



IQWiG-Berichte – Nr. 1049

**Amikacinsulfat (liposomal)
(Mykobakterium-avium-
Komplex[MAC]-
Lungeninfektion) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-29
Version: 1.0
Stand: 24.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex[MAC]-Lungeninfektion) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.11.2020

Interne Auftragsnummer

G20-29

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O.F. Wagner, Uniklinik Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Schwalm
- Carolin Weigel
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Amikacinsulfat, Mycobacterium avium Komplex, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Amikacin sulfate, Mycobacterium avium Complex, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	11
3.2.2 Verbrauch	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	11
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile	12
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	13
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
5 Literatur	16
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDSA	Infectious Diseases Society of America
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAC	Mykobakterium-avium-Komplex
NTM	nicht tuberkulöse Mykobakterien
NTM-NET	Nontuberculous Mycobacteria Network European Trialsgroup
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Amikacinsulfat (liposomal) ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Mykobakterium-avium-Komplex(MAC)-bedingten Lungeninfektionen bei Erwachsenen. Amikacinsulfat (liposomal) ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasste die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Mykobakterium-avium-Komplex(MAC)-bedingte Lungeninfektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Amikacinsulfat (liposomal). Der Wirkstoff wird gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum MAC gehörende nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben [2].

Amikacinsulfat (liposomal) sollte zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum MAC gehörende Erreger wirksam sind [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, dass keine gesicherten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der MAC-bedingten Lungeninfektion in Deutschland vorliegen und die Erkrankung nicht nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig ist. Der pU gibt an, orientierende Recherchen zur Suche nach relevanten Publikationen / Studien in verschiedenen Quellen wie beispielsweise PubMed durchgeführt zu haben.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Rate pro 100 000)
1	Prävalenzrate pulmonale NTM-Infektionen im Jahr 2020	–	3,02–6,5
2	von Schritt 1 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Infektionen durch MAC-Erreger	55	1,66–3,58
3	von Schritt 2 diejenigen ohne zystische Fibrose	100 ^a	1,66–3,58
4	von Schritt 3 diejenigen, die behandlungsbedürftig sind	74	1,23–2,65
5	von Schritt 4 diejenigen mit begrenzten Behandlungsoptionen	39	0,48–1,03
			Patientenzahl
6	von Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	–	352–756 ^b

a. Der pU verzichtet auf eine Eingrenzung aufgrund des seltenen Vorkommens einer MAC-Infektion mit zystischer Fibrose.
b. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird vom pU anhand von 73 357 862 GKV-Versicherten zum Stichtag 01.07.2020 berechnet. Zum Stichtag 31.03.2020 beträgt der Bevölkerungsstand in Deutschland laut pU 83 157 201 Personen.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MAC: Mykobakterium-avium-Komplex; NTM: nicht tuberkulöse Mykobakterien; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Prävalenzrate pulmonale NTM-Infektionen im Jahr 2020

Der pU verwendet eine Spanne der jährlichen Prävalenzrate der pulmonalen NTM-Infektionen von 3,02 bis 6,5 pro 100 000 Personen, die sich aus den nachfolgend beschriebenen Rechnungsschritten ableitet.

Die Untergrenze von 3,02 pro 100 000 Personen entnimmt er den aktuellen Angaben einer von ihm beauftragten Routinedatenanalyse auf Basis der Institut-für-angewandte-Gesundheitsforschung-Berlin(InGef)-Forschungsdatenbank für das Jahr 2018. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält laut pU anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 6,3 Mio. GKV-Versicherten aus ca. 60 deutschen Krankenkassen. Die vorliegende Auswertung wurde für die Jahre 2015 bis 2018 durchgeführt. Laut pU gingen in die Analyse alle über das Indexjahr und das Vorjahr vollversicherte (≥ 360 Versichertentage) oder verstorbene und bis dahin vollversicherte Patientinnen und Patienten aus der InGef-Analysestichprobe mit ein (= Grundgesamtheit; je nach Jahr zwischen 3 669 981 und 3 744 294 Versicherte). Innerhalb dieser Grundgesamtheit wurde die Zahl der Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer pulmonalen NTM-Infektion basierend auf dem Code A31.0 „Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien“ der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) ermittelt.

In der Auswertung galten laut pU Patientinnen und Patienten als prävalent, sofern sie mindestens eine gesicherte ambulante und / oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem ICD-10-GM-Code A31.0 im Indexjahr aufwiesen, sowie im Indexjahr und dem Vorjahr

vollversichert (≥ 360 Versichertentage) waren. Methodisch ergab sich die Prävalenzrate für das jeweilige Indexjahr laut pU aus dem Verhältnis von prävalenten Patientinnen und Patienten und der Grundgesamtheit der Vollversicherten der Analysestichprobe im Indexjahr und wurde als Prävalenzrate pro 100 000 Personen unter Risiko angegeben. Laut pU erlaubt die InGef-Forschungsdatenbank eine weitgehend repräsentative Darstellung der Bevölkerung Deutschlands.

Die Obergrenze von 6,5 pro 100 000 Personen für Deutschland stammt aus einem Posterabstract von Wagner et al. aus dem Jahr 2014, basierend auf einer Ärztebefragung, die in Kooperation mit der Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group (NTM-NET) für die Länder Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien und Deutschland durchgeführt wurde. Darin wurde die jährliche Prävalenzrate der pulmonalen NTM-Infektionen durch 6 Ärzte mittels einer 2-stufigen Delphi-Befragung geschätzt [3]. Der pU gibt zusätzlich eine Publikation von Schildkrauth et al. aus dem Jahr 2020 [4] an, die laut pU auf der gleichen Datenerhebung wie bei Wagner et al. 2014 basiert und zusätzlich Daten für Japan enthält.

Laut pU sind die unterschiedlichen Datenjahre der Angaben in den 2 herangezogenen Quellen vernachlässigbar. Das begründet er zum einen mit der ausgewiesenen Spannbreite und zum anderen geht er davon aus, dass keine relevante Änderung der Prävalenz gegenüber dem Betrachtungsjahr 2020 erwartet wird.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Infektionen durch MAC-Erreger

In einem nächsten Schritt verwendet der pU ausgehend von Schritt 1 einen Anteil von 55 % der Patientinnen und Patienten mit Infektionen durch MAC-Erreger aus einer Studie von Hoefsloot et al. aus dem Jahr 2013 [5]. In der internationalen Studie wurde die Verteilung von unterschiedlichen NTM-Spezies in Sputumproben von Patientinnen und Patienten anhand von Testlabordaten des Jahres 2008 ausgewertet. In die Studie gingen Proben von 20 182 Patientinnen und Patienten aus 62 Laboren in 30 verschiedenen Ländern ein. Für Deutschland wurde ein Anteil der MAC-Isolate von 55 % ermittelt.

Der pU vernachlässigt eine gesonderte Betrachtung von Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen im Anwendungsgebiet, da laut ihm pulmonale MAC-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen ohne zystische Fibrose nur sehr selten auftreten [6].

Insgesamt ergibt sich laut pU für diesen Schritt eine Spanne von 1,66 bis 3,58 pro 100 000 Personen.

Schritt 3: von Schritt 2 diejenigen ohne zystische Fibrose

Der pU beschreibt, dass keine gesicherten Daten zur Prävalenz der zystischen Fibrose unter Erwachsenen mit pulmonaler MAC-Infektion in Deutschland existieren. Literaturangaben würden auf 0 % bis 2 % der Patientinnen und Patienten mit pulmonaler NTM-Infektion und gleichzeitiger zystischer Fibrose hinweisen [6,7]. Der pU verzichtet aufgrund des seltenen Vorkommens einer MAC-Infektion mit zystischer Fibrose auf eine Eingrenzung in diesem

Schritt und geht rechnerisch weiterhin von einer Spanne von 1,66 bis 3,58 pro 100 000 Personen aus.

Schritt 4: von Schritt 3 diejenigen, die behandlungsbedürftig sind

Laut pU kommen für die Behandlung mit Amikacinsulfat (liposomal) nur erwachsene Patientinnen und Patienten infrage, bei denen eine behandlungsbedürftige MAC-Infektion vorliegt und die zuvor erfolglos behandelt wurden. Folglich enthält die Zielpopulation laut pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer schwerwiegenden, progredienten und daher behandlungsbedürftigen Erkrankung.

Ausgehend von den in Schritt 3 ermittelten Prävalenzraten geht der pU von einem Anteil in Höhe von 74 % der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen NTM-Infektionen in Deutschland aus, die behandlungsbedürftig sind. Diesen Anteil entnimmt er einer Routinedatenanalyse von Diel et al. aus dem Jahr 2017 [7]. Die Routinedatenanalyse basiert ebenfalls aus Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank und berichtet unter anderem über jährliche Inzidenzraten von pulmonalen NTM-Infektionen für die Jahre 2010 und 2011. 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 diejenigen Patientinnen und Patienten gezählt, die mindestens 1 stationär codierte oder 2 ambulant codierte ICD-10-GM-A31.0-Diagnosen in dem jeweiligen Jahr und gleichzeitig keine dokumentierte ICD-10-GM-Code-A31.0-Diagnose in den 4 der jeweiligen Diagnose vorausgehenden Quartalen hatten.

Zur Berechnung des Anteils wird vom pU angenommen, dass bei behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion mindestens 1-mal die medikamentöse Therapie gegen MAC-Erreger eingeleitet wird. Er operationalisiert den Anteil über diejenigen inzidenten Patientinnen und Patienten mit NTM-Infektionen in der Analyse, die eine Behandlung mit Antibiotika neu aufgenommen haben. 93 von 125 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NTM-Infektion in der Analyse erhielten eine Antibiotikatherapie während des 39-monatigen Beobachtungszeitraums.

Schritt 5: von Schritt 4 diejenigen mit begrenzten Behandlungsoptionen

Der pU erläutert, dass keine feststehende Definition zur Beschreibung der Patientengruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen im Sinne der Fachinformation existiert [2]. Er führt weiter aus, dass diese Bezeichnung vorrangig zur Abgrenzung der Zielpopulation von Patientinnen und Patienten dient, denen eine zugelassene und empfohlene antibiotische Kombinationstherapie als sinnvolle Therapieoption zur Verfügung steht [8]. Damit liegen laut pU insbesondere therapienaive Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion außerhalb des zu betrachtenden Anwendungsgebiets. Laut pU kommen Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Initialtherapie für Amikacinsulfat (liposomal) infrage. Der pU verweist auf die interdisziplinäre aktuelle Leitlinie der American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and

Infectious Diseases (ESCMID) und Infectious Diseases Society of America (IDSA) [8] von Daley et al. 2020. Darin ist empfohlen Amikacinsulfat (liposomal) nach mindestens 6-monatiger Antibiotika-Vortherapie zu geben. Dies wird als Indikator für das Vorliegen eines Versagens der Initialtherapie gedeutet.

Der pU geht von einem Anteil von gerundet 39 % der Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen aus [9]. Diesen Anteil berechnet er auf Basis einer systematischen Übersichtsarbeit von Diel et al. aus dem Jahr 2018 [9]. Der Anteil von gerundet 39 % (= 100 % minus 61,4 %) entspricht Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion, die unter antibiotischer Therapie keine Sputumkonversion erreichten oder einen Rückfall unter der Therapie erlitten bzw. kein anhaltend kulturell negatives Sputum hatten. Diel et. al. berichten in ihrer Analyse von 15 prospektiven und retrospektiven Studien im Zeitraum 1999 bis 2015 mit insgesamt 1004 Patientinnen und Patienten und einem Anteil von 61,4 % (95 %-KI: [49,7 %; 72,5 %]) für den Therapieerfolg bei Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion unter leitlinienkonformer Behandlung gemäß der ATS [9]. In die Analyse wurden nur Studien mit einem geplanten Behandlungszeitraum von mindestens 12 Monaten eingeschlossen.

Schritt 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU errechnet ausgehend von 73 357 862 GKV-Versicherten zum Stichtag 01.07.2020 [10] und den Prävalenzraten aus Schritt 5 eine Spanne von 352 bis 756 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist größtenteils nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

In den Routinedatenanalysen in Schritt 1 (Untergrenze) und 4 [7] wird der ICD-10-GM-Code A31.0 „Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien“ zugrunde gelegt. In diesem Code sind folgende Infektionen mit Mykobakterien eingeschlossen:

- Infektion durch Mycobacterium avium
- Infektion durch Mycobacterium intracellulare [Battey]
- Infektion durch Mycobacterium kansasii

Laut der aktuellen Leitlinie von Daley et al. 2020 [8] zählen Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare und Mycobacterium chimaera zum MAC [8].

Da *Mycobacterium kansasii* nicht zum MAC gehört, fallen Patientinnen und Patienten mit solchen Infektionen nicht in die Zielpopulation und müssten entsprechend herausgerechnet werden. In einer Studie von Hoefsloot et al. aus dem Jahr 2013 [5] wurde ein Anteil von 6 % an Patientinnen und Patienten mit *Mycobacterium kansasii* für das Jahr 2008 für Deutschland ausgewiesen.

Zudem besteht die Möglichkeit, dass auch Patientinnen und Patienten mit folgenden ICD-10-GM-Diagnosen in die Zielpopulation fallen und hinzugerechnet werden müssten:

- A31.80 „Disseminierte atypische Mykobakteriose“ und
- A31.9 „Infektion durch Mykobakterien, nicht näher bezeichnet“.

Quantitative Angaben dazu liegen nicht vor.

Im Folgenden werden weitere Unsicherheiten beschrieben.

Zu Schritt 1: Prävalenzrate pulmonale NTM-Infektionen im Jahr 2020

Die vom pU angesetzte Obergrenze von 6,5 pro 100 000 Personen für Deutschland stammt aus einer Expertenschätzung basierend auf einem Posterabstract von Wagner et al. aus dem Jahr 2014 [3]. Darin wurden u. a. innerhalb von Deutschland 4 Regionen unterschieden und hierfür jeweils Prävalenzen geschätzt wie z. B. 3,9 pro 100 000 Personen für die Region Süd und 8,2 pro 100 000 Personen für die Region Ost.

Bezogen auf die vom pU angesetzte Untergrenze bestehen Unsicherheiten bezüglich der oben genannten Punkte zu den ICD-10-Codes. Für die Obergrenze bestehen Unsicherheiten aufgrund der verwendeten Expertenschätzung mit großer Variation der Prävalenzraten für pulmonale NTM-Infektionen nach Regionen. Insgesamt wird vom pU in diesem Schritt eine breite Spanne angesetzt. Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der NTM-Infektionen innerhalb der vom pU gewählten Spanne liegt.

Zu Schritt 4: behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten

Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten wird auf Grundlage der Angaben aus der Routinedatenanalyse von Diel et al. aus dem Jahr 2017 [7] über den Anteil behandelter Patientinnen und Patienten mit NTM-Infektionen geschätzt. Aus der Analyse von Diel et al. (2017) lässt sich nicht herausrechnen, wie viele der 93 Patientinnen und Patienten mindestens 6 Monate mit einer 3-fachen Antibiotikatherapie für eine MAC-bedingte Lungeninfektion behandelt wurden.

Aus der verwendeten Datenquelle ergibt sich, dass für die 93 Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 39 Monaten insgesamt 29 verschiedene 2-fache oder 3-fache Antibiotikakombinationen verordnet wurden. In der Therapie der MAC-bedingten Lungeninfektion ist gemäß der aktuellen Leitlinie [8] eine Dreierkombinationstherapie mit einem Makrolid (Azithromycin oder Clarithromycin) sowie Ethambutol und Rifampicin

beziehungsweise Rifabutin angezeigt. Laut Diel et al. aus dem Jahr 2017 [7] wurden zudem verordnete Medikationen verabreicht, die nicht für die Behandlung von pulmonalen NTM-Infektionen indiziert sind. Zudem wurden bei <20 Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse von Diel et al. (2017) Kombinationen mit Isoniazid verordnet, die laut der aktuellen Leitlinie [8] bei Vorliegen des *Mycobacterium kansasii* ebenfalls in Betracht zu kommen scheinen.

Ferner ist zu beachten, dass in diesem Schritt ein Anteil, der aus einer inzidenten Population gewonnen wurde, auf prävalente Patientinnen und Patienten (Schritt 1) übertragen wird. Dies ist methodisch nicht nachvollziehbar und hieraus ergeben sich weitere Unsicherheiten.

Der für Schritt 4 vom pU angewendete Anteil von 74 % behandlungsbedürftiger Patientinnen und Patienten ist daher mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 5: diejenigen mit begrenzten Behandlungsoptionen

Der pU geht von einem Anteil von 39 % der Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen aus [9]. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die eingeschlossenen Studien (insgesamt 15) in die Analyse von Diel et. al. aus dem Jahr 2018 [9] zum Großteil aus Japan stammen (9 Studien). Jeweils 2 weitere Studien stammen aus den Vereinigten Staaten von Amerika, Großbritannien und Südkorea. Daher besteht eine Unsicherheit darin, ob die Verteilung der Patientinnen und Patienten mit MAC-Isolate basierend auf Studien in anderen Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, da die Verteilung der MAC-Isolate weltweit unterschiedlich ist [5]. Zudem weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass in den Studien zum Teil unterschiedliche Definitionen für das Vorliegen von Behandlungserfolg angewendet wurden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von keiner relevanten Änderung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland in den nächsten 5 Jahren aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Amikacinsulfat (liposomal) sollte laut Fachinformation [2] zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum MAC gehörende Erreger wirksam sind. Der pU verzichtet auf eine Darstellung der Kosten dieser Antibiotika.

Im Folgenden werden daher ausschließlich die Kosten für Amikacinsulfat (liposomal) bewertet. Es ist zu beachten, dass weitere Kosten für eine gleichzeitige Gabe von entsprechenden Antibiotika entstehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Amikacinsulfat (liposomal) entsprechen größtenteils der Fachinformation [2]. Der pU geht rechnerisch von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen bis maximal 548 Tagen aus.

Laut pU kann die Therapie mit Amikacinsulfat (liposomal) nach Sputumkonversion für weitere 12 Monate fortgeführt werden, wobei der Zeitraum bis zur Konversion patientenindividuell unterschiedlich ist. Die Gesamttherapiedauer ist laut pU jedoch zeitlich begrenzt auf maximal 18 Monate (gerundet auf 548 Tage).

Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Amikacinsulfat (liposomal) nicht weiter fortgesetzt werden, wenn nach maximal 6-monatiger Behandlungsdauer keine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde [2].

Demnach kann die Behandlungsdauer je nach Vorliegen einer Konversion der Sputumkultur im 1. Jahr 6 Monate betragen (Untergrenze) und maximal 12 Monate (Obergrenze). Im 2. Jahr können maximal 6 weitere Monate hinzukommen (Gesamttherapiedauer von 18 Monaten).

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Amikacinsulfat (liposomal) von 1 Durchstechflasche mit 590 mg pro Behandlungstag zur oralen Inhalation entspricht der Fachinformation [2].

Im 1. Jahr kann aufgrund der Untergrenze von 6 Monaten Behandlungszeit der Jahresverbrauch pro Patientin bzw. Patient niedriger ausfallen als vom pU angegeben. Die Angabe des pU für 12 Monate sowie die Angaben zur Gesamttherapiedauer entsprechen der Fachinformation [2]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Angabe für 12 Monate auf Basis von 13,04 Packungen berechnet wurde und somit vom pU ohne Verwurf berechnet worden ist. Bei den Angaben zur Gesamttherapiedauer hat der pU hingegen den Verwurf berücksichtigt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Amikacinsulfat (liposomal) geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.12.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz) [11].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen würden.

Laut Fachinformation sollte zum Beispiel bei allen Patientinnen und Patienten regelmäßig der Hör- und Gleichgewichtssinn sowie die Nierenfunktion überwacht werden [2]. Es können zudem zusätzliche Kosten für das Lamira-Inhalationssystem entstehen, insbesondere für die

Steuereinheit (Base Controller). Dieses Inhalationssystem ist laut Fachinformation [2] ausschließlich für die Anwendung von Amikacinsulfat (liposomal) bestimmt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Amikacinsulfat (liposomal) Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 155 089,80 € für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen. Für die maximale Gesamttherapiedauer von 548 Tagen gibt er Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 237 946,00 € an. Die Jahrestherapiekosten beinhalten jeweils ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU sind plausibel. Es können jedoch für das 1. Jahr geringere Kosten anfallen (Untergrenze) als vom pU angegeben.

Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass sich zum aktuellen Zeitpunkt die zu erwartenden Versorgungsanteile für Amikacinsulfat (liposomal) in der Zielpopulation nicht verlässlich beziffern lassen. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der fehlenden Therapiealternativen geht der pU davon aus, dass Amikacinsulfat (liposomal) eine zentrale Rolle in der Versorgung der Zielpopulation einnehmen wird.

Zudem stellt der pU korrekt die Kontraindikationen dar. Laut Fachinformation ist die Anwendung von Amikacinsulfat (liposomal) bei Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff, einem anderen Aminoglykosid-Antibiotikum oder einem der sonstigen Bestandteile von Amikacinsulfat (liposomal), bei Überempfindlichkeit gegen Soja, bei Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung und zur gleichzeitigen Anwendung mit einem anderen Aminoglykosid (unabhängig von der Art der Anwendung) kontraindiziert.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Amikacinsulfat (liposomal) wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum MAC gehörende NTM, bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Amikacinsulfat (liposomal)	Erwachsene mit MAC-bedingter Lungeninfektion	352–756	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher aufgrund des zugrunde liegenden ICD-10-GM-Codes A31.0, des Anteils der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten (Schritt 4) sowie des Anteils derjenigen mit begrenzten Behandlungsoptionen (Schritt 5).

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MAC: Mykobakterium-avium-Komplex; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Amikacinsulfat (liposomal)	Erwachsene mit MAC-bedingter Lungeninfektion	155 089,80 ^b	0	keine Angabe	155 089,80 ^b	Die Angaben des pU sind plausibel. Es können jedoch für das 1. Jahr geringere Kosten anfallen (Untergrenze) als vom pU angegeben. Im 2. Jahr können Kosten für maximal 6 weitere Monate hinzukommen (Gesamttherapiedauer von 18 Monaten). Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.
Antibiotika, die bei Lungeninfektionen durch zum MAC gehörende Erreger wirksam sind		keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Zusätzlich sind die Kosten für parallel verabreichte Antibiotika zu berücksichtigen, die laut Fachinformation [2] zusammen mit Amikacinsulfat (liposomal) gegeben werden sollten, und die bei Lungeninfektionen durch zum MAC gehörende Erreger wirksam sind.
<p>a. Angaben des pU. Die Arzneimittelkosten enthalten einen Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Die Angabe bezieht sich auf das 1. Behandlungsjahr. Der pU gibt zusätzlich Arzneimittelkosten von 237 946,00 € für die maximale Gesamttherapiedauer von 548 Tagen beziehungsweise 18 Monaten an.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MAC: Mykobakterium-avium-Komplex; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Insmed Netherlands. ARIKAYCE liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler. 2020.
3. Wagner D, Van Ingen J, Adjemian J et al. Annual prevalence and treatment estimates for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe: A NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P1067.
4. Schildkraut JA, Gallagher J, Morimoto K et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation. *Respir Med* 2020; 173: 106164. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106164>.
5. Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1604. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00149212>.
6. Ringshausen FC, Wagner D, De Roux A et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(6): 1102-1105. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2206.151642>.
7. Diel R, Jacob J, Lampenius N et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J* 2017; 49(4): 1602109. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.02109-2016>.
8. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis* 2020; 71(4): e1-e36. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa241>.
9. Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC et al. Microbiologic Outcome of Interventions Against Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest* 2018; 153(4): 888-921. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.024>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Juli 2020 (Stand: 3. August 2020) [online]. 2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2020.pdf.
11. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O.F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?