



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Apremilast

Vom 5. November 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	12
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang.....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	19
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>21</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	21
2. Bewertungsentscheidung .....	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2 Nutzenbewertung .....	21
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>22</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	29
5.1 Stellungnahme: Amgen GmbH .....	29
5.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	57
5.3 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	60
5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	67
5.5 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis.....	73
<b>D. Anlagen</b> .....	<b>78</b>

1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	78
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	95

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

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

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apremilast wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

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

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

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

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

### Indirekter Vergleich

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

### *Studien zur Vergleichstherapie*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Gesamtbewertung

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.4 Therapiekosten

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

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

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

### Behandlungsdauer:

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

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

Verbrauch:

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

Kosten:

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

### Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

### 3. Bürokratiekosten

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

---

<sup>3</sup> Festbetrag

#### 4.      **Verfahrensablauf**

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

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

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

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

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

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

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. September 2020 (BAnz AT 09.12.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apremilast gemäß dem Beschluss vom 17. August 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Apremilast**

Beschluss vom: 5. November 2020  
In Kraft getreten am: 5. November 2020  
BAnz AT 20.01.2021 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. April 2020):**

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

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

##### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

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

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

---

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-44) sofern nicht anders indiziert.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 750 – 2.200 Patienten

### 2. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### 3. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apremilast	13.867,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes - Azathioprin <sup>a</sup>	93,18 € - 464,17 €
<sup>a</sup> Es werden nur für den Wirkstoff Azathioprin Kosten dargestellt. Neben Azathioprin stellen auch die Arzneimittel Ciclosporin, Colchicin, Interferon-alpha und Thalidomid sowie TNF-alpha-Inhibitoren geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 20. Januar 2021  
BANz AT 20.01.2021 B3  
Seite 1 von 2

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
**Apremilast**  
(neues Anwendungsgebiet: Behçet-Syndrom)

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung vom 17. September 2020 (BANz AT 09.12.2020 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apremilast gemäß dem Beschluss vom 17. August 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Apremilast**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. April 2020):

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

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>\*</sup>

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

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

† : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
‡ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
†† : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
‡‡ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

<sup>\*</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-44) sofern nicht anders indiziert.



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

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

ca. 750 bis 2 200 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apremilast	13 867,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	
- Azathioprin <sup>a</sup>	93,18 € – 464,17 €

a Es werden nur für den Wirkstoff Azathioprin Kosten dargestellt. Neben Azathioprin stellen auch die Arzneimittel Ciclosporin, Colchicin, Interferon-alpha und Thalidomid sowie TNF-alpha-Inhibitoren geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Mai 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Apremilast eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Behçet) - Gemeinsamer Bun



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Behçet)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apremilast
- **Handelsname:** Otezla®
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Behçet (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.08.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verf

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-540)

#### **Modul 1**

(PDF 195.62 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 451.23 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 852.72 kB)

#### **Modul 4**

(PDF 2.31 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 590.60 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/550/>

17.08.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Behçet) - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) - Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Apremilast (Otezla®)

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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene 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

Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid.

Stand der Information: August 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).*

*Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

#### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.08.2020 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 310,35 kB)

#### Stellungnahmen



#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.09.2020
  - Mündliche Anhörung: 21.09.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155.50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.09.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Apremilast - 2020-05-15-D-540*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.09.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/550/>

17.08.2020 - Seite 3 von 4



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.09.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Apremilast

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	07.09.2020
Novartis Pharma GmbH	31.08.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	04.09.2020
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	07.09.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.09.2020
Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis, Präsident, Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.	07.09.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Kropff, Hr. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Römmler-Zehrer, Fr. PD Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dornstauder, Eugen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Veit, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Legeler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Krüger, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Kötter, Fr. Prof.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis, Präsident, Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.						
Zouboulis, Hr. Univ.-Prof. Dr. med	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Apremilast / Otezla®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Überblick Behçet-Syndrom</b></p> <p>Das Behçet-Syndrom ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung, die zu chronisch-rezidivierenden systemischen und lokalen Gefäßentzündungen führt. Charakteristisch sind entzündliche Prozesse, wie erhebliche neutrophile Infiltration, Endothelzellschwellung und fibrinoide Nekrosen. Betroffen sind Gefäße jeder Größe und Art, wie Arterien, Venen sowie Kapillaren. Dies resultiert typischerweise in einem variablen Krankheitsgeschehen, das durch schubartige Verläufe mit unterschiedlicher Symptomatik und Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Zu den allerhäufigsten Symptomen gehören schmerzhafte und rezidivierende orale Aphthen. Orale Aphthen sind bei etwa 90 % der Patienten die Erstmanifestation des Behçet-Syndroms. Im Krankheitsverlauf kommt es bei nahezu allen Patienten zur Entwicklung oraler Aphthen. Sie werden von starken Schmerzen begleitet und beeinträchtigen u. a. das Sprechen, Essen und Trinken. Die Lebensqualität der Patienten leidet in der Folge nachweislich. Eine Heilung des Behçet-Syndroms ist bisher nicht möglich. Die wichtigsten Ziele der Therapie sind somit eine langanhaltende und weitgehende Remission der oralen Aphthen und der damit verbundenen Schmerzen, die Verringerung der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität (Bulur et al. 2017, Hatemi et al. 2018, Sunderkötter et al. 2018, Hatemi et al. 2019a).</p>	
<p><b>Medikamentöse Behandlung von oralen Aphthen</b></p> <p>Die Behandlung von oralen Aphthen erfolgt in erster Linie durch topisch aufzutragende Substanzen. Sprechen Patienten nicht mehr ausreichend</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf eine topische Therapie an, ist zusätzlich die Anwendung von systemisch wirksamen Arzneimitteln nötig (Hatemi et al. 2018).</p> <p>International und auch auf europäischer Ebene gibt es <b>außer Apremilast kein weiteres Arzneimittel</b>, das zur Behandlung von Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt, zugelassen ist (Hatemi et al. 2018, Amgen 2020).</p> <p>Es besteht somit ein hoher Bedarf im Anwendungsgebiet für zielgerichtete Therapien.</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon sowie der Wirkstoff Azathioprin zugelassen. Azathioprin ist zugelassen bei Patienten mit Morbus Behçet, wenn Glucokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glucokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann.</p>
<p><b>Apremilast zur Behandlung von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind</b></p> <p>Apremilast ist das erste und einzige Arzneimittel, das zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen ist.</p> <p>Apremilast wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit oralen Aphthen, die unter Assoziation des Behçet-Syndroms auftraten, untersucht. Dabei bestätigten insbesondere die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien BCT-001 (Phase II) und RELIEF (Phase III) die positiven Effekte von Apremilast auf die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (Hatemi et al. 2015, Hatemi et al. 2019a).</p> <p>Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs wurde Apremilast bereits auf Basis der Ergebnisse der Phase II Studie BCT-001 vor Zulassung in die Therapieleitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) als Option zur Behandlung des Behçet Syndroms bei mucokutanen</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aphthen aufgenommen. Dadurch wurde bereits zum damaligen Zeitpunkt die Relevanz und Bedeutung der Daten zu Apremilast unterstrichen (Hatemi et al. 2018).</p> <p>Im klinischen Studienprogramm zeigte Apremilast für die Mehrheit der Patienten eine signifikante Reduktion und eine vollständige Remission der Anzahl an oralen Aphthen, die auch mit einer Verminderung der damit assoziierten Schmerzen einherging. Über die Behandlung von oralen Aphthen hinaus, zeigte Apremilast auch vorteilhafte Effekte auf die Behandlung weiterer Manifestationen der Erkrankung wie genitale Aphthen, Hautläsionen und Arthritis. Zudem verminderte die Anwendung von Apremilast die generelle Krankheitsaktivität des Behçet-Syndroms. Die erzielten Verbesserungen der Symptomatik spiegelten sich auch in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität wider, sowohl auf Basis krankheitsspezifischer als auch generischer Fragebögen. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit den bisherigen Erfahrungen innerhalb der bereits zugelassenen Indikationen Psoriasis und Psoriasis-Arthritis. Insgesamt konnten bereits für über 7.300 Probanden innerhalb klinischer Studien sowie für mehr als 450.000 Patienten, die nach Markteinführung indikationsübergreifend behandelt wurden, Erkenntnisse zur Therapiesicherheit unter Apremilast gesammelt werden. In der Studie RELIEF, die zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurde, wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert (Hatemi et al. 2015, Celgene 2019, Hatemi et al. 2019a).</p>	
<p><b>Herleitung des Zusatznutzen</b></p> <p>Der Zusatznutzen von Apremilast wird anhand der Studie RELIEF abgeleitet und begründet sich wie folgt:</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p><b>Vollständige Remission oraler Aphthen</b></p> <p>Tabelle 1 Vollständige Remission oraler Aphthen</p> <table border="1" data-bbox="163 507 1093 922"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 507 526 603">Endpunkte</th> <th data-bbox="535 507 1093 603">Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 609 1093 651"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 657 526 785">Vollständige Remission der oralen Aphthen</td> <td data-bbox="535 657 1093 785">Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 791 526 922">Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)</td> <td data-bbox="535 791 1093 922">Ergebnis: 2,14 vs. 8,14 HR [95 %-KI]: 2,40 [1,69; 3,40] p-Wert &lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unter Apremilast erreichten mehr als doppelt so viele Patienten eine vollständige Remission der oralen Aphthen im Vergleich zu Placebo (56,7 % vs. 25,2 %). Das Relative Risiko für eine vollständige Remission der oralen Aphthen zwischen Apremilast und Placebo betrug 2,25 (Tabelle 1). Die Zeit bis zum Erreichen der vollständigen Remission wurde im Apremilast-Arm im Median nach etwa zwei Wochen erreicht. Bei Patienten, die Placebo erhielten, trat dies erst nach etwa acht Wochen ein. Der Unterschied war signifikant und entspricht einem Hazard Ratio (HR) von 2,40 (Tabelle 1). Zudem traten bei über 30 % der Apremilast Patienten nach vollständiger Remission keine neuen oralen Aphthen auf.</p>	Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	<b>Morbidität</b>		Vollständige Remission der oralen Aphthen	Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert < 0,0001	Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)	Ergebnis: 2,14 vs. 8,14 HR [95 %-KI]: 2,40 [1,69; 3,40] p-Wert < 0,0001	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation die zulassungsbegründende Studie RELIEF vor, in der Apremilast (30 mg, oral, 2-mal täglich) gegenüber einer Placebo-Behandlung über einen Zeitraum von 12 Wochen verglichen wurde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Behçet-Syndrom eingeschlossen, bei denen in den 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens 3-mal orale Aphthen auftraten. Zu Studienbeginn mussten bei den Patienten mindestens 2 orale Aphthen vorliegen, für die eine alleinige topische Behandlung vom Arzt als nicht ausreichend erachtet wurde. Die Patienten mussten zudem schon mindestens 1-mal eine nicht biologische Therapie gegen das Behçet-Syndrom erhalten haben. Patienten mit einer schwerwiegenden Organbeteiligung (d.h. pulmonale, vaskuläre, gastrointestinale oder zentralnervöse Manifestationen sowie okuläre Läsionen, die eine immunsuppressive Therapie erforderten) waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 207 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Patienten waren im Durchschnitt 40 Jahre alt und litten seit durchschnittlich knapp 7 Jahren am Behçet-Syndrom. Im Mittel hatten die Patienten zu Studienbeginn jeweils 4 orale Aphthen.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Fläche unter der Kurve für die Anzahl oraler Aphthen. Weitere Endpunkte waren Anzahl, Ansprechrate und Schmerzhaftigkeit der oralen Aphthen, die Zeit bis zur vollständigen Remission oder bis zu einem Rezidiv sowie Endpunkte zur Messung der Krankheitsaktivität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit.</p>
Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)								
<b>Morbidität</b>									
Vollständige Remission der oralen Aphthen	Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert < 0,0001								
Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)	Ergebnis: 2,14 vs. 8,14 HR [95 %-KI]: 2,40 [1,69; 3,40] p-Wert < 0,0001								

