



IQWiG-Berichte – Nr. 956

**Apremilast  
(Behçet-Syndrom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-44  
Version: 1.0  
Stand: 13.08.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Apremilast (Behçet-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.05.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-44

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Peter Berlit, Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V., Berlin

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anke Penno
- Charlotte Hecker
- Katharina Hirsch
- Marco Knellingen
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Carolin Weigel

**Schlagwörter:** Apremilast, Behçet-Syndrom, Nutzenbewertung

**Keywords:** Apremilast, Behcet Syndrome, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>10</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>14</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	15
3.2.2 Verbrauch .....	15
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile .....	17
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>19</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>19</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>20</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>24</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apremilast.....	3
Tabelle 3: Apremilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apremilast.....	5
Tabelle 5: Apremilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 6: Apremilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	19
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	19
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	20

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKOPOM	Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin
CAGR	Compound annual Growth Rate (jährliche Wachstumsrate)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumor Nekrose Faktor
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.05.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.05.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apremilast

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumor Nekrose Faktor	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

#### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU prüft die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs, zieht diesen aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da die von ihm identifizierten Studien nicht ausreichend ähnlich sind. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

Der pU legt in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Apremilast.

Tabelle 3: Apremilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumor Nekrose Faktor		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt. Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apremilast

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumor Nekrose Faktor	

Der pU benennt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apremilast (Stand zum 30.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Apremilast (letzte Suche am 20.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Apremilast (letzte Suche am 20.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Apremilast (letzte Suche am 30.03.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.04.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 30.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Apremilast (letzte Suche am 15.05.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine RCTs identifiziert, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, prüft der pU die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo. Der pU schließt dafür zunächst die placebokontrollierte Zulassungsstudie RELIEF [2] für die Intervention und 2 placebokontrollierte Studien mit den Wirkstoffen Etanercept [3] bzw. Thalidomid [4] für die Vergleichstherapie ein. Der pU berechnet keinen indirekten Vergleich, da er aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie sich unterscheidender Patientencharakteristika zu Studienbeginn nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der untersuchten Patientenpopulationen mit der Patientenpopulation der RELIEF-Studie ausgeht. Die Einschätzung des pU ist sachgerecht und wird nachfolgend erläutert.

### **Vom pU vorgelegte Daten**

#### ***Studie RELIEF zu Apremilast***

Der pU legt für die zu bewertende Intervention die doppelblinde, parallele RCT RELIEF [2] vor. Die Studie wurde in weltweit 53 Studienzentren von 2014 bis 2018 durchgeführt und vergleicht eine Behandlung oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, mit Apremilast (30 mg, oral, 2-mal täglich) gegenüber einer Placebo-Behandlung. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Behçet-Syndrom eingeschlossen, bei denen in den 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens 3-mal orale Aphthen auftraten. Zu Studienbeginn mussten bei den Patientinnen und Patienten mindestens 2 orale Aphthen vorliegen, für die eine alleinige topische Behandlung vom Arzt als nicht ausreichend erachtet wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem schon mindestens 1-mal eine nicht biologische Therapie gegen das Behçet-Syndrom erhalten haben.

Die aktiv kontrollierte Studiendauer betrug 12 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Fläche unter der Kurve für die Anzahl oraler Aphthen während der 12-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase. Weitere Endpunkte waren Anzahl, Ansprechraten und Schmerzhaftigkeit der oralen Aphthen, die Zeit bis zur vollständigen Remission oder bis zu einem Rezidiv sowie Endpunkte zur Messung der Krankheitsaktivität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit.

In die Studie wurden insgesamt 207 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 40 Jahre alt und litten seit durchschnittlich knapp 7 Jahren am Behçet-Syndrom. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn jeweils 4 orale Aphthen.

