

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apremilast (neues Anwendungsgebiet: Behçet- Syndrom)

Vom 5. November 2020

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Apremilast (Otezla®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten .....	8
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>12</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Apremilast (Otezla®) wurde am 15. Februar 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 8. April 2020 hat Apremilast die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 5. Mai 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Apremilast mit dem neuen Anwendungsgebiet „Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Apremilast nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Apremilast (Otezla®) gemäß Fachinformation**

Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon sowie der Wirkstoff Azathioprin zugelassen. Azathioprin ist zugelassen bei Patienten mit Morbus Behçet, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann.
- zu 2. Für die Behandlung der oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Derzeit gibt es für die Behandlung des Behçet-Syndroms keine kurativen Therapieoptionen. Mit einer Behandlung wird daher versucht, die Symptome zu lindern, Entzündungen zu reduzieren, Gewebeschäden zu begrenzen und lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern. Die Wahl der Therapie hängt von der Kombination der klinischen Symptome und der Schwere der Organbeteiligungen ab. Vorrang bei der Behandlung haben dabei Manifestationen des Auges, des Gastrointestinaltraktes, des ZNS sowie kardiovaskuläre Manifestationen. Orale Aphthen stellen ein häufiges Symptom in Verbindung mit dieser Erkrankung dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zur Behandlung des Morbus Behçet ausschließlich der Wirkstoff Azathioprin sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon zugelassen. Apremilast soll im Rahmen einer Langzeittherapie bei Patienten mit oralen Aphthen angewendet werden, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind. Da systemische Glukokortikoide aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur im Rahmen einer kurzzeitigen Schubtherapie eingesetzt werden, kommen diese als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht in Frage.

Die Leitlinie der *European League Against Rheumatism* (EULAR) empfiehlt zur Behandlung oraler Läsionen beim Behçet-Syndrom im Rahmen einer systemischen Therapie zunächst die Anwendung mit Colchicin. Sofern die Patienten keine ausreichende Verbesserung ihrer Symptomatik zeigen, wird der Einsatz immunmodulatorischer bzw. immunsuppressiver Wirkstoffe (Azathioprin; Thalidomid, Interferon-*alpha* oder TNF-*alpha*-Inhibitoren) empfohlen. Eine S2k-Leitlinie der AWMF zur Behandlung von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut empfiehlt bei Patienten mit Morbus Behçet vorrangig die Wirkstoffe Azathioprin, Ciclosporin und Interferon-*alpha*. Somit sprechen sich beide Leitlinien trotz unzureichender klinischer Daten und des Mangels an zugelassenen Therapieoptionen übereinstimmend für eine systemische Therapie bei oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, aus. Der Wirkstoff Dapson wird hingegen von der EULAR-Leitlinie zur Behandlung oraler Läsionen beim Behçet-Syndrom nicht genannt und stellt gemäß der S2k-Leitlinie der AWMF auch nur eine Therapieoption bei therapieresistenten und schwersten Aphthosen dar. Daher wird der Wirkstoff Dapson bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht weiter berücksichtigt.

Zusammenfassend können zur Behandlung oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, die Wirkstoffe Azathioprin, Ciclosporin, Colchicin, Interferon-*alpha* und Thalidomid sowie TNF-*alpha*-Inhibitoren in Erwägung gezogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Ciclosporin, Colchicin, Interferon-*alpha*, Thalidomid und TNF-*alpha*-Inhibitoren für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Für erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt, stellt aufgrund der schwachen Evidenzlage und in Ermangelung von zugelassenen Therapieoptionen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffe Azathioprin, Ciclosporin, Colchicin, Interferon-*alpha* und Thalidomid sowie TNF-*alpha*-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Es wird vorausgesetzt, dass nur Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apremilast wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, ist der Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

#### Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation die zulassungsbegründende Studie RELIEF vor, in der Apremilast (30 mg, oral, 2-mal täglich) gegenüber einer Placebo-Behandlung über einen Zeitraum von 12 Wochen verglichen wurde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Behçet-Syndrom eingeschlossen, bei denen in den 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens 3-mal orale Aphthen auftraten. Zu Studienbeginn mussten bei den Patienten mindestens 2 orale Aphthen vorliegen, für die eine alleinige topische Behandlung vom Arzt als nicht ausreichend erachtet wurde. Die Patienten mussten zudem schon mindestens 1-mal eine nicht biologische Therapie gegen das Behçet-Syndrom erhalten haben. Patienten mit einer schwerwiegenden Organbeteiligung (d.h. pulmonale, vaskuläre, gastrointestinale oder zentralnervöse Manifestationen sowie okuläre Läsionen, die eine immunsuppressive Therapie erforderten) waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 207 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Patienten waren im Durchschnitt 40 Jahre alt und litten seit durchschnittlich

knapp 7 Jahren am Behçet-Syndrom. Im Mittel hatten die Patienten zu Studienbeginn jeweils 4 orale Aphthen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Fläche unter der Kurve für die Anzahl oraler Aphthen. Weitere Endpunkte waren Anzahl, Ansprechrate und Schmerzhaftigkeit der oralen Aphthen, die Zeit bis zur vollständigen Remission oder bis zu einem Rezidiv sowie Endpunkte zur Messung der Krankheitsaktivität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit.

Die placebokontrollierte Studie RELIEF liefert keine Daten, die einen Vergleich von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung verschiedener Systemtherapeutika. Zudem wird die direktvergleichende Studiendauer mit 12 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens als zu kurz angesehen. Da das Behçet-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, bei der die oralen Aphthen wiederkehrend auftreten, und Apremilast im Rahmen einer Dauertherapie eingesetzt werden soll, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens für erforderlich gehalten.

### Indirekter Vergleich

Da in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers die Studie RELIEF zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist, prüft der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo. Der pharmazeutische Unternehmer schließt dafür die placebokontrollierte Zulassungsstudie RELIEF für die Intervention und zwei placebokontrollierte Studien mit den Wirkstoffen Etanercept bzw. Thalidomid für die Vergleichstherapie ein.

### *Studien zur Vergleichstherapie*

#### *Melikoglu 2005 (Etanercept vs. Placebo)*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, parallele RCT, die eine Behandlung des Behçet-Syndroms mit Etanercept (25 mg, 2-mal pro Woche als subkutane Injektion) gegenüber einer Placebo-Behandlung vergleicht. Mit einer nur 4-wöchigen kontrollierten Studiendauer ist diese Studie jedoch deutlich zu kurz, um für die Nutzenbewertung in einem chronischen Anwendungsgebiet berücksichtigt werden zu können.

#### *Hamuryudan 1998 (Thalidomid vs. Placebo)*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, parallele RCT, die eine Behandlung Behçet-Syndrom-assoziiertes genitaler und oraler Aphthen mit Thalidomid (300 mg/Tag oral oder 100 mg/Tag oral) gegenüber einer Behandlung mit Placebo vergleicht. Eingeschlossen wurden erwachsene männliche Patienten im Alter von 18 bis 35 Jahren mit diagnostiziertem Behçet-Syndrom und mindestens 2 Episoden von oralen oder genitalen Aphthen innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn. Das Vorhandensein von oralen Aphthen zu Studienbeginn oder der Bedarf für eine systemische Therapie der Aphthen war kein Einschlusskriterium der Studie. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die an einer moderaten bis schweren Manifestation des Behçet-Syndroms am Auge litten oder schon einmal eine immunsupprimierende Therapie erhalten hatten.

Die Studie umfasste eine 24-wöchige kontrollierte Doppelblind-Phase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen definiert als vollständige Freiheit von oralen oder genitalen Aphthen. Sekundäre Endpunkte waren die Änderungen der Anzahl von mukokutanösen Läsionen und das Ausbleiben einer Uveitis oder Absinken der Sehschärfe.

Es wurden 95 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 28 Jahre alt, litten seit durchschnittlich knapp 3 Jahren am Behçet-Syndrom und hatten im Mittel ca. 2 orale Aphthen zu Studienbeginn.

### *Eignung der Studien RELIEF und Hamuryudan 1998 für einen indirekten Vergleich*

Gemäß Fachinformation soll Apremilast bei Patienten eingesetzt werden, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für die Patienten der Studie Hamuryudan 1998 liegen jedoch keine Angaben zu den Vorbehandlungen vor und es ist unklar, ob für diese Patienten eine systemische Therapie angezeigt war und ob sie somit der vorliegenden Fragestellung entsprechen.

Darüber hinaus besteht hinsichtlich der Baseline-Charakteristika keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den beiden Studien. In die Studie RELIEF waren sowohl Männer (38,5 %) als auch Frauen (61,5 %) eingeschlossen. Demgegenüber wurden in die Studie Hamuryudan 1998 nur Männer eingeschlossen. Ein Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien zeigt zudem ein um gut 10 Jahre jüngeres Durchschnittsalter in der Studie Hamuryudan 1998 (28 Jahre) im Vergleich zur Studie RELIEF (40 Jahre). Die Studien unterscheiden sich auch in Bezug auf die Krankheitsdauer (ca. 7 Jahre in der Studie RELIEF vs. ca. 3 Jahre in der Studie Hamuryudan 1998). Die Patienten in der Studie RELIEF wiesen zu Studienbeginn eine höhere Krankheitslast auf als die Patienten in der Studie Hamuryudan 1998: Die Patienten in der Studie RELIEF zeigten zu Studienbeginn ca. 4 orale Aphthen und ca. 3 genitale Aphthen. In der Studie Hamuryudan 1998 waren es ca. 2 orale Aphthen und ca. 1 genitale Aphthe. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen der Endpunkte zum Ansprechen der Therapie nicht möglich.

Aus den genannten Gründen sind die Studien RELIEF und Hamuryudan 1998 übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudie RELIEF vor, in der Apremilast über einen Zeitraum von 12 Wochen gegenüber einer Behandlung mit Placebo verglichen wird. Die Ergebnisse erlauben somit keinen Vergleich der zu untersuchenden Intervention gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem wird bei einer chronischen Erkrankung wie dem Behçet-Syndrom grundsätzlich eine Studiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet. Die aktiv kontrollierte Studiendauer ist daher mit 12 Wochen für die Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.

Darüber hinaus prüft der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo. Dazu identifiziert er neben der placebokontrollierten Studie RELIEF für die Intervention zwei weitere placebokontrollierte Studien mit den Wirkstoffen Etanercept bzw. Thalidomid für die Vergleichstherapie. Die Studie Melikoglu 2005 mit dem Wirkstoff Etanercept ist aufgrund ihrer nur 4-wöchigen kontrollierten Studiendauer nicht für einen indirekten Vergleich geeignet. Die Studie Hamuryudan 1998 mit dem Wirkstoff Thalidomid weist hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Patientencharakteristika zu Studienbeginn keine ausreichende Ähnlichkeit mit der Patientenpopulation der Apremilast-Studie auf, sodass auch diese Studie nicht für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Somit kommt auch ein indirekter Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht in Betracht.

In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Apremilast. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Zulassungsstudie RELIEF vor, in der Apremilast über einen Zeitraum von 12 Wochen gegenüber einer Behandlung mit Placebo verglichen wird. Da die Ergebnisse keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben und zudem bei einer chronischen Erkrankung wie dem Behçet-Syndrom eine Studiendauer von 12 Wochen als nicht ausreichend angesehen wird, kann die Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Darüber hinaus wird die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo in Betracht gezogen. Die identifizierten Studien sind jedoch entweder aufgrund einer sehr kurzen Studiendauer von 4 Wochen oder aufgrund heterogener Ein- und Ausschlusskriterien sowie unterschiedlicher Patientencharakteristika zu Studienbeginn nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.

In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

#### **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Diese basiert sowohl auf Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. als auch auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Trotz bestehender Unsicherheiten erscheint die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Größenordnung der Zielpopulation insgesamt plausibel.

#### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Otezla® (Wirkstoff: Apremilast) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/otezla-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/otezla-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apremilast soll nur durch in der Therapie von Patienten mit dem Behçet-Syndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>2</sup>

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach Maßgabe des Arztes				
- Azathioprin <sup>a</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<sup>a</sup> Es werden nur für den Wirkstoff Azathioprin Kosten dargestellt. Neben Azathioprin stellen auch die Arzneimittel Ciclosporin, Colchicin, Interferon-alpha und Thalidomid sowie TNF-alpha-Inhibitoren geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apremilast	30 mg	60 mg	2 x 30 mg	365	730 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes					
- Azathioprin <sup>a</sup>	< 1 mg/kg - 3 mg/kg KG	25 mg - 231 mg	1 x 25 mg - 2 x 100 mg + 1 x 25 mg	365	365 x 25 mg - 730 x 100 mg + 365 x 25 mg
<sup>a</sup> Es werden nur für den Wirkstoff Azathioprin Kosten dargestellt. Neben Azathioprin stellen auch die Arzneimittel Ciclosporin, Colchicin, Interferon-alpha und Thalidomid sowie TNF-alpha-Inhibitoren geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apremilast	168 FTA	3.193,22 €	1,77 €	0,00 €	3.191,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes					
- Azathioprin 25 mg <sup>3</sup>	100 FTA	28,76 €	1,77 €	1,46 €	25,53 €
- Azathioprin 100 mg <sup>3</sup>	100 FTA	56,28 €	1,77 €	3,69 €	50,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

---

<sup>3</sup> Festbetrag

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 5. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Apremilast beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. Mai 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Apremilast beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. September 2020 14. Oktober 2020 21. Oktober 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL Anlage XII

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken