die Expertengruppe wurde gebeten, die jährliche Prävalenz und die wahrscheinlichste jährliche Prävalenz-Spanne der Erkrankung zu schätzen und ihre Schätzungen zu begründen. Dabei wurden anonymisierte Rückmeldungen zur ersten Schätzung der Expertengruppe berücksichtigt.

In der genannten Studie wurde für Deutschland eine Anzahl von 5.372 Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion bzw. eine jährliche Prävalenz von 6,5/100.000 Einwohner (SD: 1,2/100.000 Einwohner) geschätzt¹. Schlussfolgernd wurde festgestellt, dass die Ergebnisse der Schätzung der jährlichen Prävalenzrate auf der pro-Kopf-Basis zwischen den EU-5-Ländern einheitlich, allerdings regional heterogen seien (in Deutschland zwischen 3,9 und 8,2/100.000 je nach Region) und dass verlässliche epidemiologische Daten fehlten.

Auftragsanalyse von Routinedaten der Krankenkassen

Als die geeignetste Vorgehensweise zur Einschätzung der Prävalenz und Inzidenz wird die Auswertung von Abrechnungsdaten (Routinedaten) der Krankenkassen betrachtet, die auch den bereits beschriebenen Publikationen von Ringshausen et al. und Diel et al. zugrunde liegt. Die Abrechnung der ärztlichen Leistung sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor geschieht unter Angabe der ICD-10-GM-kodierten Behandlungsdiagnose des jeweiligen Patienten. Für pulmonale NTM-Infektionen existiert der ICD-10-GM-Kode A31.0 „Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien“. Die Häufigkeit der pulmonalen NTM-Infektionen lässt sich damit über eine Analyse der ICD-10-GM-kodierten ambulanten und stationären Haupt- und Nebendiagnosen A31.0 in der Stichprobenpopulation einschätzen und unter Verwendung einer repräsentativen und ausreichend großen Stichprobe von Krankenversicherten auf die Gesamtbevölkerung übertragen. In Anlehnung an die bereits

¹ Bei Anrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 82.521.653 Einwohnern zum 31.12.2016 [105]

beschriebenen publizierten Analysen anonymisierter Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten wurde eine aktuellere Analyse der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2018 bei Elsevier Health Analytics auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank beauftragt. Diese Auswertung basiert auf Abrechnungsdaten einer repräsentativen Stichprobe von ca. 4 Mio. GKV-Versicherten. Die Methodik der Datengewinnung und Auswertung wird in Kapitel 3.2.6 näher erläutert. Wesentliche Unsicherheiten ergeben sich bei dieser Methodik aus der unbekanntem Anzahl der falsch kodierten bzw. nicht-diagnostizierten Erkrankten sowie der fehlenden Unterscheidung nach ursächlicher NTM-Spezies. Angesichts des Fehlens anderer valider Informationsquellen werden die Ergebnisse der Auswertung der GKV-Routinedaten in Kombination mit den Angaben aus den genannten Publikationen dennoch als die bestverfügbare Quelle zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der pulmonalen NTM-Infektionen betrachtet und für die Berechnung der Größe der Zielpopulation herangezogen.

Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in der Zielpopulation von ALIS in Deutschland

Gemäß Fachinformation ist ALIS indiziert zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [47]. Im Folgenden wird die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation in Deutschland hergeleitet (siehe Tabelle 3-2). Zur Diskussion der sich aus der Methodik ergebenden Unsicherheiten sei auf den darauffolgenden Abschnitt „Angaben zur Unsicherheit der Schätzung“ verwiesen.

Tabelle 3-2: Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation

Schritt	Berechnungsschritt	Prozentualer Anteil	1-Jahres-Prävalenz /100.000 Personen unter Risiko	1-Jahres-Inzidenz /100.000 Personen unter Risiko	Quelle
1	Pulmonale NTM-Infektionen in Deutschland	-	3,02 – 6,5	1,08 – 1,86	Analyse von GKV-Routinedaten, [103, 104]
2	Bezug zum aktuellen Jahr (2020)	100 %	3,02 – 6,5	1,08 – 1,86	Analyse von GKV-Routinedaten, [103, 104]
3	Eingrenzung auf Infektionen durch MAC-Erreger	55 %	1,66 – 3,58	0,59 – 1,02	[3]
4	Eingrenzung auf Erwachsene	100 %	1,66 – 3,58	0,59 – 1,02	[1, 17]

5	Eingrenzung auf Patienten ohne zystische Fibrose (CF)	100 %	1,66 – 3,58	0,59 – 1,02	[17, 38]
6	Eingrenzung auf behandlungsbedürftige Patienten	74 %	1,23 – 2,65	0,44 – 0,75	[38]
7	Eingrenzung auf Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	39 %	0,48 – 1,03	0,17 – 0,29	[9]
<p>Jeder Berechnungsschritt erfolgt jeweils mit auf 2 Nachkommastellen gerundeten Werten der Prävalenz bzw. Inzidenz aus dem vorhergehenden Berechnungsschritt.</p> <p>NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MAC: <i>Mycobacterium avium</i>-Komplex; CF: Zystische Fibrose</p>					

Schritt 1: Prävalenz und Inzidenz der pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland

Als Ausgangspunkt werden in Anlehnung an das Vorgehen bereits publizierter Analysen die Prävalenz und Inzidenz von pulmonalen NTM-Infektionen mittels der ICD-10-GM-kodierten Diagnose **A31.0 Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien** geschätzt [17, 38]. In die Auswertung gehen alle Patienten aus der Analytestichprobe ein, die vollversichert (≥ 360 Versichertentage) im Indexjahr und dem Vorjahr waren. Als prävalente Patienten gelten alle Versicherte mit mindestens einer gesicherten ambulanten und/oder stationären Haupt- oder Nebendiagnose A31.0 im Indexjahr. Als inzidente Patienten gelten alle prävalenten Patienten, die im Kalenderjahr vor dem Indexjahr keine gesicherte ambulante und/oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose A31.0 hatten.

Tabelle 3-3: Auf Grundlage von Kassendaten-Analysen geschätzte Prävalenz und Inzidenz der pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland

Jahr	1-Jahres-Prävalenz der pulmonalen NTM-Infektionen/100.000 Personen unter Risiko [95 %-KI]	1-Jahres-Inzidenz der pulmonalen NTM-Infektion/100.000 Personen unter Risiko [95 %-KI]
2009	2,3 [1,87; 2,87] ^a	k.A.
2010	2,6 [2,11; 3,15] ^a	1,12 [0,87; 1,12] ^b
2011	2,7 [2,19; 3,20] ^a	1,48 [1,19; 1,48] ^b
2012	2,7 [2,19; 3,21] ^a	k.A.
2013	2,6 [2,15; 3,16] ^a	k.A.
2014	3,3 [2,78; 3,94] ^a	k.A.
2015	3,38 [2,79; 3,97] ^c	1,81 [1,38; 2,25] ^c
2016	3,49 [2,88; 4,09] ^c	1,69 [1,27; 2,11] ^c
2017	3,51 [2,91; 4,12] ^c	1,85 [1,41; 2,29] ^c
2018	3,02 [2,46; 3,57] ^c	1,47 [1,08; 1,86] ^c

NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe
a: Quelle: [17]
b: Quelle: [38]
c: Die Prävalenz bzw. Inzidenz für das jeweilige Jahr (ab 2015) wurden mit der Formel $\bar{X} = \frac{p}{n}$ berechnet (mit \bar{X} : Prävalenz bzw. Inzidenz des jeweiligen Jahres; p: Anzahl prävalenter bzw. inzidenter Fälle im jeweiligen Jahr; n: vollbeobachtbare Grundgesamtheit des jeweiligen Jahres)
Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen für das jeweilige Jahr wurden mit der Formel $\left[\bar{X} - z \times \sqrt{\frac{p \times (1-p)}{n}}; \bar{X} + z \times \sqrt{\frac{p \times (1-p)}{n}} \right]$ berechnet (mit z=1,96; z: Quantil der Standardnormalverteilung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %)

Die ermittelten Prävalenz- und Inzidenzangaben aus den beiden publizierten Arbeiten von Ringshausen et al. und Diel et al. sowie aus der aktuelleren GKV-Routinedatenanalyse für die Beobachtungsjahre 2015 bis 2018 sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Für die Jahre 2009 und 2012-2014 sind keine Angaben zur Inzidenz verfügbar. Auf eine gesonderte geschlechtsspezifische Betrachtung der Prävalenz und Inzidenz wird verzichtet, da pulmonale NTM-Infektionen bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auftreten [17]. Eine Aufteilung nach Altersgruppen wird aufgrund der geringen Größe der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6) nicht als sinnvoll und aussagekräftig erachtet.

Eine methodische Unsicherheit der Kassendaten-Analysen resultiert aus der Verwendung von ICD-10-Diagnosen als Berechnungsgrundlage, so dass eine unbekannte Anzahl der falsch kodierten bzw. nicht-diagnostizierten Erkrankten unberücksichtigt bleibt. Analoge Untersuchungen aus dem Vereinigten Königreich und den USA gehen von einer signifikanten Dunkelziffer aus [106, 107]. Aufgrund fehlender Datengrundlage lässt sich das Ausmaß der unberücksichtigten Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen nicht quantifizieren. In der Studie des NTM-NET zur Einschätzung der Prävalenzrate mittels einer 2-stufigen Delphi-

Befragung einer repräsentativen Stichprobe von praktizierenden Ärzten wurde eine fast doppelt so hohe Prävalenzrate (6,5/100.000 Personen unter Risiko in Deutschland) im Vergleich zu der Kassendaten-Analyse geschätzt [103, 104]. Dies zeigt, dass eine beträchtliche Unsicherheit bezüglich der Prävalenz der Erkrankung besteht, die mit einer Punktschätzung nicht adäquat abgebildet werden kann. Um den Unsicherheiten in der Schätzung der Prävalenz der pulmonalen NTM-Infektionen Rechnung zu tragen, wird eine Spanne aus den aktuellsten verfügbaren Angaben der Kassendatenanalyse (3,02/100.000 Personen unter Risiko für das Jahr 2018) und der in der Delphi-Konsensus-Studie des NTM-NET geschätzten Prävalenzrate von 6,5/100.000 Personen unter Risiko gebildet und für die weitere Berechnung der Prävalenz herangezogen. Obwohl beide Schätzer Erhebungen aus unterschiedlichen Jahren entstammen, ist die damit zusammenhängende Unsicherheit aufgrund der gewählten Spannbreite und des Fehlens eines absehbaren Trends (siehe Schritt 2) vernachlässigbar. Damit ergibt sich eine geschätzte Prävalenz von 3,02 – 6,5/100.000 Personen unter Risiko. Bei der Schätzung der Inzidenz anhand der Kassendaten-Analyse muss ebenfalls davon ausgegangen werden, dass falsch kodierte bzw. nicht-diagnostizierte Patienten unberücksichtigt bleiben. Da keine weiteren Angaben zur Inzidenz in der Literatur identifiziert werden konnten, wird aus den 95 %-Konfidenzintervallgrenzen der Inzidenzschätzung des Jahres 2018 eine Spanne gebildet, um die erwähnte Unsicherheit zu berücksichtigen. Damit wird eine Inzidenz pulmonaler NTM-Infektionen in Deutschland von 1,08 – 1,86 /100.000 Personen unter Risiko angenommen.

Schritt 2: Bezug zum aktuellen Kalenderjahr

Methodisch bedingt ist die Auswertung der GKV-Routinedaten nur mit einer zeitlichen Verzögerung möglich [102], so dass für das Jahr 2019 sowie das aktuell laufende Kalenderjahr zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Kassendaten zur Auswertung bereitstanden. Bis zum Jahr 2017 zeigt die geschätzte Prävalenz eine steigende Tendenz, was auch im Einklang mit früheren Publikationen ist [17]. Da für das Jahr 2018 jedoch kein Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen war, ist unklar, ob es sich hier um einen Ausreißer handelt und ob sich der Trend fortsetzen wird. Auch aus der Inzidenz der Jahre 2015 bis 2018 ist für die weitere Entwicklung der Inzidenz kein Trend absehbar. Die von Diel et al. publizierten Inzidenzraten für 2010 und 2011 sind im Mittel etwas niedriger, vermutlich weil ein Teil der Patienten mit bestimmten Komorbiditäten aus methodischen Gründen nicht in die Analyse eingegangen ist [38]. Die bereits unter Schritt 1 herangezogenen Prävalenz- bzw. Inzidenzspannen decken alle seit 2014 beobachteten jährlichen Prävalenz- bzw. Inzidenzwerte ab. Da von keiner relevanten Änderung der Prävalenz oder Inzidenz gegenüber dem laufenden Kalenderjahr ausgegangen wird, werden diese Spannen als Bezugsgrößen für das aktuelle Kalenderjahr 2020 verwendet.

Somit wird für das Jahr 2020 eine Prävalenz pulmonaler NTM-Infektionen in Deutschland von 3,02 – 6,5/100.000 Personen unter Risiko und eine Inzidenz pulmonaler NTM-Infektionen in Deutschland von 1,08 – 1,86 /100.000 Personen unter Risiko angenommen.

Schritt 3: Eingrenzung auf Infektionen durch MAC-Erreger

Die ICD-10-GM-Kodierung erlaubt keine Differenzierung nach ursächlicher NTM-Spezies, folglich kann darüber nicht direkt auf Diagnosen der pulmonalen MAC-Infektion geschlossen werden. Trotz signifikanter regionaler Unterschiede in Europa und weltweit stellen MAC-

Erreger die in Deutschland wichtigsten und verbreitetsten pathogenen Erreger bei Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen dar [1, 3]. Die internationale Studie von Hoefsloot et al. aus dem Jahr 2013 wertete die Verteilung unterschiedlicher NTM-Spezies in Sputumproben von Patienten anhand von Testlabordaten des Jahres 2008 aus und berichtet von einem Anteil der MAC-Isolate von 55 % in Deutschland [3]. Daneben wurden *M. gordonae* (19 %), schnell wachsende Mykobakterien (12 %) und *M. kansasii* (6 %), *M. xenopi* (3 %), *M. malmoense* (2 %) und andere langsam wachsende Mykobakterien (3 %) als am häufigsten isolierte Spezies identifiziert [3]. Zwei weitere Untersuchungen aus Deutschland machen Angaben zum Anteil der MAC-Erreger an der Gesamtheit der untersuchten NTM-Isolate, werden jedoch als weniger geeignet zur Herleitung der Zielpopulation angesehen. In einer Untersuchung von 111 Infektionsfällen an 3 Lungenfachkliniken in Deutschland aus den Jahren 1992 bis 2003 wurden bei 46 % der Patienten MAC-Erreger detektiert [108]. Da die Zielsetzung der Studie nicht in der Untersuchung der Häufigkeit der Infektion mit bestimmten NTM-Spezies bestand und eine Eingrenzung auf auswertbare Krankheitsfälle erfolgte, ist die Repräsentativität dieser Angabe unklar. Eine weitere Publikation berichtet von 297 Patienten mit NTM-Infektionen (sowohl pulmonalen als auch disseminierten NTM-Infektionen), die im Zeitraum von 2006 bis 2016 in der Metropolregion Frankfurt untersucht wurden, wobei der Anteil der MAC-Erreger mit 40,7 % berichtet wird [109]. Ein großer Teil der untersuchten Patienten war an HIV (29,3 %), Malignomen (16,2 %) oder zystischer Fibrose (13,8 %) erkrankt, und spiegelt die Zielpopulation nur begrenzt wider. In den EU-5-Ländern wurde der Anteil der MAC-Erreger als alleinige ursächliche Erreger an den pulmonalen NTM-Infektionen in der Studie von Wagner et al. mit 75 % geschätzt [103].

Unter den genannten Quellen erscheint die Studie von Hoefsloot et al. am repräsentativsten, um den Anteil der pulmonalen NTM-Infektionen durch MAC-Erreger in Deutschland abzuschätzen. Folglich wird für die weitere Berechnung der Anteil der MAC-Erreger als ursächliche Erreger an allen pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland von 55 % angenommen [3]. Hieraus errechnet sich die untere bzw. obere Spanne der Prävalenz der pulmonalen MAC-Infektion in Deutschland (jeweils /100.000 Personen unter Risiko) als $3,02 \times 0,55 = 1,66$ bzw. $6,5 \times 0,55 = 3,58$. Die untere bzw. obere Spanne der Inzidenz der pulmonalen MAC-Infektion (jeweils /100.000 Personen unter Risiko) errechnet sich analog dazu durch $1,08 \times 0,55 = 0,59$ bzw. $1,86 \times 0,55 = 1,02$.

Somit ergibt sich für das Jahr 2020 eine geschätzte Prävalenz der pulmonalen MAC-Infektion von 1,66 – 3,58 /100.000 Personen unter Risiko und eine geschätzte Inzidenz der pulmonalen MAC-Infektion von 0,59 – 1,02 /100.000 Personen unter Risiko in Deutschland.

Schritt 4: Eingrenzung auf erwachsene Patienten

Eine gesonderte Betrachtung Erwachsener und Kinder bzw. Jugendlicher für die vorliegende Indikation wird vernachlässigt, da pulmonale MAC-Infektionen nur sehr selten bei Kindern und Jugendlichen ohne zystische Fibrose auftreten [17]. Darüber hinaus manifestieren sich NTM-Infektionen bei der weitgehenden Mehrheit der Kinder als Lymphadenitis, zu deren Behandlung ALIS nicht indiziert ist [1]. Folglich werden die Prävalenz- bzw.

Inzidenzschätzungen aus Schritt 3 von 1,66 – 3,58 /100.000 Personen unter Risiko bzw. 0,59 – 1,02 /100.000 Personen unter Risiko für die weitere Berechnung übernommen.

Schritt 5: Eingrenzung auf Patienten, die nicht an zystischer Fibrose erkrankt sind

Zur Prävalenz zystischer Fibrose unter erwachsenen Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion in Deutschland existieren keine gesicherten Daten. Die Untersuchung von Diel et al. berichtet von nur einem gleichzeitig an pulmonaler NTM-Infektion und zystischer Fibrose erkrankten Fall in der gesamten Datenbank [38]. Unter den insgesamt 125 betrachteten Fällen mit pulmonaler NTM-Infektion entspräche das einem Anteil von < 1 %. Ringshausen et al. berichten von 0 % – 2 % der A31.0-diagnostizierten Patienten mit einer gleichzeitigen Diagnose zystischer Fibrose in den Jahren 2009 bis 2014 [17]. In Anbetracht des seltenen Vorkommens zystischer Fibrose unter erwachsenen Patienten mit pulmonalen MAC-Infektionen wird hier auf eine gesonderte Betrachtung von Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion ohne zystische Fibrose verzichtet. Folglich werden die Prävalenz- bzw. Inzidenzschätzungen aus dem vorhergehenden Berechnungsschritt von 1,66 – 3,58 /100.000 Personen unter Risiko bzw. 0,59 – 1,02 /100.000 Personen unter Risiko für die weitere Berechnung übernommen.

Schritt 6: Eingrenzung auf behandlungsbedürftige Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion

Vor Einleiten der Therapie der pulmonalen MAC-Infektion ist die Behandlungsbedürftigkeit der Erkrankung durch den behandelnden Arzt patientenindividuell zu prüfen [23, 24]. Eine Behandlungsbedürftigkeit liegt beispielsweise bei Patienten mit hoher Bakterienlast oder progredienter Erkrankung vor. Bei Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit wird die Initialtherapie der pulmonalen MAC-Infektion begonnen, anderenfalls sollen die Patienten zunächst weiter beobachtet werden [23]. Gemäß Zulassung kommen für die Behandlung mit ALIS nur Patienten in Frage, die eindeutig mit der pulmonalen MAC-Infektion diagnostiziert, behandlungsbedürftig und erfolglos vortherapiert worden sind. Folglich enthält die Zielpopulation ausschließlich Patienten mit einer schwerwiegenden, progredienten und daher eindeutig behandlungsbedürftigen Erkrankung. Zum Anteil behandlungsbedürftiger Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion gibt es jedoch keine verlässlichen Schätzungen. Zur Berechnung des Anteils der behandlungsbedürftigen Fälle wird angenommen, dass bei behandlungsbedürftigen Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion mindestens einmal die Therapie gegen MAC-Erreger eingeleitet wird. In der Kassendaten-Analyse von Diel et al. wird der Anteil der Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland, die eine Behandlung aufgenommen haben, auf 74 % geschätzt [38]. Eine weitere, kürzlich publizierte Versorgungsstudie zu pulmonalen NTM-Erkrankungen in Deutschland berichtet auf Basis anonymisierter Daten einer Stichprobe von Praxen aus dem niedergelassenen Sektor (IMS Disease Analyzer-Datenbank) von einem Anteil von etwa 42 % Patienten mit antibiotischer Therapie gegen die pulmonale NTM-Infektion [110]. Zwischen beiden Studien bestehen wesentliche methodische Unterschiede, insbesondere in den zugrunde liegenden Datenbanken (InGef-Datenbank vs. IMS Disease Analyzer Datenbank), der Patientenselektion und der Größe der Stichprobe, durch welche sich die unterschiedlichen Anteile behandelter Patienten vermutlich erklären lassen. Laut einer weiteren Untersuchung aus Deutschland beträgt der

Anteil der pulmonalen MAC-Infektionen mit Krankheitswert 57 %, allerdings stützt sich diese Untersuchung überwiegend auf die Ergebnisse aus einer Lungenklinik, so dass die Repräsentativität dieser Angabe für Deutschland unklar ist [108]. In einer gemeinsamen Untersuchung in den EU-5-Ländern wurde der Anteil der gegen die pulmonale MAC-Infektion behandelten Patienten mit 68 % berichtet, allerdings bestanden wesentliche (mehr als 6-fache) Unterschiede in der Häufigkeit einer Therapieaufnahme zwischen den untersuchten Ländern, so dass dieser Wert nicht als repräsentativ für Deutschland angesehen werden kann [42]. Aufgrund der unklaren Repräsentativität der beiden letztgenannten Untersuchungen für den deutschen Versorgungskontext werden diese für die vorliegende Fragestellung als weniger geeignet angesehen. Die Ergebnisse der Kassendatenanalyse von Diel et al. liefern aufgrund des im Vergleich zu den anderen Untersuchungen größeren Stichprobenumfangs die aussagekräftigsten Ergebnisse für die vorliegende Fragestellung. Daher wird zur Eingrenzung auf behandlungsbedürftige Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion nur die Untersuchung von Diel et al. herangezogen und der Anteil von 74 % für die weitere Berechnung angenommen. Die untere Grenze der Prävalenz bzw. Inzidenz behandlungsbedürftiger Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion (jeweils /100.000 Personen unter Risiko) errechnet sich durch Anrechnung des Anteils von 74 % auf die untere Grenze der Prävalenz- bzw. Inzidenzschätzung aus Schritt 5 ($1,66 \times 0,74 = 1,23$ bzw. $0,59 \times 0,74 = 0,44$) und die obere Grenze durch Anrechnung des Anteils von 74 % auf die obere Grenze der Prävalenz- bzw. Inzidenzschätzung aus Schritt 5 ($3,58 \times 0,74 = 2,65$ bzw. $1,02 \times 0,74 = 0,75$).

Damit ergibt sich die geschätzte Prävalenz bzw. Inzidenz behandlungsbedürftiger Fälle pulmonaler MAC-Infektion in Deutschland von 1,23 – 2,65 /100.000 Personen unter Risiko bzw. 0,44 – 0,75 /100.000 Personen unter Risiko.

Schritt 7: Eingrenzung auf Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

Die zugelassene Anwendung von ALIS zur Therapie der pulmonalen MAC-Infektion ist eingeschränkt auf die Patientengruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen. Eine feststehende Definition zur Beschreibung der Patientengruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen im Sinne der Fachinformation existiert nicht, allerdings dient diese Bezeichnung vorrangig zur Abgrenzung der Zielpopulation zu Patienten, denen eine zugelassene und empfohlene antibiotische Kombinationstherapie als sinnvolle Therapieoption zur Verfügung steht [23]. Insbesondere Therapie-naive Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion sind damit außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von ALIS. Auch die Empfehlungen der kürzlich veröffentlichten ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Leitlinie sehen ALIS nicht als Bestandteil eines initialen Therapieregimes, sondern erst nach Versagen der Initialtherapie [23].

Zur Herleitung des Anteils der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die in Bezug auf Vortherapie und Therapieoptionen dem Anwendungsgebiet entsprechen, wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche nach relevanten systematischen Reviews und Meta-Analysen zu Therapieergebnissen der pulmonalen MAC-Infektion gesucht. Es wurden 5 relevante Publikationen identifiziert, deren Ergebnisse in Tabelle 3-4 dargestellt sind [8-10, 111, 112].

Tabelle 3-4: Systematische Übersichtsarbeiten mit Angaben zu Therapieergebnissen bei pulmonaler MAC-Infektion

Quelle	Anzahl in die Auswertung eingegangener Studien und Patienten	Art der Angabe (Definition)	Berichtete Effektgröße [95 %-KI]
Nasiri et al. 2020 [111]	45 Studien (prospektiv und retrospektiv, davon 19 RCTs) mit 3.862 Patienten im Zeitraum 1980-2019, darunter Studien mit medianer Behandlungsdauer ≤ 6 Monate	Therapieerfolg bei Patienten mit pulmonaler oder disseminierter MAC-Infektion; Therapieerfolg wurde definiert als das Erreichen der Sputumkonversion und die Beendigung der geplanten Behandlung ohne Rückfall unter Behandlung)	68,1 % [64,7 %; 71,4 %]
Diel et al. 2018 [9]	15 Studien (prospektiv und retrospektiv, davon 4 RCTs) mit insg. 1.004 Patienten publiziert im Zeitraum 1999-2015	Therapieerfolg unter Leitlinienkonformer Behandlung bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion; Als Therapieerfolg wurden definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Sputumkonversion abzüglich der darauffolgenden Rückfälle • Anhaltend kulturell negatives Sputum bis zum Ende der Nacherhebung 	61,4 % [49,7 %; 72,5 %]
Kwak et al. 2017 [10]	16 Studien (prospektiv und retrospektiv, davon 2 RCTs) mit insg. 1.462 Patienten, publiziert im Zeitraum 1995-2016; Ausschluss von Studien mit therapierefraktären Patienten aus der Analyse	Therapieerfolg bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> • 12 Monate kulturell negatives Sputum unter Behandlung bzw. • Mind. 10 Monate anhaltend kulturell negatives Sputum bzw. • Kulturell negatives Sputum bis zum Ende der geplanten Behandlung Alternative Definition: Therapieerfolg bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion unter Ausschluss der Therapieabbrecher innerhalb der ersten 6 – 12 Monate	60,0 % [55,1 %; 64,8 %] Alternative Definition: 73,8 % [65,7 %; 81,9 %]
Pasipanodya et al. 2017 [8]	10 Studien (prospektiv, keine RCTs) mit insg. 420 Patienten, publiziert im Zeitraum 1994-2007	Rate der Sputumkonversion bis Monat 6	0,65 [0,58; 0,72]
	8 Studien (prospektiv, davon 3 RCTs) mit insg. 790 Patienten, publiziert im Zeitraum 1986-2014	Therapieversagen bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> • Tod unter Therapie bzw. • Keine Sputumkonversion nach Therapiewechsel bzw. • Rückfälle bzw. • Keine Sputumkonversion 	0,52 [0,43; 0,61]
Xu et al. 2014 [112]	10 Studien (prospektiv, davon 5 RCTs) mit insg. 757 Patienten, publiziert im Zeitraum 1986-2007, darunter	Therapieerfolg (je nach Studie variable Definition, mehrheitlich 3 oder weniger negative Sputumkulturen) bei Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion	38 % [35 %; 42 %]

	auch Studien mit Behandlungsdauer ≤ 6 Monate		
	28 Studien (prospektiv und retrospektiv, davon 8 RCTs) mit insg. 2.422 Patienten, publiziert im Zeitraum 1986-2007, davon 19 Studien für die Analyse der Rückfälle herangezogen; Einschluss von Studien mit Behandlungsdauer ≤ 6 Monate	Therapieversagen bzw. Rückfälle (gemäß ATS/IDSA-Leitlinie) bei Patienten mit pulmonaler oder disseminierter MAC-Infektion	27 % [25 %; 29 %] bzw. 6 % [5 %; 7 %]
KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; MAC: <i>Mycobacterium avium</i> -Komplex; ATS: <i>American Thoracic Society</i> ; IDSA: <i>Infectious Diseases Society of America</i>			

Die Analyse von Nasiri et al. wertet Ergebnisse aus 45 Studien (prospektiv und retrospektiv, davon 19 RCTs) mit 3.862 Patienten im Zeitraum 1980-2019 aus [111]. Die Analyse berichtet von 68,1 % aller Patienten, die Sputumkonversion erreichten und ihre Behandlung wie geplant und ohne Rückfall beendeten. Im Umkehrschluss haben etwa 32 % der Patienten entweder keine Sputumkonversion erreicht, oder einen Rückfall unter der Therapie erlitten. Diese Einschätzung ist durch einen unbekanntem Anteil der Therapieabbrecher und Verstorbenen verzerrt. Das berichtete Ergebnis bezieht sich auf eine gepoolte Auswertung von Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion (32 von 45 untersuchten Studien) und Patienten mit disseminierter MAC-Infektion (13 von 45 untersuchten Studien). Es gingen zahlreiche Studien mit medianer Behandlungsdauer von unter 6 Monaten in die Auswertung ein. Die vorgestellten Subgruppenanalysen erlauben keine Differenzierung nach Studien mit Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion und der erfolgten Behandlungsdauer.

Diel et al. berichten anhand der Analyse von 15 prospektiven und retrospektiven Studien im Zeitraum von 1999 bis 2015 mit insgesamt 1.004 gemäß Therapieempfehlungen behandelten Patienten einen gepoolten Therapieerfolg bei etwa 61,4 % der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion [9]. Als erfolgreich therapiert galten Patienten mit kultureller Sputumkonversion abzüglich der Patienten mit Rückfall oder Patienten mit Sputumkonversion und anhaltend kulturell negativem Sputum bis zum Ende der Nacherhebungsphase. Hieraus lässt sich als Differenz von $1 - 61,4 \% = 38,6 \%$ (gerundet 39 %) der relevante Anteil der Patienten für die vorliegende Betrachtung errechnen. Dies entspricht Patienten, die unter Therapie keine Sputumkonversion erreichten oder einen Rückfall unter der Therapie erlitten bzw. kein anhaltend kulturell negatives Sputum hatten. Diese Größe ist durch einen unbekanntem Anteil verstorbenen Patienten und Therapieabbrecher verzerrt. In die vorliegende Analyse wurden Studien mit einem geplanten Behandlungszeitraum von mindestens 12 Monaten eingeschlossen.

Die Untersuchung von Kwak et al. bezieht 16 prospektive und retrospektive Studien im Zeitraum 1995-2016 mit insgesamt 1.462 Patienten ein [10]. Studien mit einer Behandlungsdauer von unter 6 Monaten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Dabei liegt die gepoolte Therapieerfolgsrate bei 60 %. Als Therapieerfolg galten 12 Monate kulturell

negatives Sputum unter Behandlung bzw. mindestens 10 Monate anhaltend kulturell negatives Sputum bzw. kulturell negatives Sputum bis zum Ende der geplanten Behandlung. Der gepoolte Schätzwert für Therapieerfolg unter Ausschluss von Patienten mit Therapieabbruch innerhalb der ersten 6-12 Monate liegt bei 73,8 %. Aus der Analyse von Kwak et al. ergibt sich damit ein Anteil der Patienten ohne Therapieerfolg von $1 - 60 \% = 40 \%$ bzw. $1 - 73,8 \% = 26,2 \%$ (gerundet 26 %) unter Ausschluss von Therapieabbrechern. Diese Schätzungen sind durch einen Ausschluss von Studien mit therapieresistenten Patienten vermutlich eher unterschätzt. In diese Auswertungen geht ein unbekannter Anteil verstorbener Patienten ein.

Pasipanodya et al. berichten nach Auswertung von 10 prospektiven Studien im Zeitraum 1994-2007 mit insgesamt 420 Patienten den Anteil der Patienten mit Sputumkonversion zu Monat 6 der Behandlung von 65 % [8]. Daraus ergibt sich der Anteil der Patienten ohne Sputumkonversion nach 6 aufeinanderfolgenden Monaten unter der Behandlung von etwa 35 %. In diese Auswertung geht auch ein unbekannter Anteil verstorbener Patienten ein. Eine alternative Auswertung betrachtet den Anteil der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion mit Therapieversagen unabhängig vom Zeitpunkt. Als Therapieversagen wurden der Tod unter Therapie, das Ausbleiben von Sputumkonversion nach Therapiewechsel, Rückfälle oder kein Erreichen der Sputumkonversion definiert. Nach Auswertung von 8 prospektiven Studien aus den Jahren 1986-2014 mit insgesamt 790 Patienten liegt der ermittelte gepoolte Schätzwert für Therapieversagen bei 52 %. Auch dieser Schätzwert ist durch den Anteil der unter Therapie verstorbenen Patienten verzerrt.

Basierend auf einer Analyse von 10 prospektiven Studien mit insgesamt 757 Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die zwischen 1986 und 2007 publiziert worden sind, berichten Xu et al. von einem gepooltem Therapieerfolg bei 38 % der untersuchten Patienten [112]. Die Definition des Therapieerfolgs richtete sich nach den Definitionen in der jeweiligen Studie, und basierte mehrheitlich auf einer bestimmten Anzahl an negativen Sputumkulturen. Daraus ergibt sich ein Anteil der Patienten ohne Therapieerfolg von $1 - 38 \% = 62 \%$. Es werden ebenfalls gepoolte Schätzwerte für Therapieversagen bzw. Rückfälle berichtet, die bei 27 % bzw. 6 % liegen. Beide Schätzwerte basieren auf einer gemeinsamen Auswertung von Studien mit Patienten mit disseminierter MAC-Infektion und Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion. In alle Auswertungen sind auch Studien mit einer Behandlungsdauer von unter 6 Monaten eingegangen.

Keine der identifizierten Publikationen bildet in den vorgestellten Analysen die Zielpopulation spezifisch ab. Insbesondere fehlen Angaben dazu, ob und welche Therapieoptionen den untersuchten Patienten zur Verfügung standen. Alle Analysen berichten von einer hohen Heterogenität der Studiencharakteristika, einer meist geringen Studienqualität (nur wenige RCTs) und unterschiedlichen Definitionen von Therapieerfolg bzw. -versagen in den eingeschlossenen Studien, was die Validität der Aussagen ebenfalls begrenzt. Die von Xu et al. und Nasiri et al. berichteten Schätzwerte sind durch den Einschluss von Studien mit einer Behandlungsdauer von unter 6 Monaten zusätzlich verzerrt. Solche Studien sind nicht dazu geeignet, belastbare Aussagen zu einer chronischen Erkrankung für die Nutzenbewertung

abzuleiten. Daher werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die vorliegende Fragestellung als weniger geeignet angesehen.

Die auf der Analyse von Pasipanodya et al. basierende Größe von etwa 35 % der Patienten ohne Sputumkonversion bis Monat 6 führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteils der Therapieversager, weil etwaige später im Therapiezeitraum auftretende Rückfälle nicht berücksichtigt werden. Die Analysen von Diel et al. und Kwak et al. bedienen breitere Definitionen von Therapieerfolg und beziehen sich damit auf eine größere Population. Der von Pasipanodya et al. berichtete Anteil von 52 % der Therapieversager berücksichtigt auch unter Therapie verstorbene Patienten, womit der für die Berechnung der Zielpopulation relevante Anteil tendenziell überschätzt wird. Insgesamt bewegen sich die in den drei genannten Publikationen berichteten Effektgrößen jedoch in einem ähnlichen Rahmen. Da die von Kwak et al. berichtete Größe durch den Ausschluss von Studien mit therapierefraktären Patienten aus der Analyse zusätzlich verzerrt ist, sind die Ergebnisse von Diel et al. am besten geeignet, um den relevanten Anteil der Zielpopulation wiederzugeben. Daher wird der auf Grundlage von Diel et al. geschätzte Anteil von 39 % als plausible Annäherung an den Anteil der Patienten in der Zielpopulation erachtet und für die weitere Berechnung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen.

Ausgehend von dem angenommenen Anteil von 39 % der entsprechenden Patienten und der im vorhergehenden Schritt hergeleiteten Prävalenz bzw. Inzidenz von 1,23 – 2,65/100.000 Personen unter Risiko bzw. 0,44 – 0,75/100.000 Personen unter Risiko wird die untere Grenze der Prävalenz bzw. Inzidenz (jeweils /100.000 Personen unter Risiko) berechnet als $1,23 \times 0,39 = 0,48$ bzw. $0,44 \times 0,39 = 0,17$ und die obere Grenze als $2,65 \times 0,39 = 1,03$ bzw. $0,75 \times 0,39 = 0,29$.

Damit ergibt sich eine geschätzte Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankung in der Zielpopulation von ALIS in Deutschland von 0,48 – 2,65 bzw. 0,17 – 0,29 /100.000 Personen unter Risiko.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Die hier verwendete Herangehensweise zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation von ALIS in Deutschland ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Repräsentativität der kodierten ICD-10-GM-Diagnose A31.0 für die Patientenpopulation mit pulmonalen NTM-Infektionen kann nicht abschließend beurteilt werden, da die Sensitivität und die Spezifität dieses Diagnose-Kodes für pulmonale NTM-Infektionen bisher nicht untersucht worden sind [17, 38]. Es ist wahrscheinlich, dass ein Teil der Erkrankungsfälle mit pulmonalen NTM-Infektionen auch über die ICD-10-GM-Diagnosen A31.8 „Sonstige Infektionen durch Mykobakterien“ und A31.9 „Infektion durch Mykobakterien, nicht näher bezeichnet“ kodiert werden, allerdings konnten im Rahmen der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 keine Untersuchungen dazu identifiziert werden. Die Verwendung der ICD-10-GM-Kodierung dient in erster Linie der Abrechnung von Leistungen durch die Leistungserbringer [17, 24]. Durch potenziell inkorrekt kodierte und unerkannte Erkrankungsfälle ist die tatsächliche Häufigkeit dieser Infektionen in der Bevölkerung bei Auswertung des ICD-10-GM-Kodes somit wahrscheinlich unterschätzt [38]. Dies legen auch epidemiologische Untersuchungen aus

anderen Ländern nahe, die auf Grundlage der ICD-Kodierung durchgeführt wurden [106, 107]. Auch erlaubt der ICD-10-GM-Kode A31.0 keine Differenzierung nach der ursächlichen Erreger-Spezies. Der auf Grundlage der wenigen publizierten Daten angenommene Anteil von 55 % der Fälle der pulmonalen NTM-Infektion verursacht durch MAC-Erreger in Deutschland ist mit einer unbekanntenen Unsicherheit behaftet [3]. Die Annahmen zum Anteil der erwachsenen Patienten und gleichzeitig an zystischer Fibrose erkrankten Patienten führen zu einer vernachlässigbar geringen Überschätzung der Prävalenz und Inzidenz [1, 17, 38]. Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten wird auf Grundlage der publizierten Angaben aus der Kassendaten-Analyse von Diel et al. zum Anteil behandelter Patienten geschätzt und berücksichtigt die mit der ICD-10-GM-Diagnose A31.0 kodierten Fälle. Damit besteht eine Unsicherheit der Schätzung hinsichtlich der Behandlungshäufigkeit bei Fällen, die mit dieser Diagnose nicht erfasst werden. [38].

Zusätzliche Unsicherheit entsteht bei der Eingrenzung auf Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen. Die Unsicherheit dieser Schätzung wird maßgeblich durch hohe Heterogenität in die Analyse eingeschlossener Studien sowie die Methodik der entsprechenden Meta-Analyse bestimmt [9].

Um der hohen Unsicherheit Rechnung zu tragen, werden die Schätzer der Prävalenz und Inzidenz als Spannen angegeben.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Durch den ausbleibenden Anstieg der Prävalenz im Jahr 2018 besteht Unsicherheit darüber, ob sich die in den Jahren zuvor beobachtbare steigende Entwicklung der Prävalenz fortsetzen wird [17]. Die Unsicherheit der Schätzung für die Prävalenz, die sich aus der Methodik der Kassendaten-Analyse ergibt, wurde durch die Angabe einer Spanne adressiert, die die seit 2014 beobachteten Prävalenzen abdeckt (siehe Schritt 1 bzw. 2 im Abschnitt „Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation von ALIS in Deutschland“). Die Auswertung der Inzidenz der Jahre 2015 bis 2018 zeigt keinen eindeutigen Trend. Die publizierten Inzidenzraten für 2010 und 2011 sind im Mittel etwas niedriger als die Inzidenzraten der Jahre 2015 bis 2018, vermutlich weil ein Teil der Patienten mit bestimmten Komorbiditäten aus methodischen Gründen nicht in die Analyse eingegangen ist (siehe Abschnitt „Herangehensweise zur Identifikation geeigneter epidemiologischer Quellen“) [38]. In Analogie zur Darstellung der Prävalenz wurde die Schätzung der Inzidenz ebenfalls durch eine Spanne abgebildet. Insgesamt wird von keiner relevanten Änderung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland in den nächsten 5 Jahren ausgegangen.

Tabelle 3-5: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der Zielpopulation von ALIS in Deutschland

Jahr	1-Jahres-Prävalenz /100.000 Personen unter Risiko	1-Jahres-Inzidenz /100.000 Personen unter Risiko
2020	0,48 – 1,03	0,17 – 0,29
2021-2025	Es wird von keiner relevanten Änderung ausgegangen.	Es wird von keiner relevanten Änderung ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^b
ALIS (ARIKAYCE [®] liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	399 – 857	352 – 756
a: Hochgerechnet auf Grundlage der amtlichen Bevölkerungsstatistik mit 83.157.201 Einwohnern gesamt (Stichtag 31.03.2020) [113] b: Hochgerechnet auf Grundlage der amtlichen GKV-Mitgliederstatistik mit 73.357.862 GKV-Versicherten gesamt (Stichtag 01.07.2020) [114] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MAC: <i>Mycobacterium avium</i> -Komplex		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation wurde die in Tabelle 3-5 angegebene geschätzte 1-Jahres-Prävalenz der Erkrankung der Zielpopulation von ALIS in Deutschland im Jahr 2020 herangezogen. Diese liegt bei 0,48 – 1,03 pro 100.000 Personen unter Risiko (zur Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3).

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichte Bevölkerungsstatistik in der Bundesrepublik mit Stichtag 31.03.2020 mit der Gesamtbevölkerung von 83.157.201 Einwohnern verwendet [113]. Die untere bzw. obere Grenze der Gesamtanzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der Anrechnung der Spanne der geschätzten 1-Jahres-Prävalenz von 0,48 – 1,03 /100.000 Personen unter Risiko auf die Gesamtbevölkerung von 83.157.201 Einwohnern mittels folgender Formeln:

$$\text{Untere Grenze: } 0,48/100.000 \times 83.157.201 = 399$$

$$\text{Obere Grenze: } 1,03/100.000 \times 83.157.201 = 857$$

Damit ergibt sich als Anzahl der Patienten in der Zielpopulation eine geschätzte Spanne von **399 – 857 Patienten in der Zielpopulation.**

Der Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegen die Angaben der amtlichen Mitgliederstatistiken der GKV zur Gesamtzahl GKV-Versicherter mit Stichtag 01.07.2020 von 73.357.862 Personen zugrunde [114]. Die untere bzw. obere Grenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich durch Anrechnung der Spanne der geschätzten 1-Jahres-Prävalenz von 0,48 – 1,03 /100.000 Personen unter Risiko auf die Gesamtzahl GKV-Versicherter mittels folgender Formeln:

$$\text{Untere Grenze: } 0,48/100.000 \times 73.357.862 = 352$$

$$\text{Obere Grenze: } 1,03/100.000 \times 73.357.862 = 756$$

Folglich ergibt sich eine geschätzte Spanne von **352 – 756 GKV-Patienten in der Zielpopulation.**

Therapienaive Patienten oder Patienten, bei denen die Diagnose der pulmonalen MAC-Infektion nicht gesichert ist, sind außerhalb des Anwendungsgebiets von ALIS. Daher wird eine Anpassung der Größe der Zielpopulation gemäß Modulvorlage nicht als notwendig erachtet.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Der Einsatz von ALIS ist an eine gesicherte Diagnose der pulmonalen MAC-Infektion. Es ist zudem ausgeschlossen, dass die Größe der Zielpopulation durch therapienaive Patienten beeinflusst wird. Durch die in Abschnitt 3.2.3 gemachten Angaben zu bestehenden Unsicherheiten in der Herleitung der Epidemiologie ist die Angabe der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit einer hohen Unsicherheit behaftet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	erheblich	352 – 756
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MAC: <i>Mycobacterium avium</i> -Komplex; NTM: nicht-tuberkulöse Mykobakterien			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Gemäß den Angaben in Modul 4, Abschnitt 4.4.3 besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vom Ausmaß „erheblich“ für Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Damit entspricht die Anzahl der GKV-Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der in Tabelle 3-6 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Zielpopulation wurden medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe sowie öffentliche Angaben auf den Webseiten des RKI (www.rki.de) und der FDA (www.fda.gov) herangezogen. Die Gesetzestexte wurden auf den Webseiten des Bundesamtes für Justiz (<http://www.gesetze-im-internet.de>) bzw. des Bundesgesundheitsministeriums (www.bundesgesundheitsministerium.de) recherchiert. Informationen zur *orphan designation* und Zulassungsstatus von ALIS wurden den Webseiten der Zulassungsbehörden FDA (www.fda.gov) und EMA (www.ema.europa.eu) entnommen. Informationen zur Genehmigung des Arzneimittel-Härtefallprogramms basieren auf der schriftlichen Korrespondenz mit dem BfArM.

Das Vorgehen zur Identifikation geeigneter Quellen zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung umfasste Handsuchen auf Webseiten offizieller Quellen und orientierende Recherchen bei MEDLINE mit der PubMed-Suchoberfläche (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) und der Suchmaschine Google.

Die Suche nach Nutzenbewertungen und Beschlüssen gemäß § 35a SGB V in vorliegender oder ähnlichen Indikationen wurden (Stand: 12.10.2020) auf den Webseiten des IQWiG (www.iqwig.de) bzw. G-BA (www.g-ba.de) unter Verwendung der Suchbegriffe „NTM“, „mycobacterium“ und „Mykobakterien“ durchgeführt.

Die *public summary of opinion on orphan designation* von Amikacinsulfat zur Behandlung von pulmonalen NTM-Infektionen (EU/3/14/1259) wurde der Webseite der EMA entnommen.

Die Festlegung der Morbiditätsgruppen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs wurde (Stand: 12.10.2020) auf der Webseite des Bundesversicherungsamtes (www.bundesversicherungsamt.de) recherchiert.

Die Suche nach Patienten-Registern erfolgte (Stand: 12.10.2020) im Rahmen einer orientierenden Recherche in der Suchmaschine Google nach den Begriffen *nontuberculous mycobacteria* bzw. *NTM* und *patient registry* und *Germany*. sowie als Handsuche auf der Webseite des Orphanet-Portals (www.orpha.net) unter Angabe des ICD-10-Kodes A31.0.

Die Suche nach Literaturquellen erfolgte in MEDLINE mit der PubMed-Suchoberfläche (Stand: 12.10.2020) nach den Begriffen *nontuberculous mycobacteria* bzw. *NTM* in Verbindung mit *epidemiology* bzw. *prevalence* bzw. *incidence* und *Germany*. Es wurden 2 Publikationen mit Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz von pulmonalen NTM-Infektionen identifiziert. Im Rahmen der Handsuche bei Google nach den gleichen Begriffen wurde zusätzlich die Studie des NTM-NET mit Angaben zur Prävalenz der pulmonalen NTM-Infektionen identifiziert [103, 104]. Um den Anteil der behandlungsbedürftigen bzw. an zystischer Fibrose erkrankten Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion festzustellen, wurden die für den deutschen Versorgungskontext relevanten Therapieempfehlungen von Schönfeld et al. 2013 sowie die publizierten epidemiologischen Studien von Diel et al. 2017 und Ringshausen et al. 2016 durchsucht [1, 17, 38]. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche bei Google unter gleichzeitiger Verwendung der Suchbegriffe *MAC*, *Infektion* und *Behandlungsbedürftigkeit* bzw. *MAC*, *Infektion* und *zystische Fibrose* sowie in PubMed mit den Begriffen *nontuberculous mycobacteria* bzw. *NTM* in Verbindung mit *cystic fibrosis* und *Germany*. Für die Herleitung des vom Anwendungsgebiet umfassten Anteils der Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion wurde nach Publikationen mit Suchbegriffen *mycobacterium avium complex* bzw. *MAC* und *treatment outcome* gesucht und die Ergebnisse auf systematische Reviews und Meta-Analysen beschränkt. Eine Diskussion der Anwendbarkeit der Ergebnisse dieser Studien zur Berechnung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3.

Auftragsanalyse von Routinedaten der Krankenkassen

Der Berechnung der Zielpopulation liegt eine eigens beauftragte Analyse der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2018 bei Elsevier Health Analytics auf Basis der InGef-Datenbank (www.ingef.de) zugrunde. Gemäß eigenen Angaben berücksichtigt InGef bei der Auswertung nationale und internationale Empfehlungen zur Durchführung und Publikation von Forschungsergebnissen, darunter die Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Gute Epidemiologischer Praxis sowie das STROBE Berichtsformat für epidemiologische

Beobachtungsstudien [115]. Die Methodik der Datengewinnung und Auswertung wird im Folgenden näher erläutert.

Konkretisierung der Fragestellung

Die vorliegende Analyse ist explorativ und dient der Einschätzung der jährlichen Prävalenz und Inzidenz von pulmonalen Infektionen durch NTM in der deutschen Bevölkerung im Zeitraum von 2015 bis 2018 auf Basis von GKV-Routinedaten der InGef-Datenbank.

Operationalisierungen

In die Analyse gingen alle über das Indexjahr und das Vorjahr vollversicherte (≥ 360 Versichertentage) oder verstorbene und bis dahin vollversicherte Personen aus der InGef-Analysestichprobe mit ein (= Grundgesamtheit). Innerhalb der Grundgesamtheit wurden die Diagnosen der pulmonalen NTM-Infektionen basierend auf dem ICD-10-GM-Kode A31.0 Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien ermittelt.

Als prävalente Patienten galten alle Versicherte mit mindestens einer gesicherten ambulanten und/oder stationären Haupt- oder Nebendiagnose A31.0 im Indexjahr, die vollversichert (≥ 360 Versichertentage) im Indexjahr und dem Vorjahr waren.

Als inzidente Patienten galten alle prävalenten Patienten, die im Kalenderjahr vor dem Indexjahr keine gesicherte ambulante und/oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose A31.0 hatten.

