

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla[®])

Celgene GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast.....	8

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CYP	Cytochrom P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
ScPGA	Scalp Physician's Global Assessment
SF-36-PCS	36-item Short Form Health Survey / Physical Component Summary (körperliche Summenskala)
SF-36-MCS	36-item Short Form Health Survey / Mental Component Summary (mentale Summenskala)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene GmbH
Anschrift:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Stéphanie Briswalter, Dr. Tanja Eisenblätter
Position:	Lead Benefit Assessment, Market Access Manager
Adresse:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland
Telefon:	+49 (0) 89 4 51 51 9 - 234, +49 (0) 89 4 51 51 9 - 233
Fax:	+49 (0) 89 4 51 51 9 - 019
E-Mail:	sbriswalter@celgene.com, teisenblaetter@celgene.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene Europe Limited
Anschrift:	1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Apremilast
Handelsname:	Otezla[®]
ATC-Code:	L04AA32

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Apremilast, Handelsname Otezla[®], ist ein niedermolekularer, oral verabreichter Hemmstoff des intrazellulären Enzyms Phosphodiesterase (PDE) 4, welches den sekundären Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) abbaut. Dieser Botenstoff spielt eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Immunreaktion, die in den beiden Anwendungsgebieten von Apremilast (den chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis) fehlreguliert ist.

Die selektive Hemmung der PDE4 durch Apremilast führt zu einer Erhöhung des cAMP-Spiegels, wodurch die Produktion entzündungsfördernder Zytokine gehemmt und die Produktion entzündungshemmender Zytokine gefördert wird (Abbildung 1-1). Dabei zeigt Apremilast einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem bei gleichzeitig geringem Einfluss auf die adaptive Immunantwort.

Anders als bisher verfügbare Therapeutika reguliert Apremilast intrazellulär über eine kompetitive, reversible Hemmung der PDE4 die Entzündungsreaktion, ohne das Immunsystem komplett zu inhibieren. Dadurch besteht, anders als unter bisheriger immunsuppressiver Therapie, kein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen. Ein Wirkverlust durch die Bildung neutralisierender Antikörper (wie bei Biologika beobachtet) ist bei Apremilast als niedermolekulare Substanz nicht zu erwarten. Durch Apremilast werden somit Entzündungsreaktionen der Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis reduziert, wobei gleichzeitig die Fähigkeit des Immunsystems erhalten bleibt, auf Erreger zu reagieren.

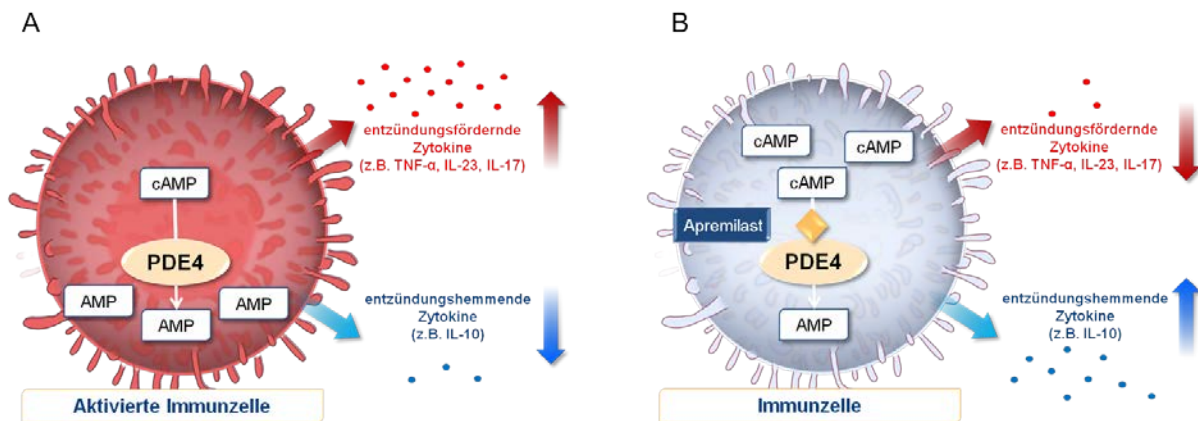


Abbildung 1-1: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast

AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat; IL: Interleukin; PDE: Phosphodiesterase, TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Apremilast (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.	15.01.2015	A
Apremilast (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).	15.01.2015	B
<i>a: Angabe „A“ bis „Z“.</i>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab
B	Psoriasis-Arthritis	Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab (ggf. in Kombination mit Methotrexat)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A: Plaque-Psoriasis

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis fand unter der Vorgangsnummer 2014-B-006 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Im Rahmen dieser Beratungsanforderung 2014-B-006 hat der G-BA die zVT für die „Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt“, wie folgt bestimmt:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

Dieser Festlegung zur zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Anwendungsgebiet B: Psoriasis-Arthritis

Zur Festlegung der zVT für das Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis (PsA) fand unter der Vorgangsnummer 2014-B-005 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA statt. Im Rahmen dieser Beratungsanforderung 2014-B-005 hat der G-BA die zVT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die „Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf vorherige Basistherapie angesprochen haben“ oder die gegenüber dieser Unverträglichkeiten aufweisen, wie folgt bestimmt:

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

Dieser Festlegung zur zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 1.4 wäre aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien nur auf rechnerischem Wege als indirekter Vergleich ermittelbar gewesen. Dies ist, laut IQWiG-Methoden, in der praktischen Anwendung limitiert und bzgl. der Methodik noch nicht hinreichend entwickelt. In den Modulen 4A und 4B wird deshalb der medizinische Nutzen gegenüber Placebo dargestellt.

Anwendungsgebiet A: Plaque-Psoriasis

Die Bewertung des medizinischen Nutzens für Apremilast gegenüber Placebo im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis basiert auf der Meta-Analyse der Patientenpopulationen gemäß Zulassung aus den drei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 nach 16-wöchiger Behandlungsdauer im Vergleich zu Placebo, sowie zusätzlichen Sicherheitsdaten bis Woche 52.

In der Nutzendimension Mortalität wurde in den Studien kein Endpunkt erhoben, da es sich bei der Plaque-Psoriasis um keine akut tödliche, sondern eine zumeist chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung handelt. In allen drei Studien trat in der betrachteten Population kein Todesfall auf.

In der Nutzendimension Morbidität wurden als patientenrelevante Endpunkte der Hautbefall, gemessen als PASI-(Psoriasis Area and Severity Index) 75- bzw. PASI-50-Ansprechen, der Juckreiz, ermittelt anhand der Pruritus-VAS (Visual Analog Scale), sowie der Kopfhaut- und Nagelbefall, gemessen als Scalp Physician's Global Assessment (ScPGA) bzw. NAPSI-(Nail Psoriasis Severity Index) 50-Ansprechen, herangezogen.

In allen der genannten Morbiditäts-Endpunkte zeigte Apremilast gegenüber Placebo an Woche 16 eine signifikante Verbesserung; hier zusammengefasst die Ergebnisse der gepoolten Analyse:

- PASI-75-Ansprechrates: 31,7% vs. 6,2%
- PASI-50-Ansprechrates: 55,6% vs. 21,8%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ansprechrate Pruritus (10 mm-Abnahme auf der 100 mm VAS): 69,6% vs. 43,9%
- Verbesserung des Kopfhautbefalls auf „0“ (symptomfrei) oder „1“ (nahezu symptomfrei) im ScPGA bei Patienten mit einem Ausgangswert von mindestens 3 (moderater Befall): um 43,9% vs. 20,5%
- NAPSI-50-Ansprechrate: 32,7% vs. 14,9%

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Zielgrößen Dermatology Life Quality Index (DLQI) sowie des 36-item Short Form Health Survey/ Physical Component Summary (SF-36-PCS; SF-36 Körperliche Summenskala) bzw. Mental Component Summary (SF-36-MCS; SF-36 Mentale Summenskala) dokumentiert.

In diesen Fragebögen zeigte Apremilast gegenüber Placebo an Woche 16 eine signifikante Verbesserung; hier zusammengefasst die Ergebnisse der gepoolten Analyse:

- DLQI-Ansprechrate: 69,6% vs. 36,0%
- Ansprechrate SF-36-PCS: 39,8% vs. 29,6%
- Ansprechrate SF-36-MCS: 46,3% vs. 36,6%

Bei der Evaluierung der Sicherheit zu Woche 16 zeigte sich unter Apremilast, wie bei einem Vergleich gegenüber Placebo zu erwarten, eine erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (69,4% vs. 60,5%; $p=0,03$). Die UE waren zumeist von milder bis moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf. Als einzelnes UE war nur die Rate für Diarrhoe (17,2% vs. 7,4%; $p=0,008$) signifikant unterschiedlich. In allen anderen erhobenen UE oder Komorbiditäten, die für diese Indikation von Interesse sind (Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse, maligne Erkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie), zeigten sich keine Hinweise für eine statistisch signifikante Erhöhung gegenüber Placebo. Das insgesamt gute Sicherheitsprofil wurde auch durch die geringe Abbruchrate aufgrund von UE bestätigt (4,7% vs. 4,3%; $p=0,95$), die sich auch nach 52 Wochen nur geringfügig erhöhte (7,3%).

Alle erfassten UE-Raten stiegen im Zeitraum bis Woche 52 nur geringfügig an, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifachte. Dies zeigt, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Insgesamt waren die UE-Raten von Apremilast im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis mit dem Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis vergleichbar, was zusätzlich das gute Sicherheitsprofil von Apremilast unterstreicht.

Es gab keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den untersuchten Subgruppen.

Anwendungsgebiet B: Psoriasis-Arthritis

Die Bewertung des medizinischen Nutzens für Apremilast im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis basiert auf der Meta-Analyse der drei randomisierten kontrollierten Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 nach 16-wöchiger Behandlungsdauer im Vergleich zu Placebo, sowie zusätzlichen Wirksamkeits- (*observed cases*) und Sicherheitsdaten bis Woche 52. Die Patientenpopulation dieser Studien entspricht der Zulassung.

In der Nutzendimension Mortalität wurde in den Studien kein Endpunkt erhoben, da es sich bei der Psoriasis-Arthritis um keine akut tödliche, sondern eine zumeist chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung handelt. In allen drei Studien trat in der betrachteten Population kein Todesfall auf.

In der Nutzendimension Morbidität wurden als patientenrelevante Endpunkte die Zielgrößen Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke, Schmerzen-Visual Analog Scale (VAS), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) sowie Psoriasis Area and Severity Index (PASI) herangezogen.

In allen Endpunkten zeigte Apremilast gegenüber Placebo an Woche 16 eine signifikante Verbesserung; hier zusammengefasst die Ergebnisse der gepoolten Analyse:

- Ansprechrate (PsARC): 49,1% vs. 30,0%
- Anzahl geschwollener Gelenke: Mittlere Verbesserung zum Ausgangswert: 35,6% vs. 12,0%
- Zahl druckschmerzempfindlicher Gelenke: Mittlere Verbesserung zum Ausgangswert: 26,1% vs. 0,03%
- Reduktion der Schmerzen um mindestens 10 mm (anhand der 100 mm-VAS): 50,5% vs. 38,7%
- Anteil der Patienten mit Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 Punkte: 36,4% vs. 26,0%
- Anteil Patienten mit PASI-75 bzw. PASI-50: 22,1% vs. 5,2% bzw. 43,0% vs. 18,6%

Auch die Ergebnisse zu Woche 52 zeigen, dass die Patienten hinsichtlich Morbidität weiter von Apremilast profitieren (PsARC: 75,7% Ansprechen / Verbesserung der geschwollenen bzw. druckschmerzempfindlichen Gelenke: 63,2% bzw. 49,8% / Schmerzen-VAS: 57,9% / HAQ-DI \geq 0,3: 47,9% / PASI-75 bzw. PASI-50: 38,3% bzw. 58,0%).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Zielgrößen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) sowie dem 36-item Short Form Health Survey (SF-36) dokumentiert.

Zu Woche 16 zeigte Apremilast gegenüber Placebo in allen Endpunkten einen eindeutigen Vorteil, zumeist statistisch signifikant (dargestellt die Ergebnisse der gepoolten Analyse):

- Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3,56 Punkte: 45,7% vs. 35,9%
- Verbesserung des SF-36-PCS (körperliche Summenskala) um mindestens 2,5 Punkte: 56,5% vs. 44,6%
- Verbesserung des SF-36-MCS (mentale Summenskala) um mindestens 2,5 Punkte: 37,4% vs. 31,7% (starker Trend, aber nicht signifikant, $p=0,06$)

Auch bei der Lebensqualität zeigt sich in den Ergebnissen zu Woche 52 eine Fortsetzung der beschriebenen Trends für in der Studie verbliebene Apremilast-Patienten (FACIT-F: 49,5% / SF-36-PCS: 67,9% / SF-36-MCS: 39,9%).

Bei der Evaluierung der Sicherheit zu Woche 16 zeigte sich unter Apremilast, wie bei einem Vergleich gegenüber Placebo zu erwarten, eine erhöhte Gesamtrate der UE (55,7% vs. 44,2%; $p=0,0004$). Die UE waren zumeist von milder bis moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf. Die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigte unter Apremilast keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo (2,2% vs. 3,6%; $p=0,23$), ebenso wie die Abbrüche der Studienmedikation wegen UE (6,4% vs. 4,0%; $p=0,21$); die Abbruchrate stieg bis Woche 52 kaum noch an (7,8%).

Signifikante Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo ergaben sich zu Woche 16 nur für wenige spezifische UE: Diarrhoe (16,5% vs. 2,8%; $p<0,00001$), Nausea (14,9% vs. 4,6%; $p=0,0009$), Erbrechen (4,0% vs. 0,8%; $p=0,005$) und Kopfschmerzen (10,3% vs. 4,0%; $p=0,0003$). Keine Unterschiede gab es für alle anderen UE, wie Fatigue, Depressionen, Spannungskopfschmerzen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Ebenso wenig gab es Hinweise auf eine Erhöhung der für PsA typischen Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Alle erfassten UE Raten stiegen bis Woche 52 nur geringfügig an, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifachte. Dies zeigt, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Insgesamt waren die UE-Raten von Apremilast im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis mit dem Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis vergleichbar, was zusätzlich das gute Sicherheitsprofil von Apremilast unterstreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es gab keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den untersuchten Subgruppen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis	nein ¹
B	Psoriasis-Arthritis	nein ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
¹ Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ließ sich auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ableiten.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: Plaque-Psoriasis

Apremilast bewirkte in den klinischen Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, durch eine signifikante Abschwächung schwerwiegender Symptome eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit und weist damit einhergehend einen bedeutsamen medizinischen Nutzen, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, auf. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ließ sich auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Plaque-Psoriasis ist keine akut tödliche, sondern eine zumeist chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung. Die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und der begleitenden Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität sind deshalb die wichtigsten patientenrelevanten Therapieziele.

Die durch die Behandlung mit Apremilast erreichte signifikante Verbesserung des Hautbefalls, gemessen als PASI-75- und PASI-50-Ansprechen gegenüber Placebo, und auch die signifikante Reduktion des Juckreizes bedeuten eine Linderung des Hautbeschwerdebildes, das in der Psoriasis als schwerwiegendes Symptom zu werten ist. Unterstützt wird dieser Befund durch die signifikanten Verbesserungen der Läsionen an Kopfhaut und Nägeln, die eine besondere physische und psychische Belastung darstellen.

Unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie schwere Symptomatik und aufgrund der Größe des beobachteten Effektes liegt für Apremilast hinsichtlich der o. g. Morbiditätsparameter ein bedeutsamer medizinischer Nutzen in der Nutzendimension Morbidität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Die Plaque-Psoriasis hat einen deutlich negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life = HRQoL). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Ergänzung zu rein objektiven klinischen Bewertungen stellt deshalb eine weitere wichtige und patientenrelevante Zielgröße zur Messung des Therapieerfolgs bei Plaque-Psoriasis-Patienten dar.

Durch die Behandlung mit Apremilast konnten die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen. Diese Verbesserung wurde durch die Anwendung verschiedener Patienten-Fragebögen unabhängig voneinander bestätigt. Während der DLQI speziell auf die Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen ausgerichtet ist, ist der SF-36 (Körperliche und Mentale Summenskala) ein generisches Instrument, das die Lebensqualitätsbeeinträchtigung unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung erfasst.

Aufgrund der spürbaren Linderung der Symptome, die sich in signifikanten Verbesserungen in den angewendeten Instrumenten widerspiegelt, liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Im zugelassenen Anwendungsgebiet zeigte Apremilast ein gutes Sicherheitsprofil im Untersuchungszeitraum; lediglich Diarrhoe trat im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen unter Apremilast häufiger auf. Die Ereignisse waren mild bis moderat in der Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf. Für Therapien im Anwendungsgebiet bekannte unerwünschte Ereignisse, wie Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen, waren im beobachteten Zeitraum nicht signifikant häufiger unter Apremilast

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Vergleich zu Placebo. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung Psoriasis-assoziiertes Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Die gute Verträglichkeit wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass nur 4,7% der Apremilast-Patienten in den ersten Behandlungswochen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen gegenüber Placebo-Patienten mit 4,3%, was nicht signifikant unterschiedlich ist. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Apremilast hätte erwartet werden können. Nach 52 Wochen erhöhte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines UE nur leicht auf 7,3%. Auch für alle anderen erfassten UE-Raten konnte gezeigt werden, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Apremilast erreichte eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verbesserung des Hautbildes, insbesondere auch an schwer zugänglichen bzw. sehr exponierten Körperstellen wie der Kopfhaut und den Nägeln, und der damit einhergehenden Symptome, wie z.B. Juckreiz, deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt.

Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse der drei Phase-III-Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen von Apremilast.

Anwendungsgebiet B: Psoriasis-Arthritis

Apremilast bewirkte in den klinischen Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 bei erwachsenen Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, durch eine signifikante Abschwächung schwerwiegender Symptome eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit und weist damit einhergehend einen bedeutsamen medizinischen Nutzen, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, auf. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ließ sich auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ableiten.

Die Psoriasis-Arthritis ist keine akut tödliche, sondern eine zumeist chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung. Typische Symptome der Psoriasis-Arthritis sind Entzündungen und starke Schmerzen in verschiedenen Gelenken, die mit einer schwerwiegenden körperlichen Beeinträchtigung einhergehen. Apremilast bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung der Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke, wodurch sich die Motorik und Mobilität der Patienten verbesserte, was es ihnen ermöglichte, ihren Alltag wieder eigenständiger bewältigen und bestimmen zu können. Dies zeigte sich auch in der signifikanten Verbesserung des Endpunktes PsARC, in dem zusätzlich zur Ansprechr

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Gelenke auch die durch den Arzt und den Patienten ermittelte Krankheitsaktivität erfasst wird. Eine relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus der Patienten durch Apremilast bestätigte zudem die Auswertung des HAQ-DI. Über diesen Fragebogen wurde die Selbständigkeit der Patienten in Alltagssituationen ermittelt und so eine signifikante Verbesserung in wichtigen Tätigkeiten wie der Körperpflege, dem Anziehen, Aufstehen, Essen, Greifen und allgemeinen täglichen Aktivitäten gezeigt. Auch an Woche 52 zeigte sich in allen drei in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Die signifikante Verbesserung der Schmerzbelastung der Patienten durch Apremilast konnte zusätzlich noch über die Verringerung auf der Schmerzen-VAS bestätigt werden. Apremilast bewirkte darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der Hautsymptomatik, gemessen über die PASI-75- und PASI-50-Ansprechraten, die für PsA-Patienten neben ihren Gelenkbeschwerden eine zusätzliche physische und vor allem mentale Belastung darstellt.

Unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie schwere Symptomatik und aufgrund der Größe des beobachteten Effektes liegt für Apremilast hinsichtlich der o. g. Morbiditätsparameter ein bedeutsamer medizinischer Nutzen in der Nutzendimension Morbidität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Diese signifikanten Verbesserungen schwerwiegender Symptome wirkten sich über die erleichterte Alltagsbewältigung und die Verringerung von Schmerzen direkt positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Dies wurde mit Hilfe des SF-36 Fragebogens ermittelt und ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo bestätigt. Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der Psoriasis-Arthritis leiden auch häufig unter starker Müdigkeit, was zusätzlich die Lebensqualität negativ beeinflusst. Hier bewirkt Apremilast eine signifikante Verbesserung der mit der PsA assoziierten Müdigkeit, was durch den Fragebogen FACIT-F gezeigt werden konnte. Auch nach Woche 52 profitierten die Patienten in ihrer Lebensqualität von einer dauerhaften Apremilast-Gabe.

Aufgrund der spürbaren Linderung der Symptome, die sich in signifikanten Verbesserungen in den angewendeten Instrumenten widerspiegelt, liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Apremilast zeigte im zugelassenen Anwendungsgebiet ein gutes Sicherheitsprofil im Untersuchungszeitraum der eingeschlossenen Studien; lediglich die UE Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerz traten im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen unter Apremilast häufiger auf. Diese UE traten primär in den ersten Behandlungswochen auf und waren mild bis moderat in ihrer Ausprägung. UE wie Fatigue, Depressionen, Spannungskopfschmerzen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen wurden im erfassten Zeitraum nicht signifikant häufiger unter Apremilast beobachtet als unter Placebo. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung bei PsA-typischen Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gute Verträglichkeit wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass nur 6,4% der Patienten im Interventionsarm in den ersten Behandlungswochen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen (Placebo-Arm: 4,0%; $p = 0,21$). Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Apremilast hätte erwartet werden können. Auch bis zu 52 Wochen erhöhte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines UE nur leicht auf 7,8%. Für alle anderen erfassten UE-Raten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Apremilast erreicht somit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verringerung der Gelenkbeschwerden und der damit einhergehenden Schmerzen deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkt sich Apremilast deutlich positiv sichtbar auf das mit der Psoriasis-Arthritis assoziierte psoriatische Hautbild aus.

Demgemäß belegen die Ergebnisse der drei Zulassungsstudien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und des guten Sicherheitsprofils in der Meta-Analyse einen bedeutsamen medizinischen Nutzen von Apremilast.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: Plaque-Psoriasis

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische Erkrankung, bei der die Patienten unter juckenden und schuppigen Haut-Effloreszenzen und oft zusätzlich unter schmerzhaften Nagelveränderungen leiden. Dies bringt funktionelle Einschränkungen und psychische Belastungen mit sich, kann durch offen sichtbare Läsionen zu sozialer Ausgrenzung der Betroffenen führen und verursacht erhebliche Einbußen an Lebensqualität.

Im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis kommen gemäß Zulassung jene erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis für eine Behandlung mit Apremilast (Otezla[®]) infrage, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet B: Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine chronische Erkrankung mit beträchtlichen körperlichen Einschränkungen durch geschwollene und druckschmerzempfindliche Gelenke. Die Lebensqualität der Patienten ist durch Schmerzen, funktionelle Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens sowie oft zusätzlich krankheitsbedingter Müdigkeit deutlich vermindert und wird bei gleichzeitigem Vorliegen psoriatischer Hautläsionen noch stärker beeinträchtigt.

Im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis kommen gemäß Zulassung jene erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis für eine Behandlung mit Apremilast (Otezla[®]) (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs)) infrage, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf in beiden Anwendungsgebieten

Sowohl bei der Plaque-Psoriasis als auch der Psoriasis-Arthritis besteht eine Unterversorgung der Patienten - ein großer Teil der Patienten wird bislang nicht oder nur unzureichend behandelt. In der Psoriasis-Arthritis kann dies teilweise durch eine vorherrschende Unterdiagnose der Patienten erklärt werden, wobei auch bei gestellter Diagnose oftmals keine adäquate Behandlung erfolgt. Die bisher zur Verfügung stehenden konventionellen und biologischen systemischen Therapieoptionen in beiden Anwendungsgebieten von Apremilast weisen diverse Limitationen auf, die eine Langzeitbehandlung dieser chronischen Erkrankungen erschweren. Je nach Medikament zählen dazu die Gefahr von Organschäden (z. B. Hepatotoxizität bei Methotrexat) sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Kontraindikationen. Unter Biologika-Therapie besteht ein erhöhtes Risiko von opportunistischen Infektionen, Tuberkuloseaktivierungen und Bildung neutralisierender Antikörper; zudem haben Patienten Vorbehalte gegenüber der invasiven Applikationsform. Hohe Therapieabbruchraten aus Gründen der Sicherheit, Verträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit und eine in Patientenumfragen ausgedrückte geringe Zufriedenheit mit bisher verfügbaren Therapien verdeutlichen entsprechend den Bedarf an neuen, auch für die Langzeittherapie geeigneten Therapieoptionen mit guter Wirksamkeit, die von den Patienten angenommen werden.

Im Anwendungsgebiet A (Plaque-Psoriasis) besteht darüber hinaus ein Bedarf an nicht-invasiven Therapien, die auch an schwierig zu behandelnden Körperregionen wie der Kopfhaut oder den Nägeln wirksam und bei gutem Sicherheitsprofil langfristig gut verträglich sind.

Im Anwendungsgebiet B (Psoriasis-Arthritis) besteht darüber hinaus ein Bedarf an nicht-invasiven Therapien, die gleichermaßen bei Gelenk- und Hautsymptomen der Psoriasis-Arthritis wirksam sind, Schmerzen lindern, den körperlichen Funktionsstatus verbessern und bei gutem Sicherheitsprofil langfristig gut verträglich sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Apremilast

Unter Apremilast-Therapie sind kein initialer Tuberkulose-Test sowie keine regelmäßigen Laborkontrollen nötig, es besteht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen und es ist (anders als bei Biologika-Therapie) weder ein Wirksamkeitsverlust durch Bildung neutralisierender Antikörper noch das Auftreten von Infusions- / Injektionsreaktionen zu erwarten, da es sich um einen oral einzunehmenden niedermolekularen Inhibitor handelt. Außer der Unverträglichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe oder dem Vorliegen einer Schwangerschaft bestehen keine Kontraindikationen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die Anwendung. Die gute Verträglichkeit zeigte sich auch in einer niedrigen Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Im Anwendungsgebiet A (Plaque-Psoriasis) stellt Apremilast durch seinen neuartigen, selektiv immunmodulierenden Wirkmechanismus eine auch in schwer therapierbaren Körperregionen effektive, nicht invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit dar.

Im Anwendungsgebiet B (Psoriasis-Arthritis) bietet Apremilast den Patienten eine bei Gelenk- und Hautsymptomen gleichzeitig effektive, nicht-invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis	32.408 - 97.113
B	Psoriasis-Arthritis	18.449 - 43.398

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Plaque-Psoriasis	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen gegenüber der zVT kann nicht belegt werden	32.408 - 97.113
B	Psoriasis-Arthritis	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen gegenüber der zVT kann nicht belegt werden	18.449 - 43.398

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs (krankheitsmodifizierende Antirheumatika); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Plaque-Psoriasis	Apremilast: 16.804,21	
		Zusatzleistungen: 92,02	
		Gesamt: 16.896,23	547.573.021,84 - 1.640.843.583,99
B	Psoriasis-Arthritis	<u>Apremilast als Monotherapie:</u> Apremilast: 16.804,21	
		Zusatzleistungen: 140,81	
		Gesamt: 16.945,02	312.618.673,98 - 735.379.977,96
	Psoriasis-Arthritis	<u>Apremilast als Kombinationstherapie:</u> Apremilast: 16.804,21	
		Methotrexat: 161,84	
		Zusatzleistungen: 771,40	
		Gesamt: 17.737,45	327.238.215,05 - 769.769.855,10

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
860.191.695,82 - 2.376.223.561,95 ^a
<p>^a Die Summe der Jahrestherapiekosten über beide Anwendungsgebiete ergibt sich aus den jeweiligen Summen der unteren bzw. oberen Werte für die Jahrestherapiekosten der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis:</p> <p>Plaque-Psoriasis (Apremilast): 547.573.021,84 bis 1.640.843.583,99 Euro. Psoriasis-Arthritis (Apremilast als Monotherapie): 312.618.673,98 bis 735.379.977,96 Euro. Summe beider Indikationen: (547.573.021,84+312.618.673,98) bis (1.640.843.583,99+735.379.977,96) Euro.</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Die beiden Krankheitsbilder der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis sind medizinisch eng miteinander verbunden. Aufgrund überlappender Diagnosestellung kann sich möglicherweise eine teilweise - jedoch nicht quantifizierbare - Überschneidung der beiden dargestellten Patientengruppen und damit auch der Kosten ergeben, so dass diese nicht als völlig überschneidungsfrei und damit additiv betrachtet werden können.</p> <p>In beiden Anwendungsgebieten von Apremilast sind bereits einige Biologika für die Therapie zugelassen und etabliert, so dass mehrere Therapieoptionen für die Versorgung beider Zielpopulationen zur Verfügung stehen. Es ist daher zu erwarten, dass dementsprechend in der Versorgungsrealität nur ein Anteil der Patienten für die Behandlung mit Apremilast in Frage kommt und damit nicht die Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten für die GKV anfallen wird.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Plaque-Psoriasis	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	Apremilast: 16.804,21 Zusatzleistungen: 92,02 Gesamt: 16.896,23	547.573.021,84 - 1.640.843.583,99
B	Psoriasis-Arthritis	Apremilast als Monotherapie Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Allein oder in Kombination mit DMARD)	Apremilast: 16.804,21 Zusatzleistungen: 140,81 Gesamt: 16.945,02	312.618.673,98 - 735.379.977,96
	Psoriasis-Arthritis	Apremilast als Kombinationstherapie mit Methotrexat <u>Apremilast:</u> Siehe Apremilast als Monotherapie <u>Methotrexat:</u> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Apremilast: 16.804,21 Methotrexat: 161,84 Zusatzleistungen: 771,40 Gesamt: 17.737,45	327.238.215,05 - 769.769.855,10
<i>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</i> GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
860.191.695,82 - 2.376.223.561,95 ^a
<p>^a Die Summe der Jahrestherapiekosten über beide Anwendungsgebiete ergibt sich aus den jeweiligen Summen der unteren bzw. oberen Werte für die Jahrestherapiekosten der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis:</p> <p>Plaque-Psoriasis (Apremilast): 547.573.021,84 bis 1.640.843.583,99 Euro. Psoriasis-Arthritis (Apremilast als Monotherapie): 312.618.673,98 bis 735.379.977,96 Euro. Summe beider Indikationen: (547.573.021,84+312.618.673,98) bis (1.640.843.583,99+735.379.977,96) Euro.</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Die beiden Krankheitsbilder der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis sind medizinisch eng miteinander verbunden. Aufgrund überlappender Diagnosestellung kann sich möglicherweise eine teilweise - jedoch nicht quantifizierbare - Überschneidung der beiden dargestellten Patientengruppen und damit auch der Kosten ergeben, so dass diese nicht als völlig überschneidungsfrei und damit additiv betrachtet werden können.</p> <p>In beiden Anwendungsgebieten von Apremilast sind bereits einige Biologika für die Therapie zugelassen und etabliert, so dass mehrere Therapieoptionen für die Versorgung beider Zielpopulationen zur Verfügung stehen. Es ist daher zu erwarten, dass dementsprechend in der Versorgungsrealität nur ein Anteil der Patienten für die Behandlung mit Apremilast in Frage kommt und damit nicht die Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten für die GKV anfallen wird.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Plaque-Psoriasis	Adalimumab (Humira [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Adalimumab: 23.190,27 Zusatzleistungen: 219,81 Gesamt: 23.410,08	758.673.872,64 - 2.273.423.099,04
	Plaque-Psoriasis	Infliximab (Remicade [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vom Plaque-Typ, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	Infliximab: 34.861,60 Zusatzleistungen: 632,29 Gesamt: 35.493,89	1.150.285.987,12 - 3.446.918.139,57
	Plaque-Psoriasis	Ustekinumab (Stelara [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) und PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Ustekinumab: 23.680,70 Zusatzleistungen: 130,31 Gesamt: 23.811,01	771.667.212,08 - 2.312.358.614,13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Psoriasis-Arthritis	Adalimumab (Humira [®]) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt.	Adalimumab: 21.216,63 Zusatzleistungen: 414,97 Gesamt: 21.631,60	399.081.388,40 - 938.768.176,80
	Psoriasis-Arthritis	Etanercept (Enbrel [®]) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.	Etanercept: 21.216,63 Zusatzleistungen 414,97 Gesamt: 21.631,60	399.081.388,40 - 938.768.176,80
	Psoriasis-Arthritis	Infliximab (Remicade [®]) als Kombinationstherapie mit Methotrexat (MTX Hexal [®])	<u>Infliximab:</u> Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. <u>Methotrexat:</u> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Infliximab: 34.861,60 Methotrexat: 161,84 Zusatzleistungen: 1.183,88 Gesamt: 36.207,32	667.988.846,68 - 1.571.325.273,36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	Psoriasis-Arthritis	Golimumab (Simponi [®]) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver und fortschreitender Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.	Golimumab: 20.029,12 Zusatzleistungen: 414,97 Gesamt: 20.444,09	377.173.016,41 - 887.232.617,82
	Psoriasis-Arthritis	Golimumab (Simponi [®]) als Kombinationstherapie mit Methotrexat (MTX Hexal [®])	<u>Golimumab:</u> Siehe Golimumab als Monotherapie <u>Methotrexat:</u> Schwere Formen der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	Golimumab: 20.029,12 Methotrexat: 161,84 Zusatzleistungen: 771,40 Gesamt: 20.962,36	386.734.579,64 - 909.724.499,28
<p><i>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</i> GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sind identisch für die beiden Anwendungsgebiete.

Die Behandlung mit Apremilast (Otezla[®]) sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden.

Dosierung und Anwendung

- 30 mg zweimal täglich oral nach erfolgter initialer Titration (Titrationsschema siehe Fach- und Gebrauchsinformation)
- Orale Einnahme der Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten; vergessene Dosen sobald wie möglich nachholen, außer es ist beinahe Zeit für die nächste Dosis
- Überdenken der Behandlung, wenn bei einem Patienten nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar ist

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Apremilast oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- Reduktion der Dosis auf 30 mg einmal täglich bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion
- Keine Anwendung bei Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption
- Regelmäßige Kontrolle des Körpergewichts bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten
- Geringeres klinisches Ansprechen möglich bei gleichzeitiger Anwendung von Apremilast mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Induktoren
- Anwendung zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol, mit Methotrexat oder mit oralen Kontrazeptiva möglich
- Keine Anwendung von Apremilast während der Schwangerschaft und Stillzeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

Weitere ausführliche Informationen sind dem Modul 3, Abschnitt 3.4, sowie der vollständigen, aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Apremilast (Otezla®) zu entnehmen.