### ***Studien Melikoglu 2005 und Hamuryudan 1998 zur Vergleichstherapie***

#### ***Melikoglu 2005***

Bei der Studie von Melikoglu 2005 [3] handelt es sich um eine doppelblinde, parallele RCT, die eine Behandlung des Behçet-Syndroms mit Etanercept (25 mg, 2-mal pro Woche als subkutane Injektion) gegenüber einer Placebo-Behandlung vergleicht. Aufgrund einer nur 4-wöchigen kontrollierten Studiendauer ist diese Studie allerdings deutlich zu kurz um für die Nutzenbewertung in einem chronischen Anwendungsgebiet berücksichtigt zu werden und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

#### ***Hamuryudan 1998***

Bei der Studie von Hamuryudan 1998 [4] handelt es sich auch um eine doppelblinde, parallele RCT. In dieser Studie wurde die Behandlung Behçet-Syndrom-assoziiierter genitaler und oraler Aphthen mit Thalidomid (300 mg/Tag oral oder 100 mg/Tag oral) gegenüber einer Behandlung mit Placebo verglichen. Eingeschlossen wurden erwachsene männliche Patienten im Alter von 18 bis 35 Jahren mit diagnostiziertem Behçet-Syndrom und mindestens 2 Episoden von oralen oder genitalen Aphthen innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn. Das Vorhandensein von oralen Aphthen zu Studienbeginn oder der Bedarf für eine systemische Therapie der Aphthen war kein Einschlusskriterium der Studie. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die an einer moderaten bis schweren Manifestation des Behçet-Syndroms am Auge litten oder schon einmal eine immunsupprimierende Therapie erhalten hatten.

Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen kontrollierten Doppelblind-Phase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase nach Absetzen der Studienmedikation. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen definiert als vollständige Freiheit von oralen oder genitalen Aphthen. Sekundäre Endpunkte waren die Änderungen der Anzahl von mukokutanösen Läsionen und das Ausbleiben einer Uveitis oder Absinken der Sehschärfe.

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

#### ***Studiendauer zu kurz***

Bei einer chronischen Erkrankung wie dem Behçet-Syndrom wird grundsätzlich eine Studiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet. Die aktiv kontrollierte Studiendauer der RELIEF-Studie für Apremilast ist daher mit 12 Wochen nicht ausreichend um den Nutzen der neuen Intervention zu bewerten. Damit liegt auf der Interventionsseite keine relevante Studie für einen indirekten Vergleich vor.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.

### ***Eignung der Studie Hamuryudan 1998 für Fragestellung unklar***

In Einklang mit der Fachinformation von Apremilast [5] kam für die Patientinnen und Patienten der Studie RELIEF eine systemische Therapie infrage. Für die Patienten der Studie Hamuryudan 1998 liegen keine Angaben zu Vorbehandlungen vor und es ist – wie auch vom pU beschrieben – unklar, ob für diese Patienten eine systemische Therapie angezeigt war und ob sie somit der vorliegenden Fragestellung entsprechen.

### ***Studien für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich***

Unabhängig von den beschriebenen Einschränkungen bezogen auf die Fragestellung besteht auch – wie vom pU beschrieben – keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studien RELIEF und Hamuryudan 1998.

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

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

### ***Vergleich gegenüber Placebo zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet***

Der pU beschreibt, dass sich die Studie RELIEF als bestmögliche Evidenz im Anwendungsgebiet zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eigne und stützt seine Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf die Ergebnisse dieser Studie zum Vergleich von Apremilast gegenüber Placebo. Das Vorgehen des pU, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der placebokontrollierten RELIEF-Studie abzuleiten, ist nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der RELIEF-Studie allein erlauben nur einen Vergleich der zu bewertenden Intervention gegenüber einer Behandlung mit Placebo, nicht aber mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem ist die kontrollierte Studiendauer – wie oben beschrieben – zu kurz um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Apremilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumor Nekrose Faktor		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [5]. Demnach ist Apremilast angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird laut Niederschrift des Beratungsgesprächs vorausgesetzt, dass nur Patientinnen und Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU sieht im Anwendungsgebiet einen ungedeckten therapeutischen Bedarf, da nur begrenzt medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, vorliegen. Da laut pU die Evidenz der Wirkstoffe limitiert ist, ergibt sich seiner Ansicht nach ein hoher Bedarf an neuen im Rahmen von klinischen Studien überprüften Therapieoptionen zur Behandlung des Behçet-Syndroms.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als Spanne auf Basis von 2 retrospektiven Datenanalysen. Zum einen nutzt der pU Ergebnisse einer vom Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e. V. [6] bereitgestellten Sonderanalyse. Dieser liegen Daten von 35 medizinischen Institutionen in Deutschland zugrunde. Zum anderen zieht der pU eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) heran, die in Kooperation mit dem Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) ausgewertet wurde [7].

***Ansatz 1: Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2019 auf Basis der Sonderanalyse des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e. V.***

Der pU grenzt die Patientenzahl bei diesem Vorgehen über mehrere Schritte ein:

*Schritt 1) Erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit dem Behçet-Syndrom*

Der pU entnimmt dem Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e. V. eine Anzahl von 881 Patientinnen und Patienten mit dem Behçet-Syndrom für das Jahr 2019 [6]. Unter Hinzunahme der zum Stichtag 31.12.2019 vorausgerechneten Bevölkerungszahl (83 203 000) des Statistischen Bundesamtes (Variante 2, G2-L2-W2) [8] ermittelt der pU eine Prävalenzrate von 1,06 pro 100 000 Einwohner für das Jahr 2019.

Der pU gibt an, dass alle im Rahmen des Registers identifizierten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung  $\geq 18$  Jahre waren.

*Schritt 2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind*

Der pU entnimmt dem Register einen Anteil von 97,6 % Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen [6], was einer absoluten Patientenzahl von 860 entspricht. Analog zu dem Vorgehen aus Schritt 1, jedoch unter Zugrundelegung der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Zahl der erwachsenen Bevölkerung (69 571 000) [8], ermittelt der pU eine Prävalenzrate von 1,24 pro 100 000 erwachsene Einwohner für das Jahr 2019.

*Schritt 3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt*

Der pU geht davon aus, dass alle in Schritt 3 erfassten Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie infrage kommen. Dies begründet er u. a. damit, dass in Melderegistern vorwiegend schwerwiegendere Fälle aufgenommen werden.

***Ansatz 2: Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2016 bis 2018 auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2***

Der pU berechnet darüber hinaus auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 die für das Anwendungsgebiet spezifische Prävalenz der GKV-Zielpopulation und die Gesamtprävalenz für Deutschland der Jahre 2016 bis 2018 und schätzt anschließend unter Zugrundelegung dieser sowie der Ergebnisse aus Ansatz 1 die Gesamtprävalenz für Deutschland im Jahr 2020.

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse werden Daten von erwachsenen, im jeweiligen Beobachtungsjahr durchgängig versicherten Patientinnen und Patienten ausgewertet. Der pU weist für diese Versichertenstichprobe je eine Anzahl von 2 716 007 Personen im Jahr 2016, 2 725 827 Personen im Jahr 2017 und 2 747 092 Personen im Jahr 2018 aus. Für jedes Beobachtungsjahr adjustiert der pU anhand der Alters- und Geschlechtsverteilung und extrapoliert auf alle GKV-Versicherten in Deutschland. Die Hochrechnungen erfolgen dabei laut pU für erwachsene Männer und Frauen mittels direkter Standardisierung. Für diese Stichprobe schränkt der pU die oben ausgewiesene Anzahl an Patientinnen und Patienten nach seiner Aussage anhand von folgenden 2 Kriterien weiter ein:

- $\geq 2$  ambulante gesicherte Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres oder  $\geq 1$  stationäre Hauptdiagnose(n) für das Behçet-Syndrom gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-Code M35.2 „Behçet-Krankheit“) im jeweiligen Beobachtungsjahr; stationäre Nebendiagnosen werden wie ambulante Diagnosen betrachtet
- Behandlung mit einer systemischen Therapie nach Diagnose mit den Wirkstoffen Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison oder Prednisolon

Da laut pU kein differenzierter ICD-Code für die oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, verfügbar ist, nimmt er aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens an, dass alle identifizierten Patientinnen und Patienten an oralen Aphthen leiden. Auf Basis von 99 (2016), 101 (2017) bzw. 112 (2018) identifizierten Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die die oben genannten Kriterien erfüllen, bestimmt der pU hochgerechnet auf alle GKV-Patientinnen und Patienten in Deutschland eine Anzahl von 1900 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2016, 1908 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2017 sowie 2044 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018 [9].

Im Folgenden berechnet der pU auf Basis dieser ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen GKV-Zielpopulation für die 3 Betrachtungsjahre eine Gesamtprävalenz in der gesamten Bevölkerung Deutschlands unter Anwendung der jeweiligen GKV-Anteile [10-13]. Auf diesem Weg ermittelt er eine Gesamtprävalenz für Deutschland von 2196 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2016, 2187 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2017 sowie 2332 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018.

#### ***Schätzung der Zielpopulation für das Jahr 2020 auf Basis der beiden verwendeten Ansätze***

In diesem Schritt schätzt der pU zunächst die Gesamtprävalenz für Deutschland für das Jahr 2020 als Spanne. Für die Untergrenze zieht er die Prävalenzrate von 1,24 pro 100 000 erwachsenen Einwohnern auf Basis der Registerdaten aus Schritt 3 von Ansatz 1 heran. Er ermittelt unter Zugrundelegung der vorausberechneten Zahl der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands für das Jahr 2020 (69 655 000) [8] eine Anzahl von 864 Patientinnen und Patienten.

Für die Obergrenze zieht der pU die von ihm extrapolierten Prävalenzen für die GKV-Zielpopulation der Jahre 2016 und 2018 (1900 bzw. 2044 Patientinnen und Patienten) aus Ansatz 2 heran. Auf dieser Basis berechnet er zunächst eine jährliche Wachstumsrate (CAGR) von 0,0372. Der pU wendet daraufhin die CAGR auf die Gesamtprävalenz für Deutschland für das Jahr 2018 an (2332 Patientinnen und Patienten, siehe Ansatz 2) und ermittelt somit eine Gesamtprävalenz für Deutschland für das Jahr 2020 von 2509 Patientinnen und Patienten ( $2332 * 1,0372 * 1,0372 = 2509$ ).

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [8,14] ermittelt der pU eine Spanne von 759 bis 2203 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2020.

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 C des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt liegen die Angaben zum Umfang der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung, sind allerdings mit Unsicherheit behaftet. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt:

### ***Zu Ansatz 1***

Es bestehen Unsicherheiten aufgrund der vom pU getroffenen Annahmen. Insbesondere geht der pU davon aus, dass alle im Register erfassten Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie infrage kommen. Der pU begründet seine Annahme u. a. mit der Erfassungsstruktur des Registers. So werden seiner Aussage nach tendenziell schwerwiegendere Fälle gemeldet.

Der pU geht von einer Unterschätzung der aus den Registerdaten ermittelten Patientenzahlen der Schritte 1 und 2 aus. Dies geht seiner Aussage nach ebenfalls auf die Meldung tendenziell schwerer Fälle zurück sowie darauf, dass Meldungen an das Register auf freiwilliger Basis erfolgen, sodass nicht alle Fälle erfasst werden können. Da der pU für diese Annahmen keine Quellenbelege anführt, können diese Aussagen nicht auf Plausibilität geprüft werden.

### ***Zu Ansatz 2***

Die Auswahl der aus Sicht des pU indikationstypischen Arzneimittel als eines der Kriterien in der GKV-Routinedatenanalyse wird nicht erläutert und kann daher nicht abschließend nachvollzogen werden. Der pU berücksichtigt die Wirkstoffe Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison und Prednisolon. Die Leitlinien benennen jedoch weitere Wirkstoffe bzw. übergreifende Wirkstoffgruppen für eine systemische Therapie von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind. Die Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) [15] und die S2k-Leitlinie des Interdisziplinären Arbeitskreises Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM) [16] empfehlen neben Azathioprin auch Interferon-alpha und Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-alpha-Inhibitoren. Die Leitlinie der EULAR [15] benennt darüber hinaus Apremilast und Thalidomid. In der S2k-Leitlinie [16] findet sich neben Ciclosporin zudem der Wirkstoff Dapson. Prednison und Prednisolon sind den Leitlinien nicht zu entnehmen, jedoch gemäß Fachinformation für die systemische Therapie des Behçet-Syndroms zugelassen [17,18]. Es ist unklar, inwieweit sich die Auswahl der Wirkstoffe des pU auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auswirkt. Weiterhin sind Modul 3 C des Dossiers die Aufgreifkriterien für die berücksichtigten Wirkstoffe, z. B. hinsichtlich der Häufigkeit einer Verordnung, nicht zu entnehmen.

Der pU diskutiert die aus seiner Sicht limitierenden Faktoren der GKV-Routinedatenanalyse und benennt u. a. die geringe Anzahl an identifizierten Fällen sowie den in Relation zu den Fällen als sehr hoch erachteten Umrechnungsfaktor. Der pU geht deshalb von einer

Überschätzung der aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Patientenzahlen aus. Da er die Hochrechnungsfaktoren nicht näher erläutert bzw. quantifiziert, lässt sich die standardisierte Hochrechnung nicht vollständig reproduzieren.

In der Zusammenschau geht der pU von einer höheren Validität der Daten aus dem Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e. V. gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse aus. Der pU nimmt daher an, dass die tatsächliche Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation im Bereich der unteren Spanne liegt. Aufgrund der erläuterten Unsicherheiten beider Datenanalysen betreffend kann die Einschätzung des pU nicht abschließend bewertet werden.

Insgesamt liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU extrapoliert die Patientenzahlen bis zum Jahr 2025 auf Basis der Angaben des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e. V. (Untergrenze), der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 (Obergrenze) sowie unter Hinzunahme der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes. Er geht davon aus, dass der Umfang der Gesamtprävalenz für Deutschland von 860 bis 2419 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 auf eine Spanne von 864 bis 3015 Patientinnen und Patienten im Jahr 2025 steigen wird.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes benannt. Er weist darauf hin, dass eine Diskrepanz zwischen den im Anwendungsgebiet zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht. Gemäß Leitlinien können die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid zur systemischen Therapie von oralen Aphthen in Erwägung gezogen werden [15,16]. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Dapson, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid sind für die vorliegende Indikation jedoch nicht zugelassen.

Der pU führt in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien auf:

- Azathioprin
- Adalimumab
- Adalimumab in Kombination mit Methotrexat
- Ciclosporin
- Prednisolon
- Prednison

Die Angaben des pU zu Adalimumab, Adalimumab in Kombination mit Methotrexat sowie Ciclosporin werden nicht bewertet, da diese (Kombinations-)Therapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Die Wirkstoffe Azathioprin [19], Prednisolon [18] und Prednison [17] sind gemäß Fachinformation für die Behandlung des Morbus Behçet zugelassen. Diese werden als zweckmäßige Vergleichstherapien dargestellt und kommentiert, da davon ausgegangen wird, dass orale Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, in das Anwendungsgebiet des Morbus Behçet fallen.

Azathioprin ist für die Behandlung des Morbus Behçet in den 3 Darreichungsformen Filmtabletten, Tabletten und Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung verfügbar. Der pU macht ausschließlich Angaben zu Azathioprin Filmtabletten, und begründet dies u. a. damit, dass Azathioprin intravenös gemäß Fachinformation [19] nur dann angewendet werden sollte, wenn die orale Azathioprin-Behandlung nicht möglich ist. Unter der Begründung der Wirtschaftlichkeit stellt der pU Prednisolon und Prednison jeweils in der Darreichungsform der Tabletten dar.

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 C des Dossiers für die oben genannten Wirkstoffe in den angegebenen Darreichungsformen sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,17-19]. Der pU geht für alle dargestellten Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [5,17-19] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind rechnerisch nachvollziehbar und entsprechen größtenteils den Fachinformationen [5,17-19].

Der Verbrauch von Azathioprin richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [20] sowie eine tägliche Erhaltungsdosis von 1 mg/kg bis 3 mg/kg zugrunde. Gemäß Fachinformation beträgt diese Erhaltungsdosis „zwischen weniger als 1 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag“ [19]. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken von 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg setzt der pU den Verbrauch von Azathioprin mit einer Spanne von 100 mg bis 250 mg pro Behandlungstag an. Da gemäß Fachinformation die Untergrenze der Dosis auch weniger als 1 mg/kg [19] betragen kann, ist bei einem Durchschnittsgewicht das Abrunden des täglichen Verbrauchs von 77 mg auf 75 mg entsprechend der verfügbaren Wirkstärken ebenfalls möglich. Es ergibt sich entsprechend ein geringerer Verbrauch.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Apremilast und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020 wieder. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den für die unteren und oberen Grenzen der Jahrestherapiekosten relevanten Wirkstärken und den dafür wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen kommentiert.

Bei den Angaben der Kosten für Azathioprin der Wirkstärke 50 mg, Prednison der Wirkstärke 5 mg sowie für Prednisolon der Wirkstärken 5 mg und 10 mg berücksichtigt der pU weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt. Unter Berücksichtigung des Festbetrags und des Herstellerrabatts ergeben sich für Azathioprin und Prednisolon höhere, für Prednison niedrige Kosten, als vom pU zugrunde gelegt.

Weiterhin berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag von Azathioprin der Wirkstärke 100 mg. Unter Verwendung des Herstellerrabatts ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen setzt der pU gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand des 1. Quartals 2020 an. Es sei darauf hingewiesen, dass die aktuelle Version des EBM zum Stand des 2. Quartals 2020 für die augenärztlichen Grundpauschalen (EBM-Ziffern 06211 und 06212) geringfügig niedrigere Kosten ausweist.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [5,17-19]. Für Azathioprin setzt der pU Kosten für die Kontrolle des Blutbilds und die Bestimmung der Leberfunktion gemäß Fachinformation [19] in monatlichen Abständen an. Allerdings kann die Häufigkeit der Blutbildkontrollen laut Fachinformation auf maximal vierteljährlich reduziert werden [19].

Weiterhin ist der Fachinformation keine spezifische Angabe zur Häufigkeit der Leberfunktionstests zu entnehmen [19].

Für Apremilast stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben der Fachinformation [5] überein.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Apremilast Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 14 226,48 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Azathioprin ergeben sich entsprechend der Berücksichtigung des Herstellerrabatts und eines möglichen niedrigeren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) geringere Jahrestherapiekosten als Untergrenze. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Azathioprin sowie die Jahrestherapiekosten für Prednisolon sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts und Festbetrags, in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Prednison ist plausibel. Die Untergrenze für Prednison ist, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts und Festbetrags, in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [5,17-19]. Unter Zugrundelegung des EBM zum Stand des 2. Quartals 2020 ergeben sich geringfügig abweichende Kosten für Prednisolon und Prednison.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Apremilast, da aufgrund der heterogen ausgeprägten Manifestation des Behçet-Syndroms und der daran ausgerichteten Therapie keine belastbaren Berechnungen möglich seien. Der pU geht von einer regelhaft ambulanten Anwendung von Apremilast aus und listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [5] auf. Er diskutiert Aspekte zu Therapieabbrüchen infolge unerwünschter Ereignisse, wobei er aufgrund dessen keine wesentliche Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation annimmt.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten kann davon ausgegangen werden, dass die Angaben zum Umfang der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegen.



Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Apremilast sind plausibel. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insgesamt sind die Jahrestherapiekosten trotz der in Abschnitt 3.2.5 dargelegten Abweichungen überwiegend in der Größenordnung plausibel. Für Azathioprin ergeben sich jedoch unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts und eines möglichen niedrigeren Verbrauchs für die Untergrenze geringere Jahrestherapiekosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Apremilast ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Apremilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	eine Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumor Nekrose Faktor		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Apremilast	erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	759–2203	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten kann davon ausgegangen werden, dass die Angaben zum Umfang der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegen.
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Apremilast	erwachsene Patientinnen und Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	14 226,48 <sup>b</sup>	Die Jahrestherapiekosten für Apremilast sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind trotz der in Abschnitt 3.2.5 dargelegten Abweichungen überwiegend in der Größenordnung plausibel. Für Azathioprin ergeben sich jedoch unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts und eines möglichen niedrigeren Verbrauchs für die Untergrenze geringere Jahrestherapiekosten. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Bewertung der Angaben zu Adalimumab, Adalimumab in Kombination mit Methotrexat sowie Ciclosporin entfällt.
Therapie nach Maßgabe des Arztes:			
Azathioprin		276,29–583,55 <sup>c</sup>	
Adalimumab <sup>d</sup>		11 568,81	
Adalimumab + Methotrexat <sup>d</sup>		12 268,14– 12 287,51	
Ciclosporin <sup>d</sup>		4986,34	
Prednisolon		101,36–165,13 <sup>c</sup>	
Prednison	109,97–189,25 <sup>c</sup>		
a. Angaben des pU b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. d. Die Angaben des pU werden nicht bewertet, da diese (Kombinations-)Therapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### „Dosierung

*Die empfohlene Dosis von Apremilast beträgt 30 mg zweimal täglich, eingenommen im Abstand von etwa zwölf Stunden (morgens und abends), unabhängig von den Mahlzeiten. Ein initiales Titrationsschema ist wie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 dargestellt erforderlich. Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich.*

Tabelle 1-13: Dosistitrationsschema

Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Ab Tag 6	
Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, ist diese sobald wie möglich nachzuholen. Wenn es beinahe Zeit für die nächste Dosis ist, ist die vergessene Dosis auszulassen und die nächste Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen.

### **Art der Anwendung**

Apremilast ist zum Einnehmen. Die Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken und können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml pro Minute, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration wird in dieser Patientengruppe empfohlen, Apremilast nur mit dem angegebenen Schema für morgens zu titrieren und die Abenddosen auszulassen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Anwendung des starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Enzyminduktors Rifampicin kam es zu einer Abnahme der systemischen Apremilast-Exposition, die zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann. Deshalb wird die Anwendung starker CYP3A4-Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast nicht empfohlen. Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.

### **Schwangerschaft**

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Apremilast bei Schwangeren vor. Apremilast ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

### **Stillzeit**

Apremilast wurde in der Milch lactierender Mäuse nachgewiesen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden, daher soll Apremilast während der Stillzeit nicht angewendet werden.“

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. N Engl J Med 2019; 381(20): 1918-1928.
3. Melikoğlu M, Fresko I, Mat C, Özyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005; 32(1): 98-105.
4. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128(6): 443-450.
5. Amgen. Otezla Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Amgen Europe. Demografische / Epidemiologischen Daten [online]. URL: <https://www.behcet.de>.
7. Amgen Europe. Epidemiologie und Behandlungsverlauf von Morbus Behcet.
8. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Bevölkerungsvorausberechnungen BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-02>.
9. Amgen Europe. Berechnung der Epidemiologie für die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels: AWG C; Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.
10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag; Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=result&code=12411-0001&deep=true>.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2016.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf).

12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017\\_2.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf).
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf).
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2019 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).
15. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 808-818.
16. Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin, Deutsche Gesellschaft für Mund, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Deutsche Gesellschaft für Zahn, Mund- und Kieferheilkunde. Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphtoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion); Stand November 2016 [online]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-101.html>.
17. Merck Serono. Fachinformation Decortin Tabletten; Stand: September 2017 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Merck Serono. Fachinformation Decortin H Tabletten; Stand: September 2017 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Imurek; Stand: November 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4)

## **Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

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

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Berlit, Peter	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden



Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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