Beschreibung der Datenbasis

Die Auswertung wurde auf dem Datensatz der Forschungsdatenbank des InGef, ehemals *German Health Risk Institute* (HRI) durchgeführt. Eine Studie zur Charakterisierung und externen Validierung dieser Datenbank wurde bereits publiziert [102]. Die Datenbank enthält anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 6,3 Mio. GKV-Versicherten aus ca. 60 deutschen Krankenkassen [115]. Sie enthält zudem soziodemographische Angaben, sowie longitudinal verknüpfte Informationen zu Arzneimittelverschreibungen, ambulanten und stationären Behandlungen über einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Kalenderjahren [115].

Die Analysestichprobe für die vorliegende Auswertung umfasste je nach analysiertem Kalenderjahr zwischen 4.197.288 und 4.347.960 Versicherten. Die zur Berechnung herangezogene Grundgesamtheit der Vollversicherten in der Analysestichprobe umfasste je nach Jahr zwischen 3.669.981 und 3.744.294 versicherte Personen. Die Auswertung wurde für die Jahre 2015 bis 2018 durchgeführt. Gemäß der Definition der Grundgesamtheit wurden in die Grundgesamtheit des jeweiligen Indexjahres alle Versicherte aus der Analysestichprobe eingeschlossen, die im Indexjahr sowie im vorhergehenden Kalenderjahr vollversichert (≥ 360 Versichertentage) oder verstorben und bis dahin vollversichert waren.

Patientenrekrutierung

Eine Patientenrekrutierung fand für die Auswertung nicht statt, da diese auf anonymisierten Abrechnungsdaten der Krankenkassen erfolgte, welche die Krankenkassen der Datenbank zur Verfügung stellen [102]. Vor der Aufnahme in die Datenbank werden die Abrechnungsdaten,

die direkt von Leistungserbringern übermittelt werden, durch ein spezialisiertes kassengeführtes Datenzentrum in Bezug auf die Versicherten, Leistungserbringer (d.h. Ärzte, Praxen, Krankenhäuser und Apotheken) und die jeweilige Krankenkasse anonymisiert [102].

Methode der Datenauswertung

Die Prävalenz für das jeweilige Indexjahr ergab sich aus dem Verhältnis von prävalenten Patienten und der Grundgesamtheit der Vollversicherten der Analysestichprobe im Indexjahr und wurde als Prävalenz /100.000 Personen unter Risiko angegeben. Die Inzidenz für das jeweilige Indexjahr ergab sich aus dem Verhältnis von inzidenten Patienten und der Grundgesamtheit der Vollversicherten der Analysestichprobe im Indexjahr und wurde als Inzidenz /100.000 Personen unter Risiko angegeben.

Repräsentativität

Diese extern validierte Datenbank erlaubt eine weitgehend repräsentative Darstellung der deutschen Bevölkerung in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Arzneimittelgebrauch [17]. Die Versichertenzahl bleibt im zeitlichen Verlauf konstant hoch. Geringe Abweichungen zur deutschen Gesamtbevölkerung bestehen in Bezug auf das Durchschnittsalter und Region – die Durchschnittsperson in der Datenbank ist geringfügig jünger ($40,4 \pm 21,6$ Jahre vs. $43,7 \pm 23,0$ Jahre) und die alten Bundesländer sind leicht überrepräsentiert (89,9 % vs. 80,3 % der Gesamtpopulation) [102].

Zur Beurteilung der Repräsentativität des ICD-10-GM-Kodes A31.0 für die Patientenpopulation mit pulmonalen NTM-Infektionen wird auf die Diskussion in Kapitel 3.2.3 verwiesen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Schönfeld N, Haas W, Richter E, Bauer TT, Bös L, Castell S, et al. (2013): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie*; 67(11):605-33.
2. Asakura T, Funatsu Y, Ishii M, Namkoong H, Yagi K, Suzuki S, et al. (2015): Health-related quality of life is inversely correlated with C-reactive protein and age in Mycobacterium avium complex lung disease: a cross-sectional analysis of 235 patients. *Respir Res*; 16:145.
3. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. (2013): The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *European Respiratory Journal*; 42(6):1604.
4. Falkinham JO, 3rd (2009): Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *Journal of applied microbiology*; 107(2):356-67.

5. Barrow WW (2001): Treatment of mycobacterial infections. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*; 20(1):55-70.
6. Rastogi N, Frehel C, Rytter A, Ohayon H, Lesourd M, David HL (1981): Multiple drug resistance in *Mycobacterium avium*: is the wall architecture responsible for exclusion of antimicrobial agents? *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 20(5):666-77.
7. Ringshausen FC, Rademacher J (2016): Lungenerkrankung durch nichttuberkulose Mykobakterien. *Der Internist*; 57(2):142-52.
8. Pasipanodya JG, Ogbonna D, Deshpande D, Srivastava S, Gumbo T (2017): Meta-analyses and the evidence base for microbial outcomes in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare complex disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*; 72(suppl_2):i3-i19.
9. Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, Richter E, Welte T, Rabe KF, et al. (2018): Microbiologic Outcome of Interventions Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest*; 153(4):888-921.
10. Kwak N, Park J, Kim E, Lee CH, Han SK, Yim JJ (2017): Treatment Outcomes of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 65(7):1077-84.
11. McGarvey J, Bermudez LE (2002): Pathogenesis of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Chest Med*; 23(3):569-83.
12. Wu M-L, Aziz DB, Dartois V, Dick T (2018): NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. *Drug Discovery Today*; 23(8):1502-19.
13. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. (2007): An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 175(4):367-416.
14. Busatto C, Vianna JS, da Silva LV, Ramis IB, da Silva PEA (2019): *Mycobacterium avium*: an overview. *Tuberculosis*; 114:127-34.
15. Moon SM, Park HY, Kim SY, Jhun BW, Lee H, Jeon K, et al. (2016): Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Resistance Mutations Associated with Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 60(11):6758-65.
16. Johnson MM, Odell JA (2014): Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Journal of thoracic disease*; 6(3):210-20.
17. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. (2016): Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis*; 22(6):1102-5.
18. Ringshausen FC, Apel RM, Bange FC, de Roux A, Pletz MW, Rademacher J, et al. (2013): Burden and trends of hospitalisations associated with pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in Germany, 2005-2011. *BMC infectious diseases*; 13:231.
19. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW (2013): Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*; 68(3):256-62.
20. McShane PJ, Glassroth J (2015): Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria: Current State and New Insights. *Chest*; 148(6):1517-27.

21. Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, Haney C, Hsu AP, Chen F, et al. (2015): Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. A Multisystem, Multigenic Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 192(5):618-28.
22. Prevots DR, Marras TK (2015): Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*; 36(1):13-34.
23. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. (2020): Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 71(4):e1-e36.
24. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. (2017): British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*; 72(Suppl 2):ii1-ii64.
25. Ganbat D, Seehase S, Richter E, Vollmer E, Reiling N, Fellenberg K, et al. (2016): Mycobacteria infect different cell types in the human lung and cause species dependent cellular changes in infected cells. *BMC pulmonary medicine*; 16(1):19.
26. Rocco JM, Irani VR (2011): Mycobacterium avium and modulation of the host macrophage immune mechanisms [Review article]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 15(4):447-52.
27. Appelberg R (2006): Pathogenesis of Mycobacterium avium infection. *Immunologic Research*; 35(3):179-90.
28. Bhatnagar S, Schorey JS (2007): Exosomes Released from Infected Macrophages Contain Mycobacterium avium Glycopeptidolipids and Are Proinflammatory. *Journal of Biological Chemistry*; 282(35):25779-89.
29. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trialsgroup (NTM-NET) (2019): Management of Non-tuberculous mycobacterial lung disease (NTM-LD) - Slide repository module 6 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.ntm-net.org/index.php/education>.
30. Magalhães M, Blanchard J (2009): Aminoglycosides: Mechanisms of Action and Resistance. In: *Antimicrobial Drug Resistance*. 171-81.
31. Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. (2018): Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) Penetrates Non-tuberculous Mycobacterial Biofilms and Enhances Amikacin Uptake Into Macrophages. *Frontiers in Microbiology*; 9(915)
32. Seral C, Barcia-Macay M, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F (2005): Comparative activity of quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and garenoxacin) against extracellular and intracellular infection by *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in J774 macrophages. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*; 55(4):511-7.
33. Togami K, Chono S, Morimoto K (2011): Distribution characteristics of clarithromycin and azithromycin, macrolide antimicrobial agents used for treatment of respiratory infections, in lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages. *Biopharmaceutics & drug disposition*; 32(7):389-97.
34. Yamazaki Y, Danelishvili L, Wu M, Hidaka E, Katsuyama T, Stang B, et al. (2006): The ability to form biofilm influences Mycobacterium avium invasion and translocation of bronchial epithelial cells. *Cellular Microbiology*; 8(5):806-14.
35. Carter G, Young LS, Bermudez LE (2004): A Subinhibitory Concentration of Clarithromycin Inhibits Mycobacterium avium Biofilm Formation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 48(12):4907-10.

36. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. (2006): Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 174(8):928-34.
37. Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, Nakagawa T, Morino E, Shiraishi Y, et al. (2016): Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Annals of the American Thoracic Society*; 13(11):1904-11.
38. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. (2017): Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *The European respiratory journal*; 49(4):1602109.
39. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. (2011): Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*; 365(8):689-98.
40. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relph N, Felix LM, Evans DJ, et al. (2018): Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *The Cochrane database of systematic reviews*; 3:Cd012406.
41. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR (2012): Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 185(8):881-6.
42. van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth CS, et al. (2017): Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *The European respiratory journal*; 49(2):1601855.
43. Jhun BW, Kim S-Y, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, et al. (2018): Development of Macrolide Resistance and Reinfection in Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 198(10):1322-30.
44. Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, Ruoss SJ, Garay SM, Daley CL, et al. (2006): Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 173(11):1283-9.
45. van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, Boeree MJ, van Soolingen D (2013): Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence. *Expert review of anti-infective therapy*; 11(10):1065-77.
46. Loebinger M, Welte T (2016): Current Perspectives in the Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *European Respiratory & Pulmonary Diseases*; 2(2):54-7.
47. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. van Ingen J (2013): Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 34(1):103-9.
49. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2016): The Voice of the Patient - A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative: Non-Tuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infection. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/96932/download>.
50. Larsson LO, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al. (2017): Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Rev Respir Med*; 11(12):977-89.

51. Mirsaeydi M, Hadid W, Ericsson B, Rodgers D, Sadikot RT (2013): Non-tuberculous mycobacterial disease is common in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *International Journal of Infectious Diseases*; 17(11):e1000-e4.
52. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trialsgroup (NTM-NET) (2019): Non-tuberculous mycobacteria (NTM) - Slide repository module 2 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.ntm-net.org/index.php/education>.
53. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y (2012): Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 185(5):575-83.
54. Griffith DE, Adjemian J, Brown-Elliott BA, Philley JV, Prevots DR, Gaston C, et al. (2015): Semiquantitative Culture Analysis during Therapy for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 192(6):754-60.
55. Moon SM, Jhun BW, Daley CL, Koh WJ (2019): Unresolved issues in treatment outcome definitions for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *The European respiratory journal*; 53(5):1801636.
56. Diel R, Mertsch P (2019): Intersectoral Cost of Treating Pulmonary Non-Tuberculosis Mycobacterial Disease (NTM-PD) in Germany-A Change of Perspective in Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*; 16(20):3795.
57. Marras TK, Vinnard C, Zhang Q, Hamilton K, Adjemian J, Eagle G, et al. (2018): Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. *Respiratory medicine*; 145:80-8.
58. Marras TK, Campitelli MA, Lu H, Chung H, Brode SK, Marchand-Austin A, et al. (2017): Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria-Associated Deaths, Ontario, Canada, 2001-2013. *Emerg Infect Dis*; 23(3):468-76.
59. Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, et al. (2012): Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 16(4):539-45.
60. Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Arai T, Tsuji T, Maekura T, Kurahara Y, et al. (2018): Change in lung function in never-smokers with nontuberculous mycobacterial lung disease: A retrospective study. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*; 11:17-21.
61. Park HY, Jeong B-H, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh W-J (2016): Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest*; 150(6):1222-32.
62. Park TY, Chong S, Jung J-W, Park IW, Choi BW, Lim C, et al. (2017): Natural course of the nodular bronchiectatic form of Mycobacterium Avium complex lung disease: Long-term radiologic change without treatment. *PloS one*; 12(10):e0185774.
63. Pan SW, Shu CC, Feng JY, Wang JY, Chan YJ, Yu CJ, et al. (2017): Microbiological Persistence in Patients With Mycobacterium avium Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 65(6):927-34.
64. O'Connell ML, Birkenkamp KE, Kleiner DE, Folio LR, Holland SM, Olivier KN (2012): Lung manifestations in an autopsy-based series of pulmonary or disseminated nontuberculous mycobacterial disease. *Chest*; 141(5):1203-9.

65. Lee MR, Yang CY, Chang KP, Keng LT, Yen DH, Wang JY, et al. (2013): Factors associated with lung function decline in patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *PloS one*; 8(3):e58214.
66. Mehta M, Marras TK (2011): Impaired health-related quality of life in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med*; 105(11):1718-25.
67. Marras TK, Mirsaeidi M, Chou E, Eagle G, Zhang R, Leuchars M, et al. (2018): Health Care Utilization and Expenditures Following Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in the United States. *Journal of managed care & specialty pharmacy*; 24(10):964-74.
68. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W (2018): High mortality in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: a systematic review. *BMC infectious diseases*; 18(1):206.
69. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. (2012): Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 16(3):408-14.
70. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP (2008): Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. *Thorax*; 63(7):627-34.
71. Gommans EP, Even P, Linszen CF, van Dessel H, van Haren E, de Vries GJ, et al. (2015): Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. *Respir Med*; 109(1):137-45.
72. Satta G, McHugh TD, Mountford J, Abubakar I, Lipman M (2014): Managing pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. time for a patient-centered approach. *Annals of the American Thoracic Society*; 11(1):117-21.
73. Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA (2019): Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*; 20(1):286.
74. Khan Z, Miller A, Bachan M, Donath J (2010): Mycobacterium Avium Complex (MAC) Lung Disease in Two Inner City Community Hospitals: Recognition, Prevalence, Co-Infection with Mycobacterium Tuberculosis (MTB) and Pulmonary Function (PF) Improvements After Treatment. *Open Respir Med J*; 4:76-81.
75. Kamii Y, Nagai H, Kawashima M, Matsuki M, Nagoshi S, Sato A, et al. (2018): Adverse reactions associated with long-term drug administration in Mycobacterium avium complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*; 22(12):1505-10.
76. Shulha JA, Escalante P, Wilson JW (2019): Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous Mycobacteria Infections. *Mayo Clinic proceedings*; 94(8):1567-81.
77. Kwon Y-S, Daley CL, Koh W-J (2019): Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 13(9):851-61.
78. Hong JY, Lee SA, Kim SY, Chung KS, Moon SW, Kim EY, et al. (2014): Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Quality of Life Research*; 23(10):2735-41.
79. RIEMSER Pharma GmbH (1983): EREMFAT® 300 mg, Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
80. Mylan Healthcare GmbH (1996): Klacid® Pro, 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2018 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

81. RIEMSER Pharma GmbH (2005). Myambutol® 400 mg, Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2013 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
82. PFIZER PHARMA PFE GmbH (1994): Mycobutin®, 150 mg Kapseln; Fachinformation. Stand: 06/2016 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
83. PFIZER PHARMA PFE GmbH (1998): Zithromax® 250/ 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 06/2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. Jo KW, Kim S, Lee JY, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. (2014): Treatment outcomes of refractory MAC pulmonary disease treated with drugs with unclear efficacy. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy; 20(10):602-6.
85. Griffith DE, Aksamit TR (2012): Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. Current opinion in infectious diseases; 25(2):218-27.
86. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. (2004): Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases. Clinical Infectious Diseases; 38(11):1538-44.
87. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH (2019). Amikacin Eberth 250 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 08/2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
88. Insmed Incorporated (2019): INS-212 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Subjects with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Final Analysis.
89. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. (2018): Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. American journal of respiratory and critical care medicine; 198(12):1559-69.
90. Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, Woods GL, Stout JE, Wolfe CR, et al. (2013): In vitro activity of amikacin against isolates of Mycobacterium avium complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. Journal of clinical microbiology; 51(10):3389-94.
91. Ho YI, Chan CY, Cheng AF (1997): In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 40(1):27-32.
92. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Antibiotic Stewardship. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html.
93. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation (EU/3/14/1259) - Amikacin sulfate for the treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141259>.
94. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2016): Anzeige des Arzneimittel-Härtefallprogramms für Arikayce - Amikacinsulfat nach § 4 Abs. 1 AMHV.

95. Bundesamt für Justiz (BfJ) (2020): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) - § 21 Zulassungspflicht. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_21.html.
96. Insmed Incorporated (2018): ARIKAYCE (amikacin liposome inhalation suspension). [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207356s000lbl.pdf.
97. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP, 2nd, Micioni L, Liu K, et al. (2017): Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. American journal of respiratory and critical care medicine; 195(6):814-23.
98. Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR (2016): Pulmonary Deposition and Elimination of Liposomal Amikacin for Inhalation and Effect on Macrophage Function after Administration in Rats. Antimicrobial agents and chemotherapy; 60(11):6540.
99. European Medicines Agency (EMA) (2020): ARIKAYCE liposomal: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf.
100. Europäische Kommission (EC) (2020): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 27.10.2020 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "ARIKAYCE liposomal - Amikacin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 30.10.2020]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201027149349/dec_149349_de.pdf.
101. Bundesregierung (2017): Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/AMVSG_Kabinettvorlage.pdf.
102. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. Pharmacoepidemiology and Drug Safety; 25(1):106-9.
103. Wagner D, van Ingen J, Adjemian J, Lange C, Prevots DR, Griffith D, et al. (2014): Annual prevalence and treatment estimates for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe: A NTM-NET collaborative study. European Respiratory Journal; 44(Suppl 58):P1067.
104. Schildkraut JA, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth C, Floto RA, et al. (2020): Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation. Respir Med; 173:106164.
105. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Bevölkerungsstand mit Stichtag 31.12.2016 (Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011). [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2016.html>.
106. Axson EL, Bloom CI, Quint JK (2018): Nontuberculous mycobacterial disease managed within UK primary care, 2006-2016. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology; 37(9):1795-803.

107. Strollo SE, Adjemian J, Adjemian MK, Prevots DR (2015): The Burden of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in the United States. *Annals of the American Thoracic Society*; 12(10):1458-64.
108. Matthiessen W, Schmidt C, Rüscher-Gerdes S, Schönfeld N (2010): Bedeutung der lokalen und allgemeinen Risikofaktoren für die Pathogenese der pulmonalen nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen bei Nicht-AIDS-Patienten. *Pneumologie*; 64(05):281-90.
109. Wetzstein N, Hügel C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Eickmeier O, Küpper-Tetzel C-P, et al. (2019): Species distribution and clinical features of infection and colonisation with non-tuberculous mycobacteria in a tertiary care centre, central Germany, 2006–2016. *Infection*; 47(5):817-25.
110. Diel R, Obradovic M, Tyler S, Engelhard J, Kostev K (2020): Real-world treatment patterns in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in general and pneumologist practices in Germany. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*; 20:100178.
111. Nasiri MJ, Ebrahimi G, Arefzadeh S, Zamani S, Nikpor Z, Mirsaedi M (2020): Antibiotic therapy success rate in pulmonary Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*; 18(3):1-11.
112. Xu HB, Jiang RH, Li L (2014): Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology; 33(3):347-58.
113. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): Bevölkerungsstand mit Stichtag 31.03.2020 (Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011). [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
114. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Juli 2020 (Stand: 3. August 2020). [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2020.pdf.
115. InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (2020): Gesundheitsforschung - Methoden. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.ingef.de/gesundheitsforschung/methoden/>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

ALIS (ARIKAYCE[®] liposomal) wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1]. ARIKAYCE[®] liposomal sollte im Rahmen einer Kombinationstherapie zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch MAC-Erreger wirksam sind [1].

Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, handelt es sich bei ALIS um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), dessen medizinischer Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V sind nicht vorzulegen. Somit entfällt gleichfalls die Kostendarstellung der vom G-BA festgelegten zVT:

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

- der Vortherapie,
- von Komorbiditäten (HIV-Infektion/AIDS)
- des (lokalen) Resistenzprofils,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms).“ [2]

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die genannte antibiotische Kombinationstherapie der Sockeltherapie entspricht, welche gemäß Fachinformation gemeinsam mit ARIKAYCE[®] liposomal anzuwenden ist. Da diese folglich sowohl im Rahmen der ALIS-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfällt, kann auf eine gesonderte Darstellung der antibiotischen Kombinationstherapie verzichtet werden. Dementsprechend werden im weiteren Verlauf lediglich Angaben zu ARIKAYCE[®] liposomal gemacht.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodi	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	Kontinuierlich: Täglich 1x 590 mg	365 <i>Maximale Gesamttherapiedauer:</i> ^a 548 ^b	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^c	-	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Gemäß Fachinformation kann die Therapie mit ALIS länger als ein Jahr dauern, ist jedoch zeitlich begrenzt, sodass zusätzlich die maximale Gesamttherapiedauer angegeben wird.</p> <p>b: Die Anzahl der Behandlungstage für die maximale Gesamttherapiedauer von 18 Monaten wurde auf 548 Tage aufgerundet (rechnerisch: 547,5 Tage).</p> <p>c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)

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

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer in Tabelle 3-8 basieren auf der Fachinformation von ALIS (ARIKAYCE® liposomal) [1]. Demnach erfolgt die Applikation von ARIKAYCE® liposomal einmal täglich durch orale Inhalation. Die Behandlung soll für weitere 12 Monate nach Sputumkonversion fortgeführt werden, wobei der Zeitraum bis zur Konversion patientenindividuell unterschiedlich ist. Gemäß Fachinformation sollte die Therapie mit ALIS jedoch nicht über eine maximale Dauer von 6 Monaten fortgeführt werden, sofern in diesem Zeitraum keine Konversion der Sputumkultur erfolgt ist. Die maximale Gesamttherapiedauer mit ARIKAYCE® liposomal sollte 18 Monate (entspricht 548 Tagen²) nicht übersteigen.

Da es sich bei ARIKAYCE® liposomal um eine Therapie handelt, die länger als ein Jahr dauern kann, jedoch zeitlich begrenzt ist, wird neben den Behandlungstagen pro Jahr (365 Tage) zusätzlich die Gesamttherapiedauer von maximal 18 Monaten (548 Tage) angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

² 365 Tage pro Jahr/12 Monate × 18 Monate = 547,5 Tage (gerundet: 548 Tage)

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> - Komplex (MAC) gehörende nicht- tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	Kontinuierlich: Täglich 1x 590 mg	365 <i>Maximale Gesamttherapiedauer:^a 548^b</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^c	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation kann die Therapie mit ALIS länger als ein Jahr dauern, ist jedoch zeitlich begrenzt, sodass zusätzlich die maximale Gesamttherapiedauer angegeben wird.</p> <p>b: Die Anzahl der Behandlungstage für die maximale Gesamttherapiedauer von 18 Monaten wurde auf 548 Tage aufgerundet (rechnerisch: 547,5 Tage).</p> <p>c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	365 <i>Maximale Gesamttherapiedauer:</i> ^a 548 ^b	590 mg (1 Durchstechflasche à 590 mg)	215.350 mg (\cong 365 Durchstechflaschen à 590 mg) <i>Gesamtverbrauch:</i> ^a 323.320 mg (\cong 560 Durchstechflaschen à 590 mg) ^d
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^c	-	-	-	-
<p>a: Gemäß Fachinformation kann die Therapie mit ALIS länger als ein Jahr dauern, ist jedoch zeitlich begrenzt, sodass zusätzlich die maximale Gesamttherapiedauer sowie der Gesamtverbrauch angegeben werden.</p> <p>b: Die Anzahl der Behandlungstage für die maximale Gesamttherapiedauer von 18 Monaten wurde auf 548 Tage aufgerundet (rechnerisch: 547,5 Tage).</p> <p>c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>d: Die Angaben inkludieren Verwurf. Bei einer begrenzten Therapie ist die letzte Packung vollständig in Ansatz zu bringen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-10 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz des zu bewertenden Arzneimittels,

basieren auf der zugehörigen Fachinformation und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1].

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [3, 4].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel: ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für ALIS werden der Fachinformation von ARIKAYCE® liposomal entnommen [1].

Die empfohlene Dosierung beträgt 590 mg liposomales Amikacin zur oralen Inhalation einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 215.350 mg, was 365 Durchstechflaschen ARIKAYCE® liposomal entspricht.³ Unter Berücksichtigung der Gesamttherapiedauer von maximal 18 Monaten beträgt der zugehörige Verbrauch 323.320 mg, was 548 Durchstechflaschen ARIKAYCE® liposomal entspricht. Unter Berücksichtigung der Begrenzung der Gesamttherapiedauer beträgt der maximale Gesamtverbrauch 560 Durchstechflaschen ARIKAYCE®. Hierbei wird der entstehende Verwurf berücksichtigt und die letzte Packung vollständig in Ansatz gebracht.⁴

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

³ 215.350 mg = 365 Behandlungstage × 590 mg pro Gabe // 1 Durchstechflasche à 590 mg pro Behandlungstag × 365 Behandlungstage = 365 Durchstechflaschen

⁴ 323.320 mg = 548 Behandlungstage × 590 mg pro Gabe // 1 Durchstechflasche à 590 mg pro Behandlungstag × 548 Behandlungstage = 548 Durchstechflaschen (unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs sind 560 Durchstechflaschen in Ansatz zu bringen)

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel		
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	ARIKAYCE® liposomal 590 mg (je 10 ml Durchstechflasche), 28 x 10 ml Durchstechflaschen, N2, PZN: 16239536, AVP: 12.638,97 €	11.897,30 € [1,77 €; 739,90 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^b	-	-
AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer a: Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V] b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 10.570 € für eine Packung ARIKAYCE® liposomal mit 28 Durchstechflaschen à 590 mg ALIS. Nach Berechnung des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis zzgl. Festzuschlag i.H.v. 8,56 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer von 16 % für eine Packung 12.638,97 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [5]. Die Berechnung des Großhandelszuschlages entfällt, da kein Vertrieb über den Großhandel erfolgt. Zudem wird der zum Zeitpunkt der Markteinführung temporär abgesenkte Mehrwertsteuersatz i.H.v. 16 % berücksichtigt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem angegebenen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 11.897,30 € (12.638,97 € abzgl. 739,90 € und 1,77 €).

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch (Tabelle 3-10) und den jeweiligen Kosten (Tabelle 3-11) ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.⁵ Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch in Einheiten (Durchstechflaschen) dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen) pro Packung. Selbiges Vorgehen gilt für die Ermittlung der Kosten für die maximale Gesamttherapiedauer mit ALIS. Ein eventuell entstehender Verwurf wird berücksichtigt.

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	12.638,97 €	11.897,30 €	215.350 mg (≙ 13,04 Packungen)	155.089,80 €
			<i>Maximaler Gesamtverbrauch:^d</i> 323.320 mg (≙ 20 Packungen) ^e	<i>Maximale Gesamtkosten:^d</i> 237.946,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^f	-	-	-	-
a: Vgl. Tabelle 3-11 b: Vgl. Tabelle 3-10 c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. d: Gemäß Fachinformation kann die Therapie mit ALIS länger als ein Jahr dauern, ist jedoch zeitlich begrenzt, sodass zusätzlich die maximale Gesamttherapiedauer sowie der maximale Gesamtverbrauch und die zugehörigen Kosten angegeben werden. e: Die Angaben inkludieren Verwurf. Bei einer begrenzten Therapie ist die letzte Packung vollständig in Ansatz zu bringen. f: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

⁵ Dargestellt ist jeweils die auf 2 Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Da es sich bei ALIS (ARIKAYCE® liposomal) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen

Vergleichstherapie gezeigt werden. Somit können per definitionem keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für ALIS (ARIKAYCE® liposomal) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der vorab genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
ALIS (ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler)	Erwachsene mit Lungeninfektionen, verursacht durch zum <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	155.089,80 € <i>Maximale Gesamtkosten:^a</i> 237.946,00 €	- -	- -	155.089,80 € <i>Maximale Gesamtkosten:^a</i> 237.946,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^b	-	-	-	-	-
Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf 2 Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch ungerundete Werte herangezogen. a: Gemäß Fachinformation kann die Therapie mit ALIS länger als ein Jahr dauern, ist jedoch zeitlich begrenzt, sodass zusätzlich die entstehenden Kosten für die maximale Gesamttherapiedauer angegeben werden. b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser

Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trotz der eindeutigen Behandlungsbedürftigkeit stehen Patienten in der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung. In der Versorgung dieser Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, der durch die Genehmigung und zweifache Verlängerung des Arzneimittel-Härtefallprogramms für ALIS und die anschließende Versorgung mit ALIS durch Einzelimporte nach § 73 Absatz 3 AMG verdeutlicht wird [6]. In der kürzlich veröffentlichten internationalen Leitlinie der ATS/ERS/ESCMID/IDSA zur Behandlung pulmonaler NTM-Infektionen wird die Hinzunahme von ALIS als Therapiestandard beim Versagen der Initialtherapie aufgenommen [7]. Es wird daher angenommen, dass ALIS eine zentrale Rolle in der Versorgung der Zielpopulation einnehmen wird.

Gemäß Zulassung soll ALIS als Add-On-Therapie im Rahmen einer antibiotischen Kombinationstherapie verabreicht werden. Durch die inhalative Anwendung und die reduzierte systemische Exposition von ALIS sind potenzielle Wechselwirkungen mit oral verabreichten Kombinationspartnern, die den Einsatz von ALIS einschränken könnten, nicht zu erwarten [1]. Außer bei parenteral verabreichten Antibiotika erfolgt die medikamentöse Therapie dieser Patienten überwiegend ambulant [8, 9]. Auch ALIS ist als inhalative Therapie für den ambulanten Einsatz vorgesehen. Eine stationäre Versorgung der Patienten mit ALIS wird nur bei initialer Indikationsstellung im Rahmen eines stationären Aufenthalts und für einen kurzen Zeitraum erwartet.

Die Therapieabbruchraten unter der Therapie mit ALIS wurden im deutschen Versorgungskontext bisher nur wenig untersucht. Auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien zeigen sich Therapieabbruchraten mit ALIS zwischen etwa 17 % und 20 %, die höher sind, als in der Vergleichsgruppe [10, 11]. Die Therapieabbruchrate mit ALIS in CONVERT liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung, wie die aus Meta-Analysen anderer Studien mit Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion berichteten Abbruchraten [12, 13]. Die meisten Nebenwirkungen unter Anwendung von ALIS treten in den ersten 4 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn auf und sind vorwiegend auf die inhalative Applikation zurückzuführen wie Heiserkeit, Husten, Bronchospasmen. Wie Erfahrungen aus dem Härtefallprogramm gezeigt haben, können diese Nebenwirkungen durch gute Aufklärung und enge Patientenführung generell gut beherrscht werden. Dies ist besonders wichtig, da schlechtes Management pulmonaler Nebenwirkungen bei inhalativen Antibiotika zu einer mangelnden Therapieadhärenz und einem frühen Behandlungsabbruch führen kann [14]. Vor dem Hintergrund der ohnehin stark eingeschränkten Therapiealternativen und geringen Heilungschancen bei Patienten in der Zielpopulation ist dies unbedingt zu vermeiden. Um eine sichere Anwendung der ALIS-Therapie zu gewährleisten, wurde ein Patientenunterstützungsprogramm (PSP) ins Leben gerufen, welches die Patienten optional begleitet. Die Schulung (z.B. in der korrekten und sicheren Handhabung des Lamira® Inhalationssystems) im Rahmen eines PSPs könnten dazu beitragen, das Behandlungsergebnis

zu verbessern und das Potenzial für Therapieabbrüche zu reduzieren [15, 16]. Welche Therapieabbruchraten mit ALIS in der realen Versorgung der Patienten zu erwarten sind, kann derzeit nicht abschließend abgeschätzt werden.

Die Zielpopulation beinhaltet einen geringen Anteil von Patienten, die für eine Therapie mit ALIS nicht geeignet sind. Laut Fachinformation ist die Anwendung von ALIS bei Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff, einem anderen Aminoglykosid-Antibiotikum oder einem der sonstigen Bestandteile von ALIS, bei Überempfindlichkeit gegen Soja, bei Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung und zur gleichzeitigen Anwendung mit einem anderen Aminoglykosid (unabhängig von der Art der Anwendung) kontraindiziert [1]. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von ALIS während der Schwangerschaft vermieden werden [1]. Auch bei Patienten, die im Verlauf der Behandlung mit ALIS Ototoxizität, Nephrotoxizität oder Anzeichen einer Exazerbation entwickeln, sollte ein Abbruch der Behandlung mit ALIS erwogen werden [1].

Zusammenfassend lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt die zu erwartenden Versorgungsanteile für ALIS in der Zielpopulation nicht verlässlich beziffern. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der fehlenden Therapiealternativen wird davon ausgegangen, dass ALIS eine zentrale Rolle in der Versorgung der Zielpopulation einnehmen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die auf Basis der zu erwartenden Versorgungsanteile für ALIS in der Zielpopulation entstehenden Änderungen der Jahrestherapiekosten nicht quantifizierbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen [1].

Für die Ermittlung des Apothekenverkaufspreises für ALIS und die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und Kontraindikationen wurden der Fachinformation von ALIS entnommen. Die Angaben zu Therapieabbruchraten sind aus den Studienberichten der Zulassungsbegründenden Phase 3-Studie CONVERT und der Extensionsstudie INS-312 sowie aus systematischen Übersichtsarbeiten zu Therapieergebnissen in der Behandlung von Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die im Rahmen der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 identifiziert worden sind, recherchiert.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-246.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
 5. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1450) geändert worden ist. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2016): Anzeige des Arzneimittel-Härtefallprogramms für Arikayce - Amikacinsulfat nach § 4 Abs. 1 AMHV.
 7. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. (2020): Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 71(4):e1-e36.
 8. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. (2017): Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *The European respiratory journal*; 49(4):1602109.
 9. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. (2016): Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis*; 22(6):1102-5.
 10. Insmid Incorporated (2019): INS-312 - An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Amendment 1.
 11. Insmid Incorporated (2019): INS-212 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Subjects with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections Caused by Mycobacterium avium Complex (MAC) That Are Refractory to Treatment; Clinical Study Report - Final Analysis.
 12. Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, Richter E, Welte T, Rabe KF, et al. (2018): Microbiologic Outcome of Interventions Against Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest*; 153(4):888-921.
 13. Kwak N, Park J, Kim E, Lee CH, Han SK, Yim JJ (2017): Treatment Outcomes of Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 65(7):1077-84.
 14. Swenson C, Lapinel NC, Ali J (2020): Clinical Management of Respiratory Adverse Events Associated With Amikacin Liposome Inhalation Suspension: Results From a Patient Survey. *Open Forum Infectious Diseases*; 7(4)
 15. Ganguli A, Clewell J, Shillington AC (2016): The impact of patient support programs on adherence, clinical, humanistic, and economic patient outcomes: a targeted systematic review. *Patient preference and adherence*; 10:711-25.

16. Lenz F, Harms L (2020): The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study. *Advances in Therapy*; 37(6):2999-3009.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von ALIS ergeben sich aus der Fachinformation von ARIKAYCE® liposomal [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

ARIKAYCE® liposomal sollte zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex gehörende Erreger wirksam sind.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation 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 liposomalem Amikacin zur Inhalation nicht weiter fortgesetzt werden.

Die maximale Behandlungsdauer mit liposomalem Amikacin zur Inhalation sollte 18 Monate nicht überschreiten.

Ausgelassene Dosen

Wenn eine Tagesdosis Amikacin ausgelassen wurde, sollte die nächste Dosis am nächsten Tag angewendet werden. Es sollte keine doppelte Dosis angewendet werden, um eine ausgelassene Dosis auszugleichen.

Nierenfunktionsstörung

Liposomales Amikacin zur Inhalation wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Liposomales Amikacin zur Inhalation darf nur mit dem Lamira[®] Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller) angewendet werden. Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Es darf nicht durch eine andere Art der Anwendung oder mit einem anderen Inhalationssystem angewendet werden.

ARIKAYCE[®] liposomal wird ausschließlich mit einem Lamira[®] Inhalationssystem angewendet. Wie auch bei allen anderen Arzneimitteln, die vernebelt angewendet werden, ist die Menge, die in die Lungen gelangt, von patientenspezifischen Faktoren abhängig. Während der empfohlenen *In-vitro*-Tests, die mit dem Atemmuster eines Erwachsenen (Atemzugvolumen von 500 ml, 15 Atemzüge pro Minute, Verhältnis Einatmung:Ausatmung von 1:1) durchgeführt wurden, betrug die mittlere aus dem Mundstück abgegebene Dosis etwa 312 mg Amikacin (etwa 53% der enthaltenen Dosis). Bei einer angenommenen Vernebelungszeit von 14 Minuten betrug die durchschnittliche Rate der Wirkstoffabgabe 22,3 mg/min. Der mediane massenbezogene aerodynamische Durchmesser (MMAD) der vernebelten Aerosol-Tropfen liegt bei etwa 4,7 µm, der D₁₀-Wert bei 2,4 µm und der D₉₀-Wert bei 9,0 µm (bestimmt mit der Next-Generation-Impactor-Methode).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Aminoglykosid-Antibiotikum oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Soja.

Gleichzeitige Anwendung mit einem anderen Aminoglykosid (unabhängig von der Art der Anwendung).

Schwere Nierenfunktionsstörung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaxie und Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten, die liposomales Amikacin zur Inhalation anwendeten, wurden schwere und potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie beschrieben.

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

Allergische Alveolitis

In klinischen Studien wurden bei Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation Fälle von allergischer Alveolitis und Pneumonitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer allergischen Alveolitis ist die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden und die Patienten sind angemessen medizinisch zu behandeln.

Bronchospasmus

In klinischen Studien wurden bei Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation Fälle von Bronchospasmus beobachtet. Bei Patienten mit einer reaktiven Atemwegserkrankung, Asthma oder Bronchospasmus in der Anamnese sollte liposomales Amikacin zur Inhalation nach Anwendung eines kurzwirksamen Bronchodilatators angewendet werden. Bei Hinweisen auf einen durch die Inhalation von liposomalem Amikacin bedingten Bronchospasmus kann der Patient mit Bronchodilatoren vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Exazerbation einer Grunderkrankung der Lungen

In klinischen Studien wurden bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten häufiger Exazerbationen der Grunderkrankungen der Lunge (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, infektiöse Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Verschlimmerung der Bronchiectasie durch Infektion) beschrieben als bei Patienten, die kein liposomales Amikacin zur Inhalation erhielten. Bei Patienten mit diesen Grunderkrankungen ist bei Beginn einer Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation Vorsicht geboten. Bei Anzeichen einer Exazerbation ist zu erwägen, die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation abzubrechen.

Ototoxizität

In klinischen Studien wurde bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten häufiger eine Ototoxizität (einschließlich Taubheit, Schwindelgefühl, Präsynkopen, Tinnitus und Vertigo) beschrieben als bei Patienten, die kein liposomales Amikacin zur Inhalation erhielten. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer Ototoxizität war ein Tinnitus.

Bei allen Patienten sollte regelmäßig der Hör- und Gleichgewichtssinn überwacht werden. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Störung des Hör- oder Gleichgewichtssinns werden häufige Kontrollen empfohlen.

Wenn es während der Behandlung zu einer Ototoxizität kommt, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden.

Nephrotoxizität

In klinischen Studien wurde bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten eine Nephrotoxizität beschrieben. Bei allen Patienten sollte regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden, und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung werden häufige Kontrollen empfohlen.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Anzeichen einer Nephrotoxizität auftreten, ist in Erwägung zu ziehen, liposomales Amikacin zur Inhalation abzusetzen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Neuromuskuläre Blockade

In klinischen Studien wurden bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten neuromuskuläre Störungen (in Form von Muskelschwäche, peripherer Neuropathie und Gleichgewichtsstörung) beschrieben. Aminoglykoside können durch eine kurareartige Wirkung an der motorischen Endplatte Muskelschwäche verstärken. Die Anwendung von liposomalem Amikacin bei Patienten mit *Myasthenia gravis* wird nicht empfohlen. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten neuromuskulären Erkrankung sollten engmaschig überwacht werden.

Gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation mit anderen Aminoglykosiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit liposomalem Amikacin zur Inhalation durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation mit einem anderen Aminoglykosid ist kontraindiziert (unabhängig von der Art der Anwendung) (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige und/oder sequenzielle Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation zusammen mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem, nephrotoxischem oder ototoxischem Potential, die die Toxizität von Aminoglykosiden verstärken können (z. B. diuretische Wirkstoffe wie Etacrynsäure, Furosemid oder intravenöses Mannitol), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei Schwangeren vor. Es wird erwartet, dass die systemische Exposition gegenüber Amikacin nach Inhalation von liposomalem Amikacin - im Vergleich zu der nach parenteraler Anwendung von Amikacin - niedrig ausfällt.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aminoglykosiden bei Schwangeren vor. Aminoglykoside können den Fötus schädigen. Aminoglykoside passieren die Plazenta und es liegen Berichte vor, denen zufolge es bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Streptomycin erhalten hatten, zu vollständiger, irreversibler, bilateraler kongenitaler Taubheit kam. Auch wenn keine Berichte über unerwünschte Wirkungen auf den Fötus oder ein Neugeborenes nach Behandlung von Schwangeren mit anderen Aminoglykosiden vorliegen, ist eine Schädigung potenziell möglich. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität von inhalativem Amikacin durchgeführt. In Studien zur Reproduktionstoxizität von parenteral verabreichtem Amikacin an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine fetalen Missbildungen beschrieben.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Amikacin in die Muttermilch übergeht. Es wird jedoch erwartet, dass die systemische Exposition gegenüber Amikacin nach Inhalation von liposomalem Amikacin - im Vergleich zu der nach parenteraler Anwendung von Amikacin - niedrig ausfällt.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation verzichtet werden soll / die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit liposomalem Amikacin zur Inhalation durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amikacin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation kann Schwindelgefühl und andere vestibuläre Störungen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen dürfen.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

ARIKAYCE[®] kann bis zu 4 Wochen lang bei Raumtemperatur unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden.

Art und Inhalt des Behältnisses

Jede 10-ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Borosilikatglas ist mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-Tear-Off-Verschluss aus Aluminium mit Kappe verschlossen.

Packungen mit 28 Durchstechflaschen. Die Packung enthält außerdem den Lamira[®] Vernebler und 4 Aerosolerzeuger.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflaschen, die eingefroren sind/waren, verwerfen.

Hat das Arzneimittel einmal Raumtemperatur angenommen, müssen etwaige verbleibende Reste nach 4 Wochen entsorgt werden.

Wenn die aktuelle Dosis im Kühlschrank aufbewahrt wird, muss die Durchstechflasche mit ARIKAYCE[®] liposomal aus dem Kühlschrank entnommen werden und zunächst Raumtemperatur erreichen. Zum Vorbereiten von ARIKAYCE[®] liposomal die Durchstechflasche kräftig schütteln, bis der Inhalt homogen und gut durchmischt aussieht. Zum Öffnen der Durchstechflasche mit ARIKAYCE[®] liposomal die Plastikkappe abnehmen. Dann den Metallring nach unten ziehen. Den Metallring vorsichtig abziehen und den Gummistopfen entfernen. Den Inhalt der Durchstechflasche mit ARIKAYCE[®] liposomal in das Arzneimittelreservoir des Lamira[®] Verneblers füllen.

ARIKAYCE[®] liposomal wird nach Vernebelung mit dem Lamira[®] Inhalationssystem durch orale Inhalation angewendet. ARIKAYCE[®] liposomal darf nur mit dem Lamira[®]

Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller)) angewendet werden. ARIKAYCE[®] liposomal darf nicht mit anderen Inhalationssystemen angewendet werden. Füllen Sie keine anderen Arzneimittel in den Lamira[®] Vernebler.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Laut Angaben aus Annex IIb des EPAR ist ARIKAYCE[®] liposomal ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels entstammen dem Annex IId des EPAR von ARIKAYCE[®] liposomal [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH hat einen Patientenpass entwickelt, der dem Arzneimittel im Umkarton beiliegt. Der Text auf dem Patientenpass ist Bestandteil der Produktinformation – bitte beachten Sie hierzu Anhang III, A. ETIKETTIERUNG.

Der Patientenpass soll die Patienten darüber informieren, dass die Anwendung von ARIKAYCE[®] liposomal mit dem Auftreten einer allergischen Alveolitis einhergehen kann.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-17 dargestellten Maßnahmen zur Risikominimierung wurden der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im EPAR beschrieben [3, 4].

Tabelle 3-17: Übersicht der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtiges identifiziertes Risiko: Allergische Alveolitis	<i>Routinemäßige Risikokommunikation</i> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage <i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische</i>	<i>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> Spezifischer Fragebogen zur Nachverfolgung von Nebenwirkungen

	<p><i>Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation <p>Empfehlung zum Behandlungsabbruch und -management nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status - ARIKAYCE® liposomal unterliegt der Verschreibungspflicht</p> <p>Die Behandlung mit ARIKAYCE® liposomal sollte von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung der Zielpopulation erfahren sind.</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Patientenkarte</p>	<p><i>Zusätzliche Aktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz:</i></p> <p>Keine</p>
<p>Wichtiges identifiziertes Risiko: Ototoxizität</p>	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitt 4.5 der Fachinformation <p>Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen ototoxischen Arzneimitteln</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation <p>Empfehlung zur Überwachung und einem möglichen Behandlungsabbruch</p> <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status - ARIKAYCE® liposomal unterliegt der Verschreibungspflicht</p> <p>Die Behandlung mit ARIKAYCE® liposomal sollte von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung der Zielpopulation erfahren sind.</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i></p> <p>Keine</p>	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</i></p> <p>Spezifischer Fragebogen zur Nachverfolgung von Nebenwirkungen</p> <p><i>Zusätzliche Aktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz:</i></p> <p>Keine</p>
<p>Wichtiges identifiziertes Risiko: Nephrotoxizität</p>	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation 	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5 der Fachinformation Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln • Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation Kontraindiziert bei schwerer Nierenfunktionsstörung • Abschnitt 4.4 der Fachinformation Empfehlung zur engen Überwachung und einem möglichen Behandlungsabbruch <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status - ARIKAYCE® liposomal unterliegt der Verschreibungspflicht</p> <p>Die Behandlung mit ARIKAYCE® liposomal sollte von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung der Zielpopulation erfahren sind.</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Keine</p>	<p><i>Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> Spezifischer Fragebogen zur Nachverfolgung von Nebenwirkungen</p> <p><i>Zusätzliche Aktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz:</i> Keine</p>
<p>Wichtiges identifiziertes Risiko: Neuromuskuläre Blockade</p>	<p><i>Routinemäßige Risikokommunikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitt 4.5 der Fachinformation Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln • Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage <p><i>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation Empfehlung zur engen Überwachung. Anwendung bei Patienten mit <i>Myasthenia gravis</i> wird nicht empfohlen. <p><i>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</i></p> <p>Rechtlicher Status - ARIKAYCE® liposomal unterliegt der Verschreibungspflicht</p>	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> Spezifischer Fragebogen zur Nachverfolgung von Nebenwirkungen</p> <p><i>Zusätzliche Aktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz:</i> Keine</p>

	<p>Die Behandlung mit ARIKAYCE® liposomal sollte von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung der Zielpopulation erfahren sind.</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Keine</p>	
--	---	--

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Angaben in Abschnitt 3.4 liegen die Fachinformation und der EPAR von ALIS zugrunde [1-4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): ARIKAYCE liposomal: EPAR - Produktinformation. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arikayce-liposomal-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): ARIKAYCE liposomal: EPAR - Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/arikayce-liposomal-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2020): ARIKAYCE liposomal: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Monitoring der Nierenfunktion	„Bei allen Patienten sollte regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden, und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung werden häufige Kontrollen empfohlen.“ (S. 2, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
2	Vorbehandlung mit Bronchodilatoren	„Bei Patienten mit einer reaktiven Atemwegserkrankung, Asthma oder Bronchospasmus in der Anamnese sollte liposomales Amikacin zur Inhalation nach Anwendung eines kurzwirksamen Bronchodilatators angewendet werden. Bei Hinweisen auf einen durch die Inhalation von liposomalem Amikacin zur Inhalation bedingten Bronchospasmus kann der Patient mit Bronchodilatoren vorbehandelt werden.“ (S. 1, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
3	Monitoring arzneimittelinduzierter Ototoxizität	„Bei allen Patienten sollte regelmäßig der Hör- und Gleichgewichtssinn überwacht werden. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Störung des Hör- und Gleichgewichtssinns werden häufige Kontrollen empfohlen.“ (S. 1, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
4	Monitoring neuromuskulärer Dysfunktionen	„Patienten mit einer bekannten oder vermuteten neuromuskulären Erkrankung sollten engmaschig überwacht werden.“ (S. 2, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von ARIKAYCE® liposomal mit Stand vom Oktober 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Die Anwendung von ARIKAYCE® liposomal setzt gemäß Fachinformation hauptsächlich regelhafte ärztliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab vollständig abgebildet werden [2]. Die zugehörigen Gebührenordnungspositionen gemäß EBM der in Tabelle 3-18 aufgeführten Leistungen sind exemplarisch der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-19: Ärztlichen Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung basierend auf der Fachinformation	Gebührenordnungsposition gemäß EBM	Leistung gemäß EBM
1	Monitoring der Nierenfunktion	GOP 32065 GOP 32066 GOP 32081 GOP 32082 GOP 32083 GOP 32124	Harnstoff Kreatinin (Jaffé-Methode) Kalium Calcium Natrium Endogene Kreatininclearance
2	Vorbehandlung mit Bronchodilatoren	GOP 13641 GOP 13642 GOP 13650	Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr Grundpauschale ab 60. Lebensjahr Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex
3	Monitoring arzneimittelinduzierter Ototoxizität	GOP 09320 GOP 09321 GOP 09324	Tonschwellenaudiometrie Zuschlag Sprachaudiometrie Abklärung einer vestibulo-cochleären Erkrankung mittels Messung(en) otoakustischer Emissionen
4	Monitoring neuromuskulärer Dysfunktionen	GOP 13641 GOP 13642 GOP 16321	Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr Grundpauschale ab 60. Lebensjahr Neurophysiologische Untersuchung (SEP, VEP, AEP, MEP)

Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von ARIKAYCE® liposomal gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 4. Quartals 2020 zugrunde [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es liegen nach Einschätzung von Insmed gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 4. Quartal 2020) abgebildet sind [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Insmed Netherlands B.V. (2020): ARIKAYCE® liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 23.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2020. . [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf.