

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apremilast

Vom 6. August 2015

#### 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.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Apremilast ist der 15. Februar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO fristgerecht das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2015 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 vorgetragenen 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

#### a) Psoriasis-Arthritis

Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

#### b) Plaque-Psoriasis

Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### a) Psoriasis-Arthritis

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

- TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

#### b) Plaque-Psoriasis

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 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 dagegen sprechen.

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.
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 a) Psoriasis-Arthritis

zu 1. und 2.

Als zugelassene Arzneimittel für das oben genannte Anwendungsgebiet kommen prinzipiell folgende Wirkstoffe in Frage: Etanercept oder Infliximab oder Adalimumab oder Golimumab oder Ustekinumab oder Certolizumab Pegol. Nicht - medikamentöse Maßnahmen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.

Zu 3.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien (siehe EULAR 2012<sup>2</sup>) ist kein klinischer Vorteil für einen spezifischen Wirkstoff aus der Klasse der biologischen DMARD abzuleiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde. Da für die erst kürzlich in dieser Indikation zugelassenen Wirkstoffe Ustekinumab und Certolizumab Pegol noch nicht hinreichende Erfahrungen aus der klinischen Praxis vorliegen, werden diese Wirkstoffe derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der therapeutische Stellenwert dieser in der Versorgung noch neuen Behandlungsoptionen ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Folglich werden für Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit nicht-biologischen DMARD ansprechen, die verbleibenden zugelassenen Wirkstoffe Etanercept oder Infliximab

---

<sup>2</sup> Gossec et al. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):4-12

oder Adalimumab oder Golimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Wirkstoffe Golimumab und Infliximab ist explizit auch die Kombination mit MTX als Behandlungsoption in der Fachinformation aufgeführt. Für Patienten, für die eine Behandlung mit MTX in Frage kommt, ist ebenso eine Kombinationstherapie zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

#### Zu b) Plaque-Psoriasis

zu 1. und 2.

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis kommen grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester (Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat) Methotrexat sowie die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Ustekinumab und Secukinumab unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus zur Anwendung. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet phototherapeutische sowie photochemotherapeutische Verfahren wie z.B. NB-UV-B- Bestrahlungen, die Balneophototherapie (Photosoletherapie oder Bade-PUVA) sowie die PUVA-Therapie in Betracht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind andere systemische Therapien, wie Ciclosporin, Methotrexat allein, Acitretin, Fumarsäureester oder Psoralen in Kombination mit UVA Licht (PUVA) kontraindiziert bzw. oder es wurde auf diese Therapien nicht angesprochen, so dass diese Behandlungsoptionen nicht für das Anwendungsgebiet von Apremilast in Frage kommen.

zu 3.

Im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis liegt ein Beschluss des G-BA zur Balneophototherapie vom 13. März 2008 vor.

zu 4.

Der allgemeine 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.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz, unabhängig von der vorliegenden Dosierung, für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika<sup>3</sup>. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-Inhibitor Secukinumab steht erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung und die Nutzenbewertung zu diesem Wirkstoff ist zum Zeitpunkt der Bewertung von Apremilast noch nicht abgeschlossen, daher wird Secukinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz umfasst demzufolge die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab sowie Ustekinumab.

---

<sup>3</sup> Nast et al. Therapie der Psoriasis vulgaris, S3-Leitlinie. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2011; (AWMF Leitlinien-Register Nr.013-01).<http://www.awmf.org/uploads/txszleitlinien/013-001IS3PsoriasisvulgarisTherapie01.pdf>, Zugriff am 18.03.2015

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

Zu a) Psoriasis-Arthritis (PsA)

Der Zusatznutzen von Apremilast wird wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab, ggf. in Kombination mit MTX) ist nicht belegt.

Begründung:

Um Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Apremilast zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, führte der pharmazeutische Unternehmer eine bibliographische Literaturrecherche als auch eine Recherche in Studienregistern durch. Dabei wurden ausschließlich placebokontrollierte Studien gefunden. Es liegen folglich keine direkt vergleichenden Studien von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab, ggf. in Kombination mit MTX) vor. Der pharmazeutische Unternehmer unternimmt jedoch auch keine Anstrengungen Studien zu identifizieren, mit denen gegebenenfalls ein indirekter Vergleich von Apremilast gegenüber einer der Vergleichstherapien möglich gewesen wäre. Somit lässt sich der Stellenwert von Apremilast im Verhältnis zu anderen Therapieoptionen zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis nicht beurteilen.

In Ermangelung eines direkten Vergleiches stellt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier zur Nutzenbewertung die (gepoolten) Ergebnisse der placebokontrollierten Studien PSA-002, PSA-003, PSA-004 dar. Da diese Placebo-Vergleiche jedoch keinen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen, sind aus den dargestellten Analysen keine Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar.

Folglich ist der Zusatznutzen von Apremilast zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis nicht belegt.

Für die Indikation Psoriasis-Arthritis wurden die placebokontrollierten Studien PSA-002 (PALACE 1), PSA-003 (PALACE 2), PSA-004 (PALACE 3) im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Europäischen Zulassungsbehörde bewertet. Die Studien PSA-002, PSA-003 und PSA 004 schlossen vorbehandelte erwachsene Patienten mit aktiver PsA ( $\geq 3$  geschwollene Gelenke und  $\geq 3$  druckschmerzempfindliche Gelenke) ein. An die 24-wöchige placebokontrollierte Phase schloss sich eine aktive Behandlungsphase mit Apremilast für alle Patienten für mindestens 28 Wochen und eine offene Langzeit – Beobachtungsphase mit einer angestrebten Dauer von 4 Jahren an. Für die Zulassung lagen die Daten nach 24 Wochen und 52 Wochen vor.

Apremilast wurde in diesen Studien sowohl als Monotherapie (34,8 %) als auch in Kombination mit stabilen Dosen niedermolekularer DMARDs (65,2 %, darunter Methotrexat, Sulfasalazin und Leflunomid allein oder in Kombination) angewendet.

Es wurde seitens der EMA im öffentlichen Bewertungsbericht angemerkt, dass ein Placebo-Vergleich zwar den EMA – Empfehlungen in dieser Indikation entspräche, jedoch ein Vergleich gegenüber einer aktiven Kontrolle für die Bewertung von Apremilast in der

Zusammenschau mit anderen Therapieoptionen in dieser Indikation hilfreich gewesen wäre. Die vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich im Rahmen der Zulassung eingebrachten historischen Vergleiche gegenüber klassischen DMARDs wurden im EPAR nicht weiter kommentiert, da die geforderten Endpunkte, die einen Vergleich der Wirksamkeit von Apremilast gegenüber diesen Therapieoptionen erlaubt hätten, nicht verfügbar waren.

Zudem wurde im EPAR ausgeführt, dass die Ergebnisse des Studienprogramms nicht hinreichend für die ursprünglich angestrebte Zusatzformulierung „[...] Otezla verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.“<sup>4</sup> waren. Für den diese Aussage stützenden Endpunkt HAQ-DI (Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustandes) sei die minimal clinical important difference (MCID) für die Indikation Psoriasis-Arthritis nicht ausreichend etabliert und die Unterschiede zur Placebo-Gruppe waren nur gering ausgeprägt.

### Zu b) Plaque-Psoriasis

Der Zusatznutzen von Apremilast wird wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Ustekinumab oder Infliximab) ist nicht belegt.

Begründung:

Um Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, führte der pharmazeutische Unternehmer eine bibliographische Literaturrecherche als auch eine Recherche in Studienregistern durch. Dabei wurden ausschließlich placebokontrollierte Studien sowie eine drei-armige Studie gegenüber Etanercept und Placebo gefunden. Es liegen folglich keine direkt vergleichenden Studien von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Ustekinumab oder Infliximab) vor. Der pharmazeutische Unternehmer unternimmt jedoch auch keine Anstrengungen Studien zu identifizieren, mit denen gegebenenfalls ein indirekter Vergleich von Apremilast gegenüber einer der Vergleichstherapien möglich gewesen wäre. Somit lässt sich der Stellenwert von Apremilast im Verhältnis zu anderen Therapieoptionen zur Behandlung der Plaque-Psoriasis nicht beurteilen.

In Ermangelung eines direkten Vergleiches stellt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier zur Nutzenbewertung die (gepoolten) Ergebnisse der Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 dar, jeweils die Studienarme mit Placebo bzw. Apremilast. Jedoch ist Placebo nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb aus den dargestellten Analysen keine Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar sind.

Folglich ist der Zusatznutzen von Apremilast nicht belegt.

Für die Indikation Plaque-Psoriasis wurden die beiden doppelblinden, placebokontrollierten Studien (PSOR-008/ESTEEM 1 und PSOR-009/ ESTEEM 2) vergleichbaren Studiendesigns im Rahmen der Zulassungsverfahren von der EMA bewertet. In diese Studien wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die entweder therapienaiv gegenüber allen systemischen Therapien inklusive Phototherapie waren oder mit anderen Therapien vorbehandelt waren bzw. auf diese Therapien versagt hatten. In

---

<sup>4</sup> „Otezla has been shown to improve physical function“, siehe EPAR zu Otezla® S. 140, 143

beiden Studien wurden nach 16-wöchiger Behandlung mit Apremilast oder Placebo (placebokontrollierte Phase) alle Patienten von Woche 16 bis 32 mit Apremilast behandelt (Erhaltungsphase). Die Re-Randomisierung für die Therapie-Absetzphase (Woche 32 bis 52) erfolgte jedoch in beiden Studien unterschiedlich: so wurden in der ESTEEM 1 -Studie diejenigen Patienten, die ursprünglich auf Apremilast randomisiert worden waren und eine mindestens 75%ige Reduktion ihres PASI-Scores (PASI-75) in Woche 32 erreichten entweder auf Placebo oder auf Apremilast re-randomisiert, während in der ESTEEM 2 - Studie die Patienten nur mindestens eine 50%ige Reduktion ihres PASI-Scores (PASI-50) erreichen sollten. Die Studie PSOR – 010 lag für die Zulassung noch nicht vor.

Das Fehlen eines aktiven Komparators wurde seitens der EMA insofern kritisiert, dass eine Beurteilung von Apremilast innerhalb der Therapiekaskade im Zusammenhang mit anderen verfügbaren Behandlungsoptionen in der Plaque – Psoriasis nicht möglich gewesen ist.<sup>5</sup> Zudem führt die EMA zur Wirksamkeit von Apremilast Folgendes aus: “The efficacy demonstrated in the treatment plaque psoriasis is modest but considering the favourable safety and tolerability profile and along with the benefit of an oral route of administration, could result in better patient compliance with treatment.”<sup>6</sup> Aufgrund der gering ausgeprägten Wirksamkeitseffekte von Apremilast im Placebovergleich, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob andere aktive systemische Therapien möglicherweise höhere Wirksamkeitseffekte als Apremilast haben. Zwischenergebnisse aus der PSOR-010 Studie, in der auch ein Vergleich gegenüber Etanercept durchgeführt wurde, sind im Rahmen des Risk – Management-Plans im 2. Quartal 2015 bei der EMA einzureichen. Der finale Studienbericht dieser Studie wird für das 3. Quartal 2016 erwartet.

Weiterhin wird seitens der EMA die Erforderlichkeit von Langzeitdaten (aus den Studien PSOR-008 und PSOR-009) gesehen, um besser beurteilen zu können, weshalb bei einem bemerkenswerten Anteil der Patienten die zu Beginn der Behandlung mit Apremilast beobachtete Verbesserung im PASI 75 oder PASI 50 nach Woche 32 wieder zurückgeht.<sup>7</sup>

Aufgrund des Fehlens eines aktiven Komparators hat sich die Zulassungsbehörde gegen eine Zulassung von Apremilast in der Erstlinie entschieden, weshalb die ursprünglich angestrebte Formulierung des Anwendungsgebietes „für Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt“<sup>8</sup> nicht übernommen wurde.

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

### Zu a) Psoriasis-Arthritis

Bei den Angaben zu den Patientenzahlen werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der untere Wert der Spanne aufgrund einer möglichen Unterdiagnose der Psoriasis-Arthritis eine Unterschätzung der Patientenzahlen darstellt. Hingegen stellt der obere Wert gegebenenfalls eine Überschätzung dar. Aufgrund der Ermittlung des oberen Wertes anhand einer Fragebogenerhebung in spezialisierten Einrichtungen, muss von einer Fokussierung auf besonders schwere Krankheitsverläufe in diesen Einrichtungen ausgegangen werden, was zu der genannten Verzerrung führen könnten.

---

<sup>5</sup> Siehe EPAR zu Otezla® S. 146 - 188

<sup>6</sup> Siehe EPAR zu Otezla® S. 188

<sup>7</sup> Siehe EPAR zu Otezla® S. 146

<sup>8</sup> Siehe EPAR zu Otezla® S. 142

## b) Plaque-Psoriasis

Bei den Angaben zu den Patientenzahlen werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

### 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: 27. Mai 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003746/WC500182627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apremilast sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Ist bei einem Patienten nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar, sollte die Behandlung mit Apremilast überdacht werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosis von Apremilast sowohl für die Indikation Psoriasis-Arthritis als auch zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 30 mg. Das initiale Titrationsschema, welches für die erste Behandlungswoche erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei den vorliegenden Indikationen um chronische Erkrankungen mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration erforderlich ist.

In der Indikation Psoriasis-Arthritis ist Apremilast auch in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) zugelassen. Beispielhaft werden in der Kostendarstellung die Kosten für Methotrexat abgebildet.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat in der Indikation Psoriasis-Arthritis umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 30 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht einen Spanne von 7,5 – 30 mg/ Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation. Eine explizite Zulassung für die Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis besteht nur für die Wirkstoffe Golimumab und Infliximab. Eine Kombinationstherapie mit MTX wird deshalb bei der Darstellung der Kosten nur für diese Wirkstoffe berücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt sowohl für die Indikation Psoriasis-Arthritis als auch für die Indikation Plaque-Psoriasis 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab in der Indikation Plaque-Psoriasis erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt,

da es sich bei der zu betrachtenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Induktionsdosis in der Regel keine erneute Dosisanpassung erforderlich ist.

Die empfohlene Dosis von Etanercept in der Indikation Psoriasis-Arthritis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Die empfohlene Dosis von Golimumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX in der Indikation Psoriasis-Arthritis beträgt einmal im Monat 50 mg.

Die empfohlene Dosis von Infliximab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX in der Indikation Psoriasis-Arthritis 5 mg/kg) wird sowohl zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis als auch zur Behandlung der Plaque-Psoriasis als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht.

Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei den zu betrachtenden Indikationen um chronische Erkrankungen mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Induktionsphase in der Regel keine erneute Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich keine indikationsspezifischen Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle vier Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

#### Kosten der Arzneimittel:

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht- Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauches die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt und daraufhin die Arzneimittelkosten auf Basis Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs 1 SGB V, erhoben.

### Kosten für zusätzlich-notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach – und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Apremilast nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>9</sup>.

Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

### **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.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 3. Januar 2014 eingegangen am 6. Januar 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Dezember 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier

---

<sup>9</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion  
AWMF-Register-Nr.: 021/011“  
[http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf) (letzter Zugriff 27.07.2015)

wurde am 16. Februar 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Apremilast ist der 15. Februar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Februar 2015 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. Mai 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2015 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 28. Juli 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. August 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juni 2015 21. Juli 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. August 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken