

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Amikacin**

Dossierbewertung vom 1. März 2021

Datum des Amendments: 28. April 2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	6
4.2 Mortalität.....	8
4.3 Morbidität.....	8
4.4 Lebensqualität .....	8
4.5 Sicherheit.....	11
5 Zusammenfassung.....	12
Referenzen .....	14

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur Studie CONVERT .....	7
Tabelle 2: Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire bis Monat 8 innerhalb der ITT-Population der Studie CONVERT .....	9
Tabelle 3: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Monat 8 (Studientag 1 bis 240) in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT .....	11
Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CONVERT .....	12

## Abkürzungsverzeichnis

ALIS	Liposomales Amikacin zur Inhalation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least-Square Means
MAC	Mycobacterium-avium-Komplex
MDR	Multi-Drug-Regimen (antibiotische Kombinationstherapie)
MMRM	Mixed-model repeated Measure
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 27.11.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie CONVERT für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von liposomalem Amikacin zur Inhalation (ALIS) als Zusatz zu einer antibiotischen Kombinationstherapie (MDR) im Vergleich zur alleinigen antibiotischen Kombinationstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Mycobacterium-avium-Komplex-(MAC)-Infektion ohne zystische Fibrose.

Die Nutzenbewertung wurde am 01. März 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Studie CONVERT erfolgte zu Monat 8 auf Basis der bis Monat 6 gewonnenen Sputumproben eine Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Sputumkonversion. Patientinnen und Patienten, die bis Monat 6 mindestens 3 aufeinanderfolgende, monatliche Sputumproben mit negativem Erregernachweis hatten, wurden als Konverter definiert und setzten die Studie und die Behandlung für insgesamt 12 Monate nach dem erstmaligen negativen Erregernachweis fort. Danach wurde die gesamte antibiotische Therapie beendet und die Teilnehmenden wurden für weitere 12 Monate nachbeobachtet. Patientinnen und Patienten, die keine Sputumkonversion bis Monat 6 erreichten oder einen erneuten positiven Erregernachweis bis Monat 6 aufwiesen, sollten die Studie gemäß Protokoll zu Monat 8 beenden (EOT). Insgesamt 71 % des Interventionsarms und 91 % des Kontrollarms wurden als Nichtkonverter gewertet und nahmen dementsprechend nach Monat 8 nicht mehr an den in den Studienvisiten geplanten Untersuchungen teil. 80 % der Kontrollgruppe und 33 % der Interventionsgruppe gingen zu diesem Zeitpunkt in die offene Extensionsstudie INS-312 über und wurden für die Ereigniszeitanalysen (Gesamtüberleben, UE) zensiert. Die Erhebung der meisten Endpunkte erfolgte nach Monat 8, demzufolge nicht bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten und damit nicht mehr basierend auf dem ITT-Prinzip. Auswertungen nach Monat 8 konnten für die Nutzenbewertung daher nur noch sehr eingeschränkt herangezogen werden. Zudem fehlten im Nutzendossier Angaben zum Studienverlauf, zur Gesamtmortalität sowie zu den UE bis Studienmonat 8 ganz oder teilweise. Daneben lagen keine Angaben zum Hedges' g für den St. George's Respiratory Questionnaire zu Monat 6 und keine Effektschätzer

und Angaben zu Hedges' g zu Monat 8 vor. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme und im Anschluss an die Anhörung nachgereichten Ergebnisse der Studie.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 19.03.2021 bzw. 13.04.2021 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung bzw. im Anschluss an die Anhörung nachgereichten Angaben zum Studienverlauf sowie Analysen für den St. George's Respiratory Questionnaire und UE zusammengefasst und bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Amikacin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 19.03.2021 [2]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 13.04.2021 [3]
- Herstellerdossier [1]
- Studienbericht [4]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die vom pU im Anschluss an die mündliche Anhörung nachgereichten Angaben zeigen, dass bis zum Studienmonat 8 ca. 5 % der Studienteilnehmenden in jedem Behandlungsarm die Studie abgebrochen hatten (Tabelle 1). Angaben zur Anzahl an Personen, welche die Studienmedikation bis Monat 8 abbrachen, und deren Gründe für den Abbruch der Therapie wurden nicht nachgereicht. Aus den Angaben zur Sicherheit ist ersichtlich, dass bis Monat 8 42 Personen (19 %) der ALIS+MDR-Gruppe die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abbrachen und 1 Person (1 %) der MDR-Gruppe. Diese Anzahl entspricht auch der Anzahl an Personen, die innerhalb der gesamten Studienperiode die Studienmedikation aufgrund von UE abbrachen, und macht den größten Teil des Unterschiedes an Therapieabbrüchen zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der gesamten Studiendauer aus. Alle weiteren Abbruchgründe sind bis auf Entzug der Einwilligungserklärung (gesamte Studiendauer: ALIS + MDR: 9,8 %; MDR: 5,4 %) selten und ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bis Monat 8 mehr Patientinnen und Patienten im ALIS+MDR-Arm die Therapie abbrachen als im MDR-Arm, auch wenn keine genauen Angaben dazu vorliegen. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 7,8 Monaten im ALIS+MDR-Arm und bezieht sich hier auf die Behandlung mit ALIS (es wird davon ausgegangen, dass neben ALIS eine kontinuierliche Behandlung mit der Sockeltherapie erfolgte) und bei 8 Monaten im MDR-Arm, was sich auf die Behandlung mit der Sockeltherapie bezieht (Tabelle 1). Angaben dazu, wie viele Personen die 8-monatige Behandlung mit ALIS + MDR abgeschlossen haben, liegen nicht vor. Aus der medianen Behandlungsdauer von 7,8 Monaten wäre zu schlussfolgern, dass weniger als 50 % für die vollen

8 Monate behandelt wurden. Allerdings konnte die Studienvsiste zu Monat 8 bereits bis zu 28 Tage vor Monat 8 erfolgen, womit die laut Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer damit abgeschlossen wäre. Die nachgereichten Angaben erlauben einen detaillierteren, aber immer noch nicht vollständig nachvollziehbaren Patientenfluss.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur Studie CONVERT

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
Studienmedikation erhalten (Sicherheitspopulation), n	223	112 <sup>1)</sup>
<b>Studienmonat 8</b>		
Abbruch der Studie, n (%)	11 (4,9)	6 (5,4)
Tod, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)
Aufgrund von UE, n (%)	2 (0,9)	0
Protokollverletzung, n (%)	0	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	2 (0,9)	0
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	0	0
Andere, n (%)	1 (0,4)	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Aufgrund von UE, n (%)	42 (18,8)	1 (0,9)
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	k. A.	k. A.
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up, n (%)	k. A.	k. A.
Tod, n (%)	k. A.	k. A.
Protokollverletzung, n (%)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	k. A.	k. A.
Noncompliance mit Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Andere, n (%)	k. A.	k. A.
Vollständiger Abschluss der 8-monatigen Behandlung, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)	7,8 (0; 8)	8,0 (0; 8)
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Durchschnittliche Beobachtungsdauer Tage	k. A.	k. A.
<b>Gesamte Studiendauer</b>		
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	78 (34,8)	12 (10,7)
Aufgrund von UE, n (%)	42 (18,8)	1 (0,9)
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	2 (0,9)	0
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	3 (1,3)	1 (0,9)
Lost to Follow-up, n (%)	0	0
Tod, n (%)	5 (2,2)	4 (3,6)
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,4)	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	22 (9,8)	6 (5,4)
Noncompliance mit Studienmedikation, n (%)	1 (0,4)	0
Andere, n (%)	2 (0,9)	0
Übergang in offene Extensionsstudie INS-312, n (%)	73 (32,6)	90 (80,4)
Abbruch der Studie <sup>2)</sup> , n (%)	61 (27,2)	14 (12,5)
Tod, n (%)	9 (4,0)	7 (6,3)
Aufgrund von UE, n (%)	11 (4,9)	1 (0,9)
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,4)	0

Studie	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	22 (9,8)	5 (4,5)
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, n (%)	4 (1,8)	1 (0,9)
Einnahme einer Notfall-Medikation, n (%)	2 (0,9)	0
Andere, n (%)	12 (5,4)	0
Mediane Behandlungsdauer Monate (min; max)	N = 223 7,8 (0; 16) <sup>3)</sup>	– <sup>4)</sup>
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Durchschnittliche Beobachtungsdauer Tage, MW (SD)	329 (k. A.)	237 (k. A.)

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

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

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

<sup>4)</sup> Personen des MDR-Behandlungsarms erhielten keine Studienmedikation. Daher wurde keine Behandlungsdauer berechnet.

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

## 4.2 Mortalität

Aus den Angaben zum Studienverlauf geht hervor, dass bis zum Monat 8 3 Personen in jedem Studienarm (ALIS + MDR: 1,3 %, MDR: 2,7 %) die Studie aufgrund von Tod abgebrochen haben (Tabelle 1). Es wird davon ausgegangen, dass damit alle Todesfälle im Zeitraum bis Monat 8 erfasst sind. Effektschätzer wurden nicht vorgelegt. Diese wären aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen allerdings ohnehin wenig aussagekräftig.

## 4.3 Morbidität

Ergebnisse zur Morbidität wurden nicht nachgereicht.

## 4.4 Lebensqualität

Mit der Stellungnahme wurden für die MMRM-Analyse des St. George's Respiratory Questionnaire Angaben zum Hedges' g zu Monat 6 sowie Effektschätzer und Angaben zu Hedges' g zu Monat 8 nachgereicht. Diese sind zusammen mit den bereits in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Ergebnisse sollten in Zusammenhang mit den nachgereichten Daten zum Studienverlauf interpretiert werden. Bis zum Studienmonat 8 hatten ca. 5 % der Studienteilnehmenden in jedem Behandlungsarm die Studie abgebrochen. Die Anzahl an Studienabbrechern kann den Unterschied in den Rücklaufquoten von mehr als 15 % des SGRQ-Fragebogens daher nicht erklären. Große Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden jedoch für die Therapieabbrüche aufgrund von UE zu Monat 8 berichtet (ALIS + MDR: 18,8 %, MDR: 0,9 %). Die Erhebung des SGRQ konnte laut Studienprotokoll auch nach Therapieabbruch erfolgen. Es erscheint möglich, aber aufgrund fehlender Angaben zu den Nonrespondern nicht belegbar, dass die Imbalance in den Therapieabbrüchen zwischen den Studienarmen die Imbalance in den Rücklaufquoten des SGRQ bedingt. Für den Gesamtscore und die Domäne Aktivität wird ein statistisch signifikanter Nachteil für ALIS zu Monat 6 berichtet, für den das Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, sodass



die Analyse auf keinen klinisch relevanten Nachteil schließen lässt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Effektschätzer durch die unterschiedlichen Rücklaufquoten der beiden Studienarme hoch verzerrt ist. Die Rücklaufquote im Kontrollarm liegt zu Monat 6 bei ca. 93 %, sodass die Veränderung zu Baseline im Kontrollarm recht gut geschätzt werden kann. Hier zeigt sich bis Monat 6 ein stabiles Niveau (Veränderung zu Baseline für den Gesamtscore: LSM (SE) = 0,16 (2,29)). Die Verschlechterung der Lebensqualität (Veränderung zwischen Monat 6 und Baseline für den Gesamtscore: LSM (SE) = 3,32 (2,14)) im Studienarm mit ALIS-Behandlung unterliegt aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten (Rücklaufquote 75 %) dagegen größeren Unsicherheiten und könnte daher sowohl geringer als auch höher ausfallen. Zu Monat 8 sinkt die Rücklaufquote in beiden Studienarmen um ca. 5 % im Vergleich zu Monat 6, sodass die berechneten Effektschätzer insgesamt noch unsicherer werden. In beiden Studienarmen wird eine Verschlechterung der Lebensqualität um ca. 2 Punkte im SGRQ-Gesamtscore beobachtet und es wird folglich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Aufgrund der hohen Gefahr einer Verzerrung kann aber nicht geschlussfolgert werden, dass der zu Monat 6 beobachtete Unterschied nur vorübergehend besteht. Es wäre auch möglich, dass dieser aufgrund des hohen Verzerrungspotentials nicht mehr nachweisbar ist. Insgesamt erscheint es daher aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bedingt durch das offene Studiendesign und die unterschiedlichen Rücklaufquoten der beiden Studienarme nicht möglich, einen validen kausalen Effekt der Behandlung mit ALIS + MDR im Vergleich zu MDR auf Basis der erhobenen Daten zu berechnen.

*Tabelle 2: Ergebnisse zum St. George's Respiratory Questionnaire bis Monat 8 innerhalb der ITT-Population der Studie CONVERT*

<b>CONVERT Zeitpunkt</b>	<b>ALIS + MDR N = 224</b>	<b>MDR N = 112</b>	<b>LSM-Differenz [95%-KI] p-Wert<sup>1)</sup></b>	<b>Hedges' g [95%-KI]<sup>2)</sup></b>
<b>Gesamtscore</b>				
<b>Baseline</b>				
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)		
Mittelwert (SD), Punkte	39,92 (22,33)	39,25 (22,48)		
<b>Monat 6</b>				
n (%)	168 (75,0)	104 (92,9)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	3,32 (2,14)	0,16 (2,29)	3,16 [0,08; 6,23] 0,04	0,25 [0,00; 0,49]
<b>Monat 8</b>				
n (%)	158 (70,5)	96 (85,7)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	2,22 (2,52)	2,44 (2,65)	-0,22 [-3,43; 2,99] 0,89	-
<b>Domänenscore Symptome</b>				
<b>Baseline</b>				
n (%)	222 (99,1)	112 (100)		
Mittelwert (SD), Punkte	49,19 (24,20)	47,95 (25,26)		

CONVERT Zeitpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	LSM-Differenz [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>	Hedges' g [95%-KI] <sup>2)</sup>
<b>Monat 6</b>				
n (%)	170 (75,9)	106 (94,6)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	3,15 (2,89)	1,06 (3,09)	2,09 [-2,04; 6,22] 0,32	-
<b>Monat 8</b>				
n (%)	160 (71,4)	98 (87,5)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	2,21 (3,37)	1,58 (3,52)	0,64 [-3,60; 4,87] 0,77	-
<b>Domänenscore Aktivität</b>				
<b>Baseline</b>				
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)		
Mittelwert (SD), Punkte	47,51 (28,13)	47,28 (27,32)		
<b>Monat 6</b>				
n (%)	169 (75,4)	104 (92,9)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	4,64 (2,69)	0,59 (2,88)	4,05 [0,18; 7,92] 0,04	0,25 [0,01; 0,50]
<b>Monat 8</b>				
n (%)	160 (71,4)	97 (86,6)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	3,00 (3,22)	1,92 (3,37)	1,08 [-3,01; 5,16] 0,61	-
<b>Domänenscore Alltagsbelastung</b>				
<b>Baseline</b>				
n (%)	222 (99,1)	110 (98,2)		
Mittelwert (SD), Punkte	32,80 (22,11)	32,95 (23,09)		
<b>Monat 6</b>				
n (%)	169 (75,4)	104 (92,9)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	2,92 (2,46)	0,02 (2,64)	2,90 [-0,63; 6,44] 0,11	-
<b>Monat 8</b>				
n (%)	161 (71,9)	97 (86,6)		
Veränderung zu Baseline LSM (SE), Punkte <sup>1)</sup>	2,50 (2,94)	3,02 (3,08)	-0,52 [-4,24; 3,20] 0,78	-

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

<sup>2)</sup> Angaben zu Hedges' g werden nur für statistisch signifikante Ergebnisse berichtet.

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

Der pU legt mit der Stellungnahme Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) vor. Diese unterliegen den gleichen Limitationen bezüglich der Rücklaufquoten, da die Berechnung nicht auf Basis der ITT-Population erfolgte. Die Ergebnisse werden daher im Amendment nicht dargestellt.

## 4.5 Sicherheit

Die vom pU nachgereichten Angaben zu UE bis Monat 8 sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass schwere UE (NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ ) und UE, die zum Studienabbruch führten, unter Behandlung mit ALIS häufiger auftraten (Tabelle 4). Zu diesen Kategorien lagen für die Nutzenbewertung noch keine Angaben bis Monat 8 vor. Für die Kategorien, zu denen bereits Daten zu Monat 8 im Studienbericht vorlagen, zeigen sich leichte Abweichungen in der Gesamtanzahl zwischen den in der Stellungnahme nachgereichten Daten und denen im Studienbericht aufgeführten, die in der Nutzenbewertung dargestellt wurden. Die Ursache dafür ist unklar. Die Abweichungen sind allerdings so gering, dass sich daraus keine unterschiedlichen Schlussfolgerungen ergeben.

*Tabelle 3: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Monat 8 (Studientag 1 bis 240) in der Sicherheitspopulation der Studie CONVERT*

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	ALIS + MDR N = 223 n (%)	MDR N = 112 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] <sup>1)</sup> p-Wert
UE <sup>2)</sup>	216 (96,9)	98 (87,5)	-
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$	43 (19,3)	12 (10,7)	2,09 [1,10; 3,96] 0,02
SUE <sup>3)</sup>	42 (18,8)	16 (14,3)	1,48 [0,83; 2,64] 0,18
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>4)</sup>	42 (18,8)	1 (0,9)	23,21 [3,19; 168,70] 0,002

<sup>1)</sup> Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde mithilfe eines Cox-Regressionsmodells berechnet, adjustiert für die beiden binären Stratifizierungsfaktoren (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) mit Efron-Approximation zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.

<sup>2)</sup> Die aufgeführten Angaben sind der Stellungnahme vom 13.04.2021 entnommen. Im Studienbericht werden geringfügig andere Werte bis Monat 8 aufgeführt: ALIS + MDR: 219 (98,2 %), MDR: 101 (90,2 %).

<sup>3)</sup> Die aufgeführten Angaben sind der Stellungnahme vom 13.04.2021 entnommen. Im Studienbericht werden geringfügig andere Werte bis Monat 8 für den MDR-Studienarm aufgeführt: 18 (16,1 %).

<sup>4)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, Einnahme einer Notfallmedikation, Schwangerschaft, Rücknahme der Einverständniserklärung oder fehlender Wirksamkeit im Studienmonat 8, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

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

Für die in der Nutzenbewertung deskriptiv dargestellten, bis zum Monat 8 aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades und SUE nach SOC und PT und UE von besonderem Interesse wurden keine Effektschätzer nachgereicht. Ebenfalls fehlen Angaben zu den bis Monat 8 aufgetretenen schweren UE nach SOC und PT, sodass unklar bleibt, durch welche spezifischen schweren UE

der Unterschied zwischen den Studienarmen in der Gesamtanzahl (HR [95%-KI] = 2,09 [1,10; 3,96], p = 0,02) zustande kommt. In der im Nutzendossier aufgeführten Analyse über den gesamten Studienzeitraum wird eine höhere Anzahl an schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aufgeführt (HR [95%-KI] = 2,36 [1,03; 5,39], p = 0,04).

Das Verzerrungspotential für die Endpunktkategorie Sicherheit wird aufgrund des offenen Studiendesigns weiterhin als hoch bewertet.

## 5 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Nutzenbewertung ergänzt um die Angaben des Amendments zusammen.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CONVERT

Endpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	Effekt
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtmortalität (bis Studienmonat 8)</b>			n. b. <sup>1)</sup>
Todesfälle, n (%)	3 (1,3)	3 (2,7)	
<b>Morbidität</b>			
<b>6-Minuten-Gehstrecke zu Monat 6</b>			↔
Veränderung zu Baseline, LSM (SE), m <sup>2</sup>	-1,8 (12,6)	0,9 (13,7)	
LSM-Differenz [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	-2,7 [-21,8; 16,4] 0,78		
<b>EQ-5D-3L VAS zu Monat 6<sup>3)</sup></b>			n. b. <sup>4)</sup>
<b>Hospitalisierungen (bis Monat 8)<sup>5)</sup></b>			n. b. <sup>5)</sup>
Mindestens eine Hospitalisierung, n (%)	k. A.	k. A.	
<b>Lebensqualität</b>			
<b>St. George's Respiratory Questionnaire zu Monat 6<sup>6)</sup></b>			n. b. <sup>7)</sup>
<b>Sicherheit (bis Monat 8)</b>			
<b>UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)</b>	43 (19,3)	12 (10,7)	↓
HR [95%-KI], p-Wert <sup>8)</sup>	2,09 [1,10; 3,96], 0,02		
<b>SUE, n (%)</b>	42 (18,8)	16 (14,3)	↔
HR [95%-KI], p-Wert <sup>8)</sup>	1,48 [0,83; 2,64], 0,18		
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)</b>	42 (18,8)	1 (0,9)	↓
HR [95%-KI], p-Wert <sup>8)</sup>	23,21 [3,19; 168,70], 0,002		
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
Sonstige respiratorische Ereignisse, n (%)	168 (75,3)	42 (37,5)	n. b. <sup>9)</sup>
Bronchospasmus, n (%)	64 (28,7)	11 (9,8)	n. b. <sup>9)</sup>

Endpunkt	ALIS + MDR N = 224	MDR N = 112	Effekt
Hämoptoe, n (%)	39 (17,5)	15 (13,4)	n. b. <sup>9)</sup>
Ototoxizität, n (%)	39 (17,5)	10 (8,9)	n. b. <sup>9)</sup>
Infektiöse Exazerbation der Grunderkrankung, n (%)	32 (14,3)	11 (9,8)	n. b. <sup>9)</sup>
Exazerbation der COPD, n (%)	18 (8,1)	4 (3,6)	n. b. <sup>9)</sup>
Allergische Alveolitis, n (%)	6 (2,7)	0	n. b. <sup>9)</sup>
Nephrotoxizität, n (%)	4 (1,8)	3 (2,7)	n. b. <sup>9)</sup>
Neuromuskuläre Ereignisse, n (%)	5 (2,2)	0	n. b. <sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> Aufgrund der wenigen Ereignisse bedingt durch die kurze Beobachtungsdauer sind keine Aussagen bezüglich des Effektes von Amikacin auf das Gesamtüberleben möglich. Es wurden keine Effektschätzer über diesen Zeitraum berechnet.

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

<sup>3)</sup> Wertebereich von 0–100, höhere Werte repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand.

<sup>4)</sup> Aufgrund der Differenz von > 15 % im Anteil fehlender Werte (Anteil fehlender Werte zu Monat 6 im Interventionsarm 24 % und im Kontrollarm 6 %) und des offenen Studiendesigns werden die Ergebnisse als hoch verzerrt eingeschätzt. Der Effekt von ALIS auf den mittels EQ-5D gemessenen Gesundheitszustand kann daher nicht abschließend bewertet werden. Zudem wurden vom pU keine Effektschätzer vorgelegt.

<sup>5)</sup> Angaben zu Hospitalisierungen über den Studienzeitraum von der Randomisierung bis Monat 8 konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

<sup>6)</sup> Wertebereich von 0–100, höhere Werte repräsentieren eine schlechtere Lebensqualität.

<sup>7)</sup> Aufgrund der Differenz von > 15 % im Anteil fehlender Werte (Anteil fehlender Werte zu Monat 6 im Interventionsarm 2 % und im Kontrollarm 7 %) und des offenen Studiendesigns werden die Ergebnisse als hoch verzerrt eingeschätzt. Der Effekt von ALIS auf die mittels St. George's Respiratory Questionnaire gemessene Lebensqualität kann daher nicht abschließend bewertet werden.

<sup>8)</sup> Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde mithilfe eines Cox-Regressionsmodells berechnet, adjustiert für die beiden binären Stratifizierungsfaktoren (Raucher-Status und MDR-Vortherapie bei Studienaufnahme) mit Efron-Approximation zur Berücksichtigung von Bindungen bei Ereigniszeiten.

<sup>9)</sup> Es wurden keine Effektschätzer für den Zeitraum bis Studienmonat 8 vorgelegt.

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

## Referenzen

1. **Insmmed Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; ALIS (Arikayce liposomal) Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) gehörende nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation): Modul 4 A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 27.11.2020. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4222/2020-11-27\\_Modul4A\\_ALIS.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4222/2020-11-27_Modul4A_ALIS.pdf).
2. **Insmmed Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Amikacin (liposomal) [unveröffentlicht]. 19.03.2021.
3. **Insmmed Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Amikacin (liposomal) [unveröffentlicht]. 13.04.2021.
4. **Insmmed Incorporated.** A randomized, open-label, multicenter study of liposomal amikacin for inhalation (LAI) in adult subjects with nontuberculous mycobacterial (NTM) lung infection caused by mycobacterium avium complex (MAC) that are refractory to treatment (INS-212): clinical study report [unveröffentlicht]. 09.10.2019.