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p><b>Verringerung der mit den oralen Aphthen assoziierten Schmerzen und allgemeinen Krankheitssymptomatik und -aktivität</b></p> <p>Tabelle 2 Verringerung der mit den oralen Aphthen assoziierten Schmerzen und allgemeinen Krankheitssymptomatik und -aktivität</p> <table border="1" data-bbox="163 555 1093 1225"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 555 526 647">Endpunkte</th> <th data-bbox="526 555 1093 647">Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 647 1093 699"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 699 526 791">Schmerzhaftigkeit oraler Aphthen mittels VAS</td> <td data-bbox="526 699 1093 791">Ergebnis (LS-MW): -39,04 vs. -18,77 SMD [95 %-KI]: -1,90 [-2,24; -1,57]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 791 526 884">Veränderung BSAS</td> <td data-bbox="526 791 1093 884">Ergebnis (LS-MW): -17,35 vs. -5,41 SMD [95 %-KI]: -0,76 [-1,05; -0,48]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 884 526 1155" rowspan="2">Veränderung BDCAF</td> <td data-bbox="526 884 1093 1021">Patientenwahrnehmung: Ergebnis (LS-MW): -1,68 vs. -0,67 SMD [95 %-KI]: -0,64 [-0,92; -0,36]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 1021 1093 1155">Untersucherwahrnehmung: Ergebnis (LS-MW): -1,64 vs. -0,69 SMD [95 %-KI]: -0,65 [-0,93; -0,37]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 1155 1093 1225">BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Score; BSAS: Behçet's Syndrome Activity Score; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	<b>Morbidität</b>		Schmerzhaftigkeit oraler Aphthen mittels VAS	Ergebnis (LS-MW): -39,04 vs. -18,77 SMD [95 %-KI]: -1,90 [-2,24; -1,57]	Veränderung BSAS	Ergebnis (LS-MW): -17,35 vs. -5,41 SMD [95 %-KI]: -0,76 [-1,05; -0,48]	Veränderung BDCAF	Patientenwahrnehmung: Ergebnis (LS-MW): -1,68 vs. -0,67 SMD [95 %-KI]: -0,64 [-0,92; -0,36]	Untersucherwahrnehmung: Ergebnis (LS-MW): -1,64 vs. -0,69 SMD [95 %-KI]: -0,65 [-0,93; -0,37]	BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Score; BSAS: Behçet's Syndrome Activity Score; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala		<p>Die placebokontrollierte Studie RELIEF liefert keine Daten, die einen Vergleich von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung verschiedener Systemtherapeutika. Zudem wird die direktvergleichende Studiendauer mit 12 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens als zu kurz angesehen. Da das Behçet-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, bei der die oralen Aphthen wiederkehrend auftreten, und Apremilast im Rahmen einer Dauertherapie eingesetzt werden soll, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens für erforderlich gehalten.</p>
Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)													
<b>Morbidität</b>														
Schmerzhaftigkeit oraler Aphthen mittels VAS	Ergebnis (LS-MW): -39,04 vs. -18,77 SMD [95 %-KI]: -1,90 [-2,24; -1,57]													
Veränderung BSAS	Ergebnis (LS-MW): -17,35 vs. -5,41 SMD [95 %-KI]: -0,76 [-1,05; -0,48]													
Veränderung BDCAF	Patientenwahrnehmung: Ergebnis (LS-MW): -1,68 vs. -0,67 SMD [95 %-KI]: -0,64 [-0,92; -0,36]													
	Untersucherwahrnehmung: Ergebnis (LS-MW): -1,64 vs. -0,69 SMD [95 %-KI]: -0,65 [-0,93; -0,37]													
BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Score; BSAS: Behçet's Syndrome Activity Score; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala														

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Die patientenberichtete Schmerzhaftigkeit der oralen Aphthen mittels visueller Analogskala (VAS) reduzierte sich unter Apremilast im Vergleich zu Placebo um mehr als den Faktor 2 (Veränderung von -39,04 gegenüber -18,77) und kann als relevant eingestuft werden (Tabelle 2).</p> <p>Die Ergebnisse der Symptom- und Schmerzerfassung werden durch die Ergebnisse der Fragebögen Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS) und Behçet's Disease Current Activity Score (BDCAF) gestützt. Der patientenberichtete Fragebogen BSAS zeigte eine Verringerung der Krankheitssymptomatik unter Apremilast (Tabelle 2). Der von Ärzten und Patienten berichtete Fragebogen BDCAF bestätigte einheitlich in allen Skalen eine Verringerung der allgemeinen Krankheitsaktivität (Tabelle 2).</p> <p><b>Verbesserung der allgemeinen und krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b></p> <p>Tabelle 3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <table border="1" data-bbox="165 991 1093 1273"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 991 450 1082">Endpunkt</th> <th data-bbox="459 991 1093 1082">Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1088 1093 1134"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1141 450 1225">Veränderung BD-QoL</td> <td data-bbox="459 1141 1093 1225">Ergebnis (LS-MW): -17,35 vs. -5,41 SMD [95 %-KI]: -0,76 [-1,05; -0,48]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1232 1093 1273">BD-QoL: Behçet's disease Quality of Life; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		Veränderung BD-QoL	Ergebnis (LS-MW): -17,35 vs. -5,41 SMD [95 %-KI]: -0,76 [-1,05; -0,48]	BD-QoL: Behçet's disease Quality of Life; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz		
Endpunkt	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)								
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Veränderung BD-QoL	Ergebnis (LS-MW): -17,35 vs. -5,41 SMD [95 %-KI]: -0,76 [-1,05; -0,48]								
BD-QoL: Behçet's disease Quality of Life; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz									

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Behçet's disease Quality of Life (BD-QoL) verbesserte sich deutlich unter Apremilast (Tabelle 3). Bei den Ergebnissen des generischen Fragebogens Short Form (SF)-36 erreichten Patienten unter Apremilast in der Mehrheit der Subskalen eine patientenrelevante Verbesserung um <math>\geq 2,5</math> Punkte. Dieser Wert wurde je nach Subskala bei 36,5 % (körperliche Funktionsfähigkeit) bis zu 60,6 % der Patienten (Vitalität) erreicht. Bei sieben von acht einzelnen Funktionsskalen sowie der Summenskala der psychischen Komponente wurden signifikante und relevante Vorteile festgestellt.</p> <p><b>Sehr gutes Sicherheitsprofil</b></p> <p>Die einzige häufiger auftretende Nebenwirkung unter Behandlung mit Apremilast war Diarrhoe. In keinem Fall wurde die Diarrhoe als schwer (CTCAE <math>\geq 3</math>) oder schwerwiegend berichtet. In allen weiteren einzelnen unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC, PT und von besonderem Interesse ergaben sich keine Unterschiede. Zusammengefasste UE der Kategorien gesamt, schwer und schwerwiegend sowie jene, die zum Therapieabbruch führten, wiesen keine relevanten Unterschiede auf. Insbesondere da es sich um einen Placebo-Vergleich handelt, ist hervorzuheben, dass ein sehr ausgeglichenes Sicherheitsprofil von Apremilast vorliegt. Insgesamt ist damit im Hinblick auf die Nutzendimension Sicherheit kein geringerer oder höherer Schaden belegt.</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Langanhaltende und bestätigte Wirksamkeit</b></p> <p>In einer zusätzlichen 52-wöchigen Extensionsphase wurden die vorteilhaften Effekte hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität bestätigt. Bei Patienten, die in der Extensionsphase von Placebo zu einer Apremilast-Behandlung wechselten, wurden vergleichbare vorteilhafte Ergebnisse beobachtet.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Im Vergleich ergibt sich auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung für Apremilast im Vergleich zur zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ ein <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>, da Apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- signifikant häufiger und früher zu einer vollständigen Remission der oralen Aphten führt</li><li>- die mit der Krankheit und ihrer Ausprägung verbundenen Schmerzen und Krankheitsaktivität signifikant verringert</li><li>- die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert</li><li>- ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufweist</li><li>- und diese positiven Effekte bei einem Wechsel von Placebo zu Apremilast oder bei Fortführung der Therapie über weitere 52 Wochen bestätigt und beibehalten werden können</li></ul>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zudem ist zu betonen dass, Apremilast das erste und einzige Arzneimittel, das zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen ist und ein vollständiges klinisches Studienprogramm durchlaufen hat.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3  S.7	<p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</i></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die im Nutzendossier dargestellte Studie RELIEF ist zum Zwecke der Herleitung des Zusatznutzens valide. Sie weist eine adäquate Laufzeit auf, um die Wirksamkeit und Sicherheit für die zugrundeliegende Erkrankung und den Verlauf der Symptomatik der oralen Aphthen zu bewerten.</p>	<p>Die direktvergleichende Studiendauer mit 12 Wochen wird zur Ableitung eines Zusatznutzens als zu kurz angesehen. Da das Behçet-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, bei der die oralen Aphthen wiederkehrend auftreten, und Apremilast im Rahmen einer Dauertherapie eingesetzt werden soll, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens für erforderlich gehalten.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Begründung:</b></p> <p><i>Für die Manifestation der oralen Aphthen ist keine Mindeststudiendauer festgelegt.</i></p> <p>Im Fokus der Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung steht der Zusatznutzen von Apremilast bei der Behandlung der Manifestation der oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind. Aufgrund des schubartigen Auftretens der zu behandelnden Symptomatik (orale Aphthen) sind deshalb nicht die Kriterien der chronischen Grunderkrankung heranzuziehen.</p> <p>In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde in der Studienplanung festgestellt, dass aufgrund der limitierten Datenlage eine individuelle Planung für die vergleichende Beurteilung von oralen Aphthen vereinbart werden musste. Bisher gibt es keine festgelegte Mindeststudiendauer, weder seitens medizinischer Leitlinienkommissionen noch von Zulassungsbehörden (PMDA 2014, FDA 2018, Hatemi et al. 2018). Dies wird auch bei einem systematischen Review der Cochrane Organisation berücksichtigt, bei dem in der Suchstrategie keine Einschränkung der Studiendauer zur Bewertung von Interventionen bei oralen Aphthen vorgenommen wurde (Taylor et al. 2014). Um eine valide Bewertung der Symptomverbesserung von oralen Aphthen in der Studie RELIEF durchführen zu können, wurden allein zur Beurteilung dieser</p>	



Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>											
	<p>Manifestation a priori acht Endpunkte festgelegt. Diese zeigten allesamt vorteilhafte Effekte zugunsten von Apremilast.</p> <p><i>Der zeitliche Verlauf der oralen Aphthen erlaubt eine adäquate Bewertung der Symptomatik innerhalb von 12 Wochen.</i></p> <p><i>Tabelle 4 Remission und Rezidiv der oralen Aphthen während der Vergleichsphase</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Endpunkte</th> <th>Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td>Vollständige Remission der oralen Aphthen</td> <td>Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)</td> <td>Ergebnis: 2,14 vs. 8,14 HR [95 %-KI]: 2,40 [1,69; 3,40] p-Wert &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Rezidiv nach vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)</td> <td>Ergebnis: 4,57 vs. 2,29 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92] p-Wert = 0,0012</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	<b>Morbidität</b>		Vollständige Remission der oralen Aphthen	Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert < 0,0001	Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)	Ergebnis: 2,14 vs. 8,14 HR [95 %-KI]: 2,40 [1,69; 3,40] p-Wert < 0,0001	Zeit bis zum Rezidiv nach vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)	Ergebnis: 4,57 vs. 2,29 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92] p-Wert = 0,0012	
Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)											
<b>Morbidität</b>												
Vollständige Remission der oralen Aphthen	Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert < 0,0001											
Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)	Ergebnis: 2,14 vs. 8,14 HR [95 %-KI]: 2,40 [1,69; 3,40] p-Wert < 0,0001											
Zeit bis zum Rezidiv nach vollständigen Remission der oralen Aphthen (in Wochen)	Ergebnis: 4,57 vs. 2,29 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92] p-Wert = 0,0012											

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Besonders hervorzuheben sind hierbei die Endpunkte, die die Bewertung der zeitlichen Entwicklung der oralen Aphthen erlaubten. Von besonderer klinischer Relevanz und Patientenrelevanz sind dabei die Remission sowie das Rezidiv nach einer vollständigen Remission der oralen Aphthen zu werten. Sowohl hinsichtlich der vollständigen Remission, der Zeit bis zur vollständigen Remission der oralen Aphthen als auch des Rezidivs der oralen Aphthen nach einer vollständigen Remission zeigten sich innerhalb der 12 Wochen signifikante Vorteile zugunsten von Apremilast (Tabelle 4).</p> <p>Auch waren bei den Veränderungen der Anzahl der oralen Aphthen und den assoziierten Schmerzen bereits ab der zweiten Woche deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen. Diese wurden bis Woche 12 beibehalten (Abbildung 1 und Abbildung 2).</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Abbildung 1 Zeitlicher Verlauf der Veränderung der Anzahl oraler Aphthen (OC) aus RCT (RELIEF) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

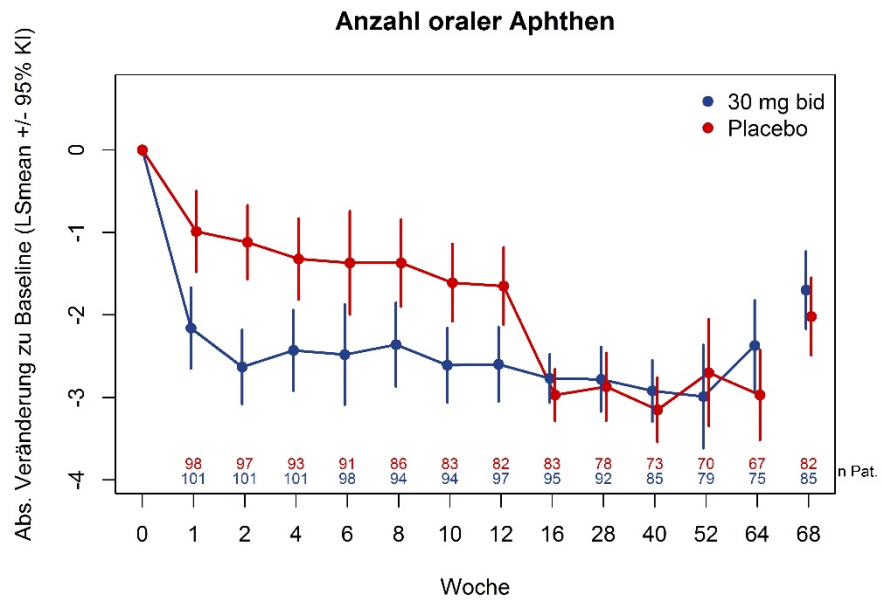
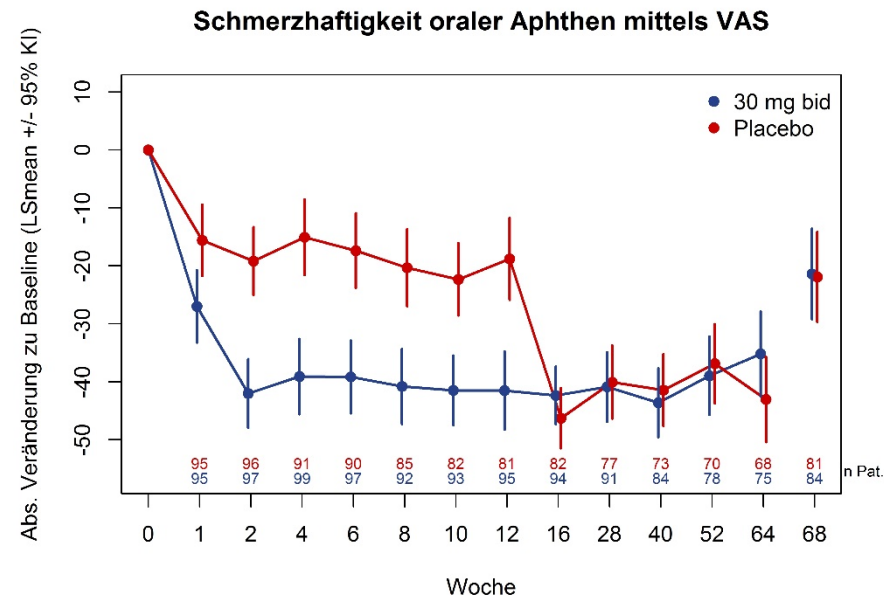


Abbildung 2 Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der Schmerzhaftigkeit oraler Aphthen mittels VAS (OC) aus RCT (RELIEF) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine valide und detaillierte vergleichende Bewertung der Ausprägung der Manifestation der oralen Aphthen innerhalb der gewählten 12-wöchigen Vergleichsphase möglich war.

*In der Studie RELIEF wäre eine mehr als 12-wöchige Dauer der Vergleichsphase nicht vertretbar gewesen.*

Für die Studie RELIEF wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes im Vergleichsarm abgebildet (siehe hierzu auch nächsten spezifischen Aspekt).

Insbesondere unter Berücksichtigung, dass bei nicht ausreichendem Ansprechen nach 12 Wochen bei vergleichbaren

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Autoimmunerkrankungen ein Therapielinienwechsel erfolgen sollte, wäre eine mehr als 12-wöchige Placebo kontrollierte Studiendauer nicht vertretbar gewesen (Fiehn et al. 2018, MSD 2019, AbbVie 2020). Das Vorgehen war a priori definiert, da bereits in der Phase II Studie BCT-001 im Vergleich zu Placebo in Woche 12 eine deutliche Symptomverbesserung der oralen Aphthen beobachtet wurde (Hatemi et al. 2015). In der Phase III Studie RELIEF bestätigte sich dies und Apremilast demonstrierte eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität gegenüber dem Vergleichsarm. Somit wäre eine 24-wöchige Placebo-Phase nicht vertretbar gewesen.</p> <p><i>Der Behandlungseffekt bestätigt sich in der 52-wöchigen Extensionsphasen</i></p> <p>Um die dauerhafte Unterdrückung des schubartigen Auftretens der oralen Aphthen durch Apremilast zu beurteilen, erfolgte eine 52-wöchige Extensionsphase der Studie. Alle Patienten aus beiden Studienarmen erhielten nun Apremilast. Dabei wurden die vorteilhaften Effekte hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität langanhaltend bestätigt. Auch Patienten, die statt Placebo nach Woche 12 Apremilast erhielten, zeigten in allen morbiditäts- und lebensqualitätsbezogenen Endpunkten ein Ansprechen, das der Gruppe entsprach, bei der durchweg</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Apremilast angewendet wurde. Zudem wurden keine bisher unter Apremilast unbekanntem Nebenwirkungen festgestellt.</p> <p>Vier Wochen nach Absetzen von Apremilast traten die oralen Aphthen erneut wieder auf und wiesen eine mit der Placebo-Gruppe vergleichbare Aktivität auf (Woche 68, Abbildung 1, Abbildung 2).</p> <p>Insgesamt zeigt Apremilast innerhalb der 68-wöchigen Studiendauer:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• eine deutliche Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität nach 12 Wochen in der kontrollierten Phase</li><li>• eine nachgewiesene Bestätigung dieser Effekte auch nach 64 Wochen Behandlungszeit</li><li>• eine nachhaltige Langzeitwirksamkeit, da das Ausmaß des Neuauftretens von oralen Aphthen bereits vier Wochen nach Absetzen der Langzeittherapie wieder deutlich zunahm</li></ul> <p>Insgesamt ist somit die Dauer der einzelnen Studienphasen (RELIEF) valide zum Nachweis des Zusatznutzens von Apremilast.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Da es weder einen formalen wissenschaftlichen Konsens, noch eine regulatorische Vorgabe zur Mindeststudiendauer zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln zur Behandlung von oralen Aphthen gibt, ist die in der Studie RELIEF gewählte Studiendauer von 12 Wochen valide. Die 12-wöchige kontrollierte</p>	



Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Der Vergleichsarm der Studie RELIEF bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ ab.</p> <p><b>Begründung:</b> Der Vergleichsarm der Studie RELIEF bildet adäquat die zweckmäßige Vergleichstherapie in der deutschen Versorgungsrealität ab. Denn unter Berücksichtigung der Manifestation des Therapiebedarfs der Patienten, des Zulassungsstatus und der Datenlage zur Wirksamkeit der potentiellen Komparatoren wurde die Studie RELIEF so durchgeführt, dass alle Patienten der Kontrollgruppe nach Maßgabe des Arztes bestmöglich behandelt werden konnten – dies wird durch die Therapie „Placebo“ abgebildet.</p> <p><i>Therapiebedarf</i> Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie für orale Aphthen in Frage kam. Zudem befanden sich andere Manifestationen in einem Zustand, der keine systemische</p>	<p>Die placebokontrollierte Studie RELIEF liefert keine Daten, die einen Vergleich von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung verschiedener Systemtherapeutika.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt, stellt aufgrund der schwachen Evidenzlage und in Ermangelung von zugelassenen Therapieoptionen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffe Azathioprin,</p>



Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Therapie erforderte. Dadurch wurde sichergestellt, dass kein Bedarf an einem anderen Arzneimittel bestand, für das eine Zulassung für die systemische Therapie einer anderen Manifestation besteht.</p> <p>Weitere notwendige Behandlungsmaßnahmen, inkl. topischer Arzneimittel, waren erlaubt. Somit konnten Patienten ihre notwendige Therapie nach Maßgabe des Arztes sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm erhalten (Tabelle 5).</p> <p><i>Tabelle 5 Begleitmedikationen von ≥ 5% der gesamten Patienten in jeder Behandlungsgruppe während der Placebo-kontrollierten Phase</i></p> <table border="1" data-bbox="291 1013 1164 1380"> <thead> <tr> <th>Begleitmedikation n (%)</th> <th>Placebo (N=103)</th> <th>Apremilast (N=104)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Patienten mit ≥1 Begleitmedikation</b></td> <td><b>86 (83,5)</b></td> <td><b>86 (82,7)</b></td> </tr> <tr> <td>Nervensystem</td> <td>48 (46,6)</td> <td>48 (46,2)</td> </tr> <tr> <td>Paracetamol</td> <td>17 (16,5)</td> <td>21 (20,2)</td> </tr> <tr> <td>Verdauungssystem und Stoffwechsel</td> <td>48 (46,6)</td> <td>46 (44,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Begleitmedikation n (%)	Placebo (N=103)	Apremilast (N=104)	<b>Patienten mit ≥1 Begleitmedikation</b>	<b>86 (83,5)</b>	<b>86 (82,7)</b>	Nervensystem	48 (46,6)	48 (46,2)	Paracetamol	17 (16,5)	21 (20,2)	Verdauungssystem und Stoffwechsel	48 (46,6)	46 (44,2)	<p>Ciclosporin, Colchicin, Interferon-<i>alpha</i> und Thalidomid sowie TNF-<i>alpha</i>-Inhibitoren berücksichtigt werden.</p>
Begleitmedikation n (%)	Placebo (N=103)	Apremilast (N=104)															
<b>Patienten mit ≥1 Begleitmedikation</b>	<b>86 (83,5)</b>	<b>86 (82,7)</b>															
Nervensystem	48 (46,6)	48 (46,2)															
Paracetamol	17 (16,5)	21 (20,2)															
Verdauungssystem und Stoffwechsel	48 (46,6)	46 (44,2)															

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1"> <tr> <td>Rebamipid</td> <td>3 (2,9)</td> <td>7 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>Magnesium-Esomeprazol</td> <td>6 (5,8)</td> <td>6 (5,8)</td> </tr> <tr> <td>Muskel-Skelett-System</td> <td>51 (49,5)</td> <td>44 (42,3)</td> </tr> <tr> <td>Naproxen</td> <td>9 (8,7)</td> <td>9 (8,7)</td> </tr> <tr> <td>Ibuprofen</td> <td>6 (5,8)</td> <td>9 (8,7)</td> </tr> <tr> <td>Loxoprofen-Natrium-Dihydrat</td> <td>8 (7,8)</td> <td>7 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>8 (7,8)</td> <td>1 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Antiinfektiva zur systemischen Anwendung</td> <td>20 (19,4)</td> <td>20 (19,2)</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin</td> <td>6 (5,8)</td> <td>1 (1,0)</td> </tr> </table>	Rebamipid	3 (2,9)	7 (6,7)	Magnesium-Esomeprazol	6 (5,8)	6 (5,8)	Muskel-Skelett-System	51 (49,5)	44 (42,3)	Naproxen	9 (8,7)	9 (8,7)	Ibuprofen	6 (5,8)	9 (8,7)	Loxoprofen-Natrium-Dihydrat	8 (7,8)	7 (6,7)	Diclofenac	8 (7,8)	1 (1,0)	Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	20 (19,4)	20 (19,2)	Amoxicillin	6 (5,8)	1 (1,0)		
Rebamipid	3 (2,9)	7 (6,7)																												
Magnesium-Esomeprazol	6 (5,8)	6 (5,8)																												
Muskel-Skelett-System	51 (49,5)	44 (42,3)																												
Naproxen	9 (8,7)	9 (8,7)																												
Ibuprofen	6 (5,8)	9 (8,7)																												
Loxoprofen-Natrium-Dihydrat	8 (7,8)	7 (6,7)																												
Diclofenac	8 (7,8)	1 (1,0)																												
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	20 (19,4)	20 (19,2)																												
Amoxicillin	6 (5,8)	1 (1,0)																												
	<p>Quelle: (Hatemi et al. 2019b)</p> <p><i>Zulassungsstatus</i></p> <p>International und auf europäischer Ebene gibt es außer Apremilast kein weiteres Arzneimittel, das zur Behandlung von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt, zugelassen ist.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ spiegelt dies wider.</p>																													

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegensatz zu ähnlichen Festlegungen der zVT in früheren Verfahren, wie beispielsweise bei Pixantron, Idelalisib, Ibrutinib erfolgte auch kein zusätzlicher Hinweis, dass der jeweilige Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist (G-BA 2012, G-BA 2015, G-BA 2016).</p> <p>Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison und Prednisolon stellen Therapien dar, die zur Behandlung anderer Manifestationen des Behçet-Syndroms in Deutschland zugelassen sind. Es finden sich weder in der Fachinformation Verweise auf die Anwendung oder Wirksamkeit bei oralen Aphthen, noch ließen sich nach systematischer Prüfung und Sichtung der Literatur robuste Wirksamkeitsdaten zur Behandlung von oralen Aphthen ermitteln (Merck 2017, Aspen 2019, AbbVie 2020, Merck 2020, Novartis 2020).</p> <p><i>Wirksamkeit der potentiellen aktiven Komparatoren</i></p> <p>Das Review der Cochrane Organisation prüfte systematisch die Wirksamkeit von Arzneimitteln bei oralen Aphthen in Assoziation mit dem Behçet-Syndrom. Trotz einer breit angelegten Suchstrategie, die weder Einschränkungen hinsichtlich Studiendauer noch Komparatoren vornahm, konnte für keines der untersuchten Arzneimittel weder eine Empfehlung zur noch gegen die Anwendung ausgesprochen werden. Eine Meta-Analyse scheiterte an der heterogenen Studienqualität und dem überwiegend hohen</p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verzerrungspotential (Taylor et al. 2014). Zudem wird auch durch die Leitlinien der EULAR kein Arzneimittel identifiziert, dass eine Wirksamkeit beim Auftreten von oralen Aphthen nachweisen konnte (Hatemi et al. 2018).</p> <p>Unter Berücksichtigung der Krankheitslast, des Therapiebedarfs, des Zulassungsstatus und insbesondere der Wirksamkeit erfolgte im Vergleichsarm der Studie RELIEF damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aufgrund des unklaren Nutzen-Risikoprofils der potentiellen Komparatoren für die Behandlung von oralen Aphthen stellt eine Wahl des Komparators Placebo einen adäquaten Vergleich dar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Vergleichsarm der Studie RELIEF bildet für die vorliegende Fragestellung eine Therapie nach Maßgabe des Arztes valide ab. Daher ist die Studie RELIEF für die Nutzenbewertung von Apremilast heranzuziehen.</p>	
S. 14  S. 15	<p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Dapson, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid sind für die vorliegende Indikation jedoch nicht zugelassen.</i></p> <p><i>Die Wirkstoffe Azathioprin [19], Prednisolon [18] und Prednison [17] sind gemäß Fachinformation für die Behandlung des Morbus Behçet</i></p>	

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In Deutschland ist Azathioprin für die Behandlung des Behçet-Syndroms ohne Symptomassoziation zugelassen. In der Fachinformation befindet sich kein Hinweis auf die Wirksamkeit bei oralen Aphthen, stattdessen werden die Wirksamkeit bei okulären Manifestationen und rezidivierender oder chronischer Arthritis hervorgehoben. In der Literatur findet sich zur Wirksamkeit von Azathioprin beim Behçet-Syndrom nur die Studie von Yazici et al. von 1990, die auf okuläre Manifestation fokussiert war und damit Rückschlüsse auf die Wirksamkeit bei der Behandlung von oralen Aphthen nicht zulässt (Yazici et al. 1990, Taylor et al. 2014, Aspen 2019).</p> <p>Prednison und Prednisolon besitzen eine Zulassung für Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen (u.a. Behçet_Syndrom). In der Literatur und in den Leitlinien der EULAR werden beide Arzneimittel nicht für die Behandlung von oralen Aphthen empfohlen (Taylor et al. 2014, Merck 2017, Hatemi et al. 2018, Merck 2020).</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zur Behandlung des Morbus Behçet ausschließlich der Wirkstoff Azathioprin sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon zugelassen. Apremilast soll im Rahmen einer Langzeittherapie bei Patienten mit oralen Aphthen angewendet werden, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind. Da systemische Glukokortikoide aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur im Rahmen einer kurzzeitigen Schubtherapie eingesetzt werden, kommen diese als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht in Frage.</p>

Stellungnehmer: **Amgen GmbH**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Adalimumab und Ciclosporin sind für die Behandlung der Uveitis zugelassen, die mit dem Behçet-Syndrom einhergehen kann (AbbVie 2020, Novartis 2020).</p> <p>Es handelt sich somit bei allen genannten Arzneimitteln um Therapien, die zur Behandlung des Behçet-Syndroms angewendet werden können und somit im Behandlungsalltag zeitgleich während einer Ausprägung von oralen Aphthen verwendet werden können.</p> <p>Somit sind die Therapiekosten von Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison und Prednisolon relevant und geeignet, um die Kosten einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zu quantifizieren.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Jahrestherapiekosten von Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison und Prednisolon können zur Quantifizierung der Jahrestherapiekosten einer Behandlung nach Maßgabe des Arztes herangezogen werden und sind damit zu berücksichtigen.</p>	<p>Es werden nur für den Wirkstoff Azathioprin Kosten dargestellt. Neben Azathioprin stellen auch die Arzneimittel Ciclosporin, Colchicin, Interferon-alpha und Thalidomid sowie TNF-alpha-Inhibitoren geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) (2020). Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand: August 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.09.2020.
2. Amgen Europe B. V. (Amgen) (2020). Fachinformation Otezla® Filmtabletten: Stand: April 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.09.2020.
3. Aspen Pharma Trading Limited (Aspen) (2019). Fachinformation Imurek: Stand: November 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.09.2020.
4. Bulur, I. und Onder, M. (2017). Behçet disease: New aspects. Clinics in Dermatology 35 (5): 421-434.
5. Celgene GmbH (Celgene) (2019). Periodic safety update report: Active substance: Apremilast. Data on file.
6. Fiehn, C., Holle, J., Iking-Konert, C., et al. (2018). S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten - Langfassung. AWMF-Registernummer: 060-004. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004I\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritis\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004I_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf), abgerufen am: 07.09.2020.
7. Food and Drug Administration (FDA) (2018). Memorandum of meeting minutes. Data on file.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2012-12-01-D-044 Pixantron. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-986/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie\\_Pixantron\\_2013-03-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-986/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Pixantron_2013-03-01.pdf), abgerufen am: 07.09.2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf), abgerufen am: 07.09.2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf), abgerufen am: 07.09.2020.
11. Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., et al. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 77 (6): 808-818.
12. Hatemi, G., Mahr, A., Ishigatsubo, Y., et al. (2019a). Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. New England Journal of Medicine 381 (20): 1918-1928.
13. Hatemi, G., Mahr, A., Ishigatsubo, Y., et al. (2019b). Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. Supplementary appendix. New England Journal of Medicine 381 (20): 1918-1928.

14. Hatemi, G., Melikoglu, M., Tunc, R. , et al. (2015). Apremilast for Behçet's Syndrome — A Phase 2, Placebo-Controlled Study. *New England Journal of Medicine* 372 (16): 1510-1518.
15. Merck Serono GmbH (Merck) (2017). Fachinformation Decortin® Tabletten: Stand: September 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.09.2020.
16. Merck Serono GmbH (Merck) (2020). Fachinformation Decortin® H Tabletten: Stand: Juni 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.09.2020.
17. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) (2019). Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 07.09.2020.
18. Novartis Pharma GmbH (Novartis) (2020). Fachinformation Sandimmun® Weichkapseln: Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 07.09.2020.
19. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) (2014). Consultation minutes. Data on file.
20. Sunderkötter, C., Lamprecht, P., Mahr, A., et al. (2018). Nomenklatur der kutanen Vaskulitiden – deutschsprachige Definitionen des Dermatologischen Anhanges zur Chapel Hill Consensus Conference. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 16 (12): 1425-1433.
21. Taylor, J., Glenny, A.-M., Walsh, T., et al. (2014). Interventions for managing oral ulcers in Behçet's disease: Review. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011018.pub2/epdf/full>, abgerufen am: 07.09.2020.
22. Yazici, H., Pazarli, H., Barnes, C. G., et al. (1990). A Controlled Trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome. *New England Journal of Medicine* 322 (5): 281–285.



## 5.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	31. August 2020
Stellungnahme zu	Apremilast/Otezla®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.05.2020 hat auf Grundlage des von der Amgen GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Apremilast (Morbus Behçet) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 13.08.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 956) zur Dossierbewertung von Apremilast (Behçet-Syndrom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b></p> <p>Der pU hat in Modul 3C, Abschnitt 3.3, seines Dossiers zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Kosten der Wirkstoffe Azathioprin, Adalimumab, Adalimumab in Kombination mit Methotrexat, Ciclosporin, Prednisolon und Prednison zugrunde gelegt.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG sollen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien nur Wirkstoffe berücksichtigt werden, die gemäß Fachinformation für die Behandlung des Morbus Behçet zugelassen und/oder verordnungsfähig sind. Daher hat das IQWiG lediglich die Angaben des pU zu Azathioprin, Prednisolon und Prednison in seinem Bericht bewertet.</p> <p>Adalimumab, Adalimumab in Kombination mit Methotrexat sowie Ciclosporin sind jedoch ebenfalls Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ für die vorliegende Indikation. Darüber hinaus werden die genannten Wirkstoffe in den Leitlinien zur systemischen Therapie von oralen Aphthen empfohlen.</p> <p>Folglich sollten auch Adalimumab, Adalimumab in Kombination mit Methotrexat und Ciclosporin für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien in der vorliegenden Indikation berücksichtigt werden.</p>	<p>Es werden nur für den Wirkstoff Azathioprin Kosten dargestellt. Neben Azathioprin stellen auch die Arzneimittel Ciclosporin, Colchicin, Interferon-alpha und Thalidomid sowie TNF-alpha-Inhibitoren geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### 5.3 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	04.09.2020
Stellungnahme zu	Apremilast / Otezla® (2020-05-15-D-540)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Apremilast gegen orale Aphthen beim Morbus Behçet als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, Trexject<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigen [1] [2] [3] [4] [5],</li> <li>• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [6],</li> </ul> <p>allesamt zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen zugelassen und weltweit sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie im Off-Label-Use verschiedener Erscheinungsformen beziehungsweise Begleiterkrankungen des Morbus Behçet angewendet [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16].</p>	
<p>2) Die vorgenannten Wirkstoffe werden allerdings in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Amgen GmbH bzw. Amgen Europe B.V. [17] [18] [19] [20] sowie in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [21] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [22] ausschließlich als potenzielle Komedikation</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zum Wirkstoff Adalimumab <b>[19]</b> <b>[22]</b> oder als ausgeschlossene Begleitmedikation in der RELIEF-Studie benannt <b>[20]</b> <b>[23]</b> .	
<p>3) Zusätzlich zu den genannten Referenzen in den G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>[21]</b> möchte Medac wenigstens die Ergänzung und Bewertung folgender zusätzlicher Literatur beantragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huhn CK et al., Hautentzündungen mit Arthritis, Synovitis und Enthesitis. Teil 1: Psoriasisarthritis, SAPHO-Syndrom, Morbus Still, Morbus Behçet <b>[12]</b>,</li> <li>• Altenburg A et al., Klinik und Therapie chronisch rezidivierender Aphthen. <b>[13]</b>,</li> <li>• Altenburg A et al., The treatment of chronically recurring aphthous mouth ulcers <b>[15]</b>.</li> </ul>	
<p>4) Hinsichtlich der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers in der Therapie der Behçet-assoziierten oralen Aphthen mit der Zielstellung „Schmerzen zu lindern, die Präsenzdauer der oralen Aphthen zu verkürzen, die symptomfreien Intervalle zu verlängern und im besten Fall das erneute Auftreten oraler Aphthen zu verhindern“ <b>[19]</b>, vermisst Medac eine angemessene Darstellung des aktuell zum Teil notgedrungen tatsächlichen Versorgungsgeschehens mit nicht zugelassenen Medikamenten - sei es als Alternativmedikation oder Kombinationstherapie <b>[24]</b> <b>[25]</b>.</p>	<p>Zusammenfassend können zur Behandlung oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, die Wirkstoffe Azathioprin, Ciclosporin, Colchicin, Interferon-<i>alpha</i> und Thalidomid sowie TNF-<i>alpha</i>-Inhibitoren in Erwägung gezogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Ciclosporin, Colchicin, Interferon-<i>alpha</i>, Thalidomid und TNF-<i>alpha</i>-Inhibitoren für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	



## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel März 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Oktober 2019
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Tabletten, Wedel Januar 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject<sup>®</sup> 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [7] Nair JR, Moots RJ, Behcet's disease. Clin Med. 2017;17:71-77.
- [8] Saleh Z, Arayssi T, Update on the therapy of Behçet disease. Ther Adv Chronic Dis. 2014;5:112-134.
- [9] Berlit P., Krämer M. et al., Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 03.09.2020)
- [10] Park YE, Cheon JE. Updated treatment strategies for intestinal Behçet's disease. Korean J Intern Med 2018;33:1-19
- [11] Al-Araji A, Kidd DP, Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol 2009; 8:192-204
- [12] Huhn CK et al., Hautentzündungen mit Arthritis, Synovitis und Enthesitis. Teil 1: Psoriasisarthritis, SAPHO-Syndrom, Morbus Still, Morbus Behçet. JDDG. 2019;17: 43-66.
- [13] Altenburg A et al., Klinik und Therapie chronisch rezidivierender Aphthen.Hautarzt. 2012;63:693–703.
- [14] Park J et al., Efficacy and tolerability of methotrexate therapy for refractory intestinal Behçet's disease: a single center experience. Intest Res. 2018;16:315-318.
- [15] Altenburg A et al., The treatment of chronically recurring aphthous mouth ulcers. Dtsch Arztebl Int 2014;111:665-673.
- [16] Nava F et al., Biologics, colchicine, corticosteroids, immunosuppressants and interferon-alpha for Neuro-Behçet's Syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD010729
- [17] Amgen GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Apremilast (Otezla<sup>®</sup>). Modul 1, o.O. 2020
- [18] Amgen GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Apremilast (Otezla<sup>®</sup>). Modul 2, o.O. 2020
- [19] Amgen GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Apremilast (Otezla<sup>®</sup>). Modul 3C, o.O. 2020
- [20] Amgen GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Apremilast (Otezla<sup>®</sup>). Modul 4C, o.O. 2020

- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Apremilast, o.O. 2019
- [22] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Apremilast (Behçet-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Ablauf der Befristung). Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 956)
- [23] Hatemi G et al., Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. N Engl J Med 2019;381:1918-1928.
- [24] Lopalco G et al., Real-world effectiveness of apremilast in multirefractory mucosal involvement of Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2019;78:1736-1737.
- [25] Adeeb F et al., The real-world use of different anti-tumor necrosis factor agents in a Northern European population of patients with Behçet's disease. Eur J Rheumatol 2017;4:254-259.

#### 5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Apremilast (Otezla®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. August 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Apremilast (Otezla®) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Apremilast ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Zugleich stellt der G-BA fest, dass im Rahmen einer klinischen Studie folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden können: Dapson, Azathioprin, Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine Studien mit einem direkten oder indirekten Vergleich zur zVT vorgelegt wurden. Zudem kritisiert das IQWiG die Dauer der vorgelegten Placebo-kontrollierten Studie mit 12 Wochen zu kurz sei.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen anhand der vorgelegten Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie, die Vorteile bei der Morbidität (insb. Remission und Schmerzen) und der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität zeigt. Zugleich verweist der Hersteller darauf, dass außer Apremilast keine weiteren Arzneimittel zur Behandlung von oralen Aphthen als Folge des Behçet-Syndroms zugelassen sind.</p>	
<p><b>Bewertung der Studiendauer</b></p> <p>Das IQWiG erachtet für seine Bewertung eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig für die Berücksichtigung von Studienergebnissen. Die aktiv kontrollierte Studiendauer der Zulassungsstudie RELIEF für Apremilast sei mit 12 Wochen zu kurz und wird vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen. Die Einschätzung des IQWiG sollte kritisch hinterfragt werden. Für die Wahl der Mindeststudiendauer erfolgt seitens des IQWiG keine Begründung. Der Ausschluss der verfügbaren Evidenz für das Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind, ist nach Auffassung des vfa zugleich unverhältnismäßig.</p>	<p>Die direktvergleichende Studiendauer mit 12 Wochen wird zur Ableitung eines Zusatznutzens als zu kurz angesehen. Da das Behçet-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, bei der die oralen Aphthen wiederkehrend auftreten, und Apremilast im Rahmen einer Dauertherapie eingesetzt werden soll, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens für erforderlich gehalten.</p>
<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie / Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Ergänzend wird angemerkt, dass im Rahmen einer klinischen Studie folgende Wirkstoffe als Komparatoren eingesetzt werden können: Dapson, Azathioprin,</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt, stellt aufgrund der schwachen Evidenzlage und in Ermangelung von zugelassenen Therapieoptionen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffe Azathioprin, Ciclosporin, Colchicin,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ciclosporin, Interferon-alpha, TNF-alpha-Inhibitoren und Thalidomid.</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegte Studie RELIEF mit einem Placebo-Vergleich stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein, da der Vergleich formal nicht mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. Der Hersteller stellt jedoch fest, dass es außer Apremilast für die Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, kein weiteres zugelassenes Arzneimittel gibt. Zugleich ist auch die Interpretation der vom G-BA festgelegten „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ nicht klar und lässt sich auch nicht mit den veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und der darin enthaltenen Evidenzrecherche nachvollziehen.</p> <p>Es ist auch allgemein kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung und zur Interpretation nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Interferon-<i>alpha</i> und Thalidomid sowie TNF-<i>alpha</i>-Inhibitoren berücksichtigt werden.</p> <p>Der Wirkstoff Dapson wird hingegen von der EULAR-Leitlinie zur Behandlung oraler Läsionen beim Behçet-Syndrom nicht genannt und stellt gemäß der S2k-Leitlinie der AWMF auch nur eine Therapieoption bei therapieresistenten und schwersten Aphthosen dar. Daher wird der Wirkstoff Dapson bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht weiter berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	



## 5.5 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis

Datum	07.September.2020
Stellungnahme zu	Apremilast - 2020-05-15-D-540
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis, Präsident, Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemein ist anzumerken, dass keine zugelassene Therapie für die rezidivierenden oralen Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet existiert, obwohl sie das häufigste Symptom der Erkrankung darstellen.	
Die Wirksamkeit einer systemischen Therapie der rezidivierenden oralen Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet wurde bisher – unter unterschiedlichen Studienbedingungen - überwiegend und teilweise mit widersprüchlichen Ergebnissen gegen Placebo überprüft [1-7], wie z.B. bei den Therapiestudien mit Colchizin [1,2].	
Eine systemische Wirksamkeit eines Medikaments gegen Morbus Adamantiades-Behçet setzt nicht auch eine gleichzeitige Wirksamkeit gegen die rezidivierenden oralen Aphthen voraus, wie z.B. bei Interferon-alpha [8,9].	
Medikamente können gegen rezidivierenden oralen Aphthen wirksam sein in Konzentrationen, die erhebliche Nebenwirkungen verursachen, wie Cyclosporin-A [10].	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Zeilen 28-35	<p>Anmerkung: Bei einer chronischen Erkrankung wie dem Morbus Adamantiades-Behçet kann grundsätzlich eine Studiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet werden. Allerdings hatten die Patienten bereits beim Studieneintritt orale Aphthen, die signifikant unter der Therapie mit Apremilast innerhalb der 12 Wochen besserten. Darüber hinaus konnte die Therapie mit Apremilast die Häufung und Dauer neuer Schübe von oralen Aphthen – trotz der kurzen Therapiedauer - signifikant reduzieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Studiendauer für eine erfolgreiche Behandlung der rezidivierenden oralen Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet und den Nachweis einer präventiven Wirkung ausreichend</p>	<p>Die direktvergleichende Studiendauer mit 12 Wochen wird zur Ableitung eines Zusatznutzens als zu kurz angesehen. Da das Behçet-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, bei der die oralen Aphthen wiederkehrend auftreten, und Apremilast im Rahmen einer Dauertherapie eingesetzt werden soll, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens für erforderlich gehalten.</p>
Seite 8, Zeilen 25-35	<p>Anmerkung: Ein Zusatznutzen kann aufgrund des Fehlens eines Vergleichsmedikaments zur Behandlung der rezidivierenden oralen Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet nicht erhoben werden. Apremilast ist das erste Medikament überhaupt, welches zur Zulassung für die Behandlung der rezidivierenden oralen Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet eigereicht wird.</p>	<p>Die placebokontrollierte Studie RELIEF liefert keine Daten, die einen Vergleich von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung verschiedener Systemtherapeutika.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:  Vergleich gegenüber Placebo zur Behandlung der rezidivierenden oralen Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet geeignet auch wenn aufgrund des Fehlens eines Vergleichsmedikaments die Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.	

## Literaturverzeichnis

1. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, et al.: Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 542–9.
2. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al.: Double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686–92.
3. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29: 267–79.
4. Hamuryudan V, Mat C, Saip 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: 443–50.
5. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al.: Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 467–71.
6. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al.: Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98–105.
7. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, et al.: Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Drugs* 2003; 4: 19–28.
8. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, et al: Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1098-100.
9. Zouboulis CC, Orfanos CE: Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1010-6.
10. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Double-masked trial of cyclosporine versus colchicine and longterm open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093–6.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Apremilast**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. September 2020  
von 12.13 Uhr bis 13.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Kropff

Frau PD Dr. Römmler-Zehrer

Frau Lebioda

Herr Dornstauder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Veit

Frau Legeler

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**:

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V.**:

Herr Prof. Krüger

Frau Prof. Kötter

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e. V.**:

Herr Prof. Dr. Zouboulis

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:13 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich zu unserer dritten Anhörung am heutigen Vormittag. Wir sind im Nutzenbewertungsverfahren Apremilast zur Behandlung von oralen Aphthen beim Morbus Behçet. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Amgen GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Professor Zouboulis als Präsident des Registers, Novartis Pharma, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Amgen, für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Dr. Kropff, Frau Privatdozentin Römmeler-Zehrer, Frau Lebioda und Herr Dornstauder anwesend sein, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Professor Kötter; Herr Professor Krüger hat kurzfristig abgesagt. Für das Deutsche Morbus Behçet-Register Herr Professor Zouboulis, für Novartis Frau Dr. Veit und Frau Legeler, für medac Herr Bahr und für den vfa sind die Herren Rasch und Werner noch da. – Dann haben wir Sie alle. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum hier in Rede stehenden Wirkstoff vorzutragen. Dann gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Amgen? – Herr Dr. Kropff.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Vielen Dank, sehr geehrter Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, mit Ihnen in der Anhörung diskutieren zu dürfen. Wir möchten uns kurz vorstellen: Andrea Lebioda, Leiterin der Abteilung Gesundheitsökonomie bei Amgen, die Privatdozentin Josefine Römmeler-Zehrer, Internistin, Endokrinologin und Leiterin des medizinischen Fachbereichs Information bei Amgen, dann mein Kollege Eugen Dornstauder, Manager in der Gesundheitsökonomie, und ich selber, Stefan Kropff, bin der medizinische Direktor bei Amgen.

Kurz zur Substanz: Apremilast ist in der Europäischen Union seit 2015 für Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassen und etabliert, in Europa als Zweitlinientherapie. Es existieren globale Sicherheitsdaten und Anwendungserfahrungen von in etwa einer halben Million Patienten. Die Substanz gilt in dieser Indikation als nebenwirkungsarm und gut verträglich. Für die Indikation Behçet wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, in denen sich keine neuen Sicherheitsaspekte ergaben. Kurz zur Indikation: Das Behçet-Syndrom ist selten in Deutschland, es ist von circa 800 bis 2.200 betroffenen Patienten auszugehen, in einer wesentlich höheren Präferenz bei Menschen türkischer Abstammung. Hauptmanifestationsorte der Vaskulitis ist die Mundschleimhaut, wo sehr schmerzhafte Aphthen schubweise auftreten und die Lebensqualität wesentlich negativ beeinflussen. Bisher ist kein Arzneimittel für die Behandlung – ich zitiere unser Label – „von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt“ – Zitatende – zugelassen.

Kurz zum bisherigen Therapiespektrum: Es existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen für eine systemische Therapie seitens der Fachgesellschaften. Für alle Substanzen mit undifferenzierten Zulassungen, zum Beispiel Azathioprin und Kortikosteroide, liegen keine Daten in diesem Anwendungsgebiet vor.



Kurz zur EMA- und G-BA-Beratung: Die EMA unterstützte mangels Alternativen das placebokontrollierte Design von RELIEF, der pivotalen Studie. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT fest. Die pivotalen Studie der Phase III namens RELIEF erlaubt in einem kontrollierten Design die Beobachtung, dass ein deutlicher und signifikanter Effekt auf die Anzahl der Aphthen bereits innerhalb der ersten zwei Wochen eintritt und bis Woche 12 unvermindert anhält. Beides spiegelt sich auch direkt in der empfundenen Schmerzhaftigkeit wider. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte zudem eine vollständige Remission der oralen Aphthen, verbunden mit einer Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität sowie der Lebensqualität. Die vorteilhaften Behandlungsergebnisse hatten in einer angeschlossenen Extensionsphase derselben Studie über weitere 52 Wochen Bestand. Die Bewertung des IQWiG fokussierte sich auf zwei Punkte, wegen denen kein Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Zunächst erstens, die zweckmäßige Vergleichstherapie sei nicht umgesetzt worden. Es wurden potenzielle Studienkomparatoren benannt. Für keinen dieser Komparatoren, auch nicht für diejenigen mit undifferenzierter Zulassung beim Morbus Behçet, liegen akzeptable Evidenzen im Anwendungsgebiet vor. Das bestätigen auch aktuelle Leitlinien. Wie also hätte man – – Wir hatten jetzt gerade eine Rückkoppelung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein Teilnehmer musste stummgeschaltet werden; der ist aber jetzt weg. Bitte. Es geht weiter.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Gut. Ich war stehen geblieben: Wie also hätte eine pivotalen Studie mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes hier designt sein können? Und wie hätte man einen Effekt bewerten können? Das Cochrane-Institut kam 2014 zu dem Schluss, dass für kein Arzneimittel eine Behandlungsempfehlung bezüglich oraler Aphthen ausgesprochen werden kann. Die RELIEF-Patienten hatten im Mittel eine seit 6,8 Jahren bestehende Diagnose Behçet, waren somit erheblich vorbehandelt, unter anderem mit Immunsuppressiva und/oder systemischen Kortikoiden, ohne ausreichenden Erfolg bezüglich ihrer oralen Aphthen, sodass auch aus dieser Perspektive eine Fortführung einer gescheiterten Therapie nur im Kontrollarm fragwürdig gewesen wäre. Das bestätigt auch die G-BA-Beratung zur zVT. Ich zitiere: „Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ – Zitatende. Das Protokoll schloss für die zwölfwöchige kontrollierte Phase Colchicin, Glucocorticoide, Immunsuppressiva und Biologika aus. In der 52-wöchigen Extension waren Colchicin sowie Steroide bei Patienten ohne ausreichendes Ansprechen als Rescue-Therapie erlaubt, wurden aber kaum benutzt. Wir sind daher weiter der Überzeugung, dass die Placebokontrolle in RELIEF unter diesen Umständen der genannten zVT entspricht. Für den Aspekt zVT wurden also geeignete Daten eingereicht, die aus unserer Sicht hätten bewertet werden können.

Ich komme zum zweiten Punkt des IQWiG: Die kontrollierte Studienzeit sei mit zwölf Wochen zu kurz gewesen; es hätten 20 Wochen sein müssen, das Minimum bei chronischen Erkrankungen. Das Design der RELIEF-Studie mit einer zwölfwöchigen Placebokontrolle entspricht dem üblichen Vorgehen der EMA bei hochsymptomatischen Erkrankungen mit hohem Leidensdruck und fehlender Therapiealternative. Insbesondere hier scheint auch aus Patientenperspektive das Vorenthalten einer Therapie, wenn jemand aus der Phase II bereits eindeutige Hinweise auf Wirksamkeiten der ... (akustisch unverständlich) Indikation hatte, über einen Zeitraum von zwölf Wochen hinaus als fragwürdig. Weiterhin muss die von vornherein integrierte Extensionsphase über weitere 52 Wochen ebenso in Betracht gezogen werden, da

sie alle Zweifel bezüglich nachlassender Wirkung in dieser chronischen Erkrankung ausräumen kann. Der frühmanifeste volle Effekt ab Woche 2 bleibt bis zum Ende der Extensionsphase vollständig erhalten und verschwindet umgehend auf das Ausgangsniveau nach Absetzen von Apremilast. Vor dem Hintergrund dieser Umstände erscheint das Beharren auf einer 24-Wochen-Frist für die kontrollierte Phase der pivotalen Studie als ausgesprochen formal. Wir sind daher weiterhin der Auffassung, dass RELIEF auch bezüglich des formalen Kriteriums der Laufzeit im Sinne der Bewertung auf einen Zusatznutzen hin auswertbar ist.

Zusammenfassend sprechen wir heute über das erste erfolgreiche aus zwei im *New England Journal of Medicine* publizierte RCTs bestehende dedizierte Entwicklungsprogramm bei oralen Aphthen des Morbus Behçet, für die bisher keine spezifisch zugelassene Therapie existiert, das einen wesentlichen Fortschritt für betroffene Patienten darstellt und für das aus den im Dossier dargestellten Daten die Beurteilung und Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens möglich und gerechtfertigt ist. – Wir danken für die Aufmerksamkeit und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich hätte die erste Frage an Frau Professor Kötter und Herrn Professor Zouboulis. Ganz banal – wir haben gerade zur zVT einiges gehört –: Wie werden Patientinnen und Patienten mit Morbus Behçet, die orale Aphthen haben, bislang in der Versorgung real behandelt? Was macht man da? Daraus kann man dann ableiten, a) wie die zVT definiert ist, b) wie lang möglicherweise hier eine Behandlung sein muss, um adäquate Ergebnisse zu liefern. Was macht man mit diesen Patienten? Frau Kötter, beginnen wir mit Ihnen. Dann würde ich Herrn Zouboulis zu Wort kommen lassen. – Frau Professor Kötter.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Vielen Dank. – Bei den oralen Aphthen gibt es unterschiedliche Ausprägungen, auch beim Behçet-Syndrom. Es geht hier um die Patienten, die man nicht mit Lokalthherapie, was eigentlich sozusagen der Standard wäre, in den Griff bekommt, die also weiter schwere schmerzhaften Aphthen haben, in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind und die wir dann, wenn wir die Notwendigkeit sehen, systemisch behandeln. Da ist primär eigentlich Colchicin bei uns das Medikament der Wahl, das leider Off Label ist – ich habe es in meinem Gutachten ausgeführt –, am Anfang oft in Kombination mit systemischen Steroiden, die man aber nach meiner Erfahrung – Herr Zouboulis hat sicher noch größere Erfahrungen mit den Aphthen als ich – in hohen Dosen geben muss und auch über lange Zeit in hohen Dosen geben müsste, um die Aphthen zu unterdrücken. Das kann man eigentlich mit allen Erkenntnissen, die man heute zu Langzeitsteroiden hat, nicht vertreten. Wenn Colchicin nicht wirkt, was bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten leider der Fall ist, oder nicht vertragen wird, was auch nicht so selten vorkommt, wäre Azathioprin das, was man als Nächstes versuchen würde. Aber auch da haben wir eine hohe Rate an Patienten, die nicht anspricht; und am Ende der Fahnenstange sozusagen wären dann die TNF-Blocker, die wiederum für diese Indikation nicht zugelassen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kötter. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Zunächst guten Tag! – Die Aphthen bezeichnet man als diverse Erkrankung. Wir haben es mit einer sehr häufigen Erkrankung zu tun. Das ist die Rezidivierung am Herzen, die mit Morbus Behçet nichts zu tun hat. Die Aphthen bei Morbus Behçet bezeichnen wir auch als maligne Aphthen,

weil sie progredient sind. Das bedeutet, dass die Zahl der Aphthen zunimmt. Die Wahlmöglichkeiten werden immer weniger, und die Aphthen gehen von dem vorderen Mundanteil Richtung Pharynx. Diese Patienten finden selten eine Besserung bzw. nur vorübergehend eine Besserung unter lokaler Therapie. Wie Frau Kötter gesagt hat, ist das Medikament, das in der akuten Phase, also bei vorhandenen Aphthen am meisten wirkt, Kortison in hohen Dosen. Aber erstens kann man das nicht lange halten, zweitens hat Kortison keine präventive Wirkung. Wenn der nächste Schub kommt, unabhängig ob Sie therapieren ja oder nein, und sogar in der erwarteten Stärke, ist Kortison ein Verbesserungsmedikament, keine präventive Therapie.

Colchicin kann bei manchen Patienten wirken. Wir haben allerdings das Problem, wenn das Colchicin abgesetzt wird, und das muss man machen, falls der Patient eine Besserung sieht, der Patient eine Tachyphylaxie bekommt und das Medikament in der zweiten oder dritten Gabe kaum wirkt.

Es gibt Kombinationen von Colchicin und Pentoxifyllin. Initiale offene Studien haben eine Hoffnung gebracht, allerdings sind unsere Erfahrungen eher negativ. Ciclosporin kann man in einer Dosis von 3 mg pro Kilogramm bis 5 mg pro Kilogramm geben, unter 3 mg pro Kilogramm funktioniert das nicht. Das Medikament kann man bekannterweise in dieser Dosis nicht lange halten, sowohl der Blutdruck als auch die Nierenschädigung als auch ... (akustisch unverständlich), was für die Erkrankung kontraproduktiv ist, und Psychose sind eine Reihe von Nebenwirkungen, die sehr häufig auftreten.

Azathioprin hat bei den Aphthen kaum eine Wirkung, es ist eine lange Therapie. ... (akustisch unverständlich) war am Anfang ein Medikament, das wir erfolgreich Off Label in Deutschland verwendet haben, wirkt bei allen anderen Symptomen außer bei den Aphthen. Man braucht vier bis sechs Monate, um das Medikament kontinuierlich zu geben, um unter dem Medikament eine Besserung bzw. eine Protrahierung der freien Intervalle zu sehen. Kurzum: Wir sind, was Aphthen betrifft, in großen Schwierigkeiten. Die befürchtete ... (akustisch unverständlich) spricht teilweise auf Azathioprin, spricht auch auf Ciclosporin in hohen Dosen bis zu 4 mg pro Kilogramm, spricht auch auf das ... (akustisch unverständlich) der Aphthen, ist das Problem, das wir immer hatten und gleichzeitig, was die Lebensqualität der Patienten am meisten verschlechtert ... (akustisch unverständlich) Probleme und dass sie häufig Kortison bekommen in der Hoffnung, dass etwas passiert. Also, es gibt eine große therapeutische Lücke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Jetzt schaue ich in die Runde. Fragen bitte! Anmerkungen? – Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer hat eine nur zwölf Wochen dauernde Studie im Placebovergleich durchgeführt. Ist diese Therapie eine Dauertherapie? Wie würden Sie das einschätzen? Kann man nach zwölf Wochen wirklich schon etwas über den Erfolg der Behandlung bzw. auch die Nachhaltigkeit sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Bickel. – Wer möchte? Frau Kötter oder Herr Zouboulis oder beide?

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Ich lasse Frau Kötter den Vortritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kötter, bitte.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Ich kann kurz etwas dazu sagen. Herr Zouboulis hat, glaube ich, angedeutet, er lässt mir den Vortritt. Aber er sagt gleich auch noch etwas. – Ich denke schon, dass man das kann. Man hat das in der ersten Studie ganz gut gesehen, in der Vorstudie RELIEF 1, in der man die Placebogruppe auf Verum gewechselt und gesehen hat, dass die Verumgruppe im Vergleich zu vorher auch signifikant weniger Aphthen hatte, wo die Aphthen unter Placebo nicht zurückgegangen waren. Bei den Patienten, um die es hier geht, die Herr Zouboulis sehr schön beschrieben hat, ist es wirklich so, dass die so langwierig und so häufig Aphthen haben, dass man schon nach zwölf Wochen meines Erachtens gut beurteilen kann, ob ein Medikament wirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kötter. – Herr Professor Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Wenn wir versuchen, ein Medikament auf seine Wirksamkeit bei den Aphthen zu beurteilen, müssen wir zwei Faktoren berücksichtigen: einmal die therapeutische Wirkung und zweitens die präventive Wirkung. Bei dieser Studie, auch wenn sie kurz ist, zwölf Wochen, haben alle Patienten Aphthen gehabt. Das bedeutet, wir können die therapeutische Wirkung bei einem bestimmten Schub beurteilen und das wurde bei der Studie positiv bewertet. Interessanterweise – diese Publikation hat das nicht so betont – gibt es in dieser Studie Daten, die uns erlauben, zu sehen, dass trotz der Kürze der Studie eine präventive Wirkung des Medikaments vorliegt. Eine Verlängerung der aphthenfreien Intervalle liegt signifikant vor. Zweitens haben wir eine Abnahme der Patienten, die einen zweiten Schub bekommen haben, gut gezeigt. Das bedeutet in der Situation, dass wir keine Vergleiche haben – wir haben kein perfektes Medikament für Aphthen – sind meines Erachtens beide Faktoren trotz kurzer Dauer der Studie – 12 Wochen – gegeben. Wir würden uns eine Studie für zwei, drei Jahre als Langzeitstudie wünschen, aber die Frage von Ihnen ist klar und die Antwort ist genauso klar von meiner Seite: Die zwölf Wochen aufgrund des Studienplans reichen trotz der Kürze der Zeit zur Beurteilung sowohl der therapeutischen als auch der präventiven Wirkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Zouboulis. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-SV.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pU, und zwar geht es darum, warum in der Studie Patienten mit schweren Organmanifestationen ausgeschlossen waren. Nach den Aussagen der Stellungnahme wäre eine parallele Gabe von Adalimumab und Azathioprin durchaus möglich gewesen. Insofern wäre das kein Ausschlussgrund gewesen. Würden Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Römmler-Zehrer, bitte.

**Frau Dr. Römmler-Zehrer (Amgen):** In dieser Studie wurden Patienten mit großen Organbeteiligungen ausgeschlossen, und zwar durften sie das innerhalb des Jahres davor nicht gehabt haben. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit oralen Aphthen, da dies die Manifestation ist, die bei den Patienten mit Behçet-Syndrom am häufigsten auftritt und wir uns somit auf diese Ausprägung konzentriert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, das ist, glaube ich, nicht die volle Antwort, oder?

**Frau Groß:** Tatsächlich ist es so, dass die schweren Manifestationen ein Problem sind, das auf jeden Fall – – Die Frage ist: Wäre eine parallele Behandlung der oralen Aphthen zusätzlich zu den Organmanifestationen möglich gewesen? Auf diese Frage bekommt man durch die Studien keine Antwort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Groß. – Wer möchte noch mal? – Herr Dornstauder.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Um das genauer zu präzisieren, was Frau Römmler-Zehrer gerade ausgeführt hat: Man muss sich bei diesem Studiendesign – und das haben wir, wenn wir uns andere Manifestationen und die vielfältigen Manifestationen ansehen, die es gibt, auf eine Manifestation fokussieren, um möglichst von der Krankheitsschwere bei dieser seltenen Erkrankung gut ausgleichen zu können, was die Morbiditätslast angeht, um eine valide Bewertung erzielen zu können. In dem Moment waren nur die oralen Aphthen in einem Zustand, die einer systemischen Therapie bedurften. Weitere Manifestationen waren zum Teil aktiv, bedurften aber keiner systemischen Therapie, um hier genau auf diese Manifestation fokussieren zu können. In den Leitlinien sieht man, dass man je Manifestationen immer unterscheidet und dadurch spezifizieren konnte und damit ein sehr zielgerichtetes Wirkprofil etablieren konnte. Das ist die erste Studie, die das in diesem Bereich wirklich beweisen konnte. Die weitere Behandlung – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie ruhig! Sie hatten nur eine Pause eingelegt und wer hier Pause macht, hat verloren. – Sie können weitermachen, bitte.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Sie hatten noch den Punkt mit der Weiterbehandlung erwähnt. Da nur auf die oralen Aphthen fokussiert wurde, wurden auch nur diese gezielt behandelt und damit wurden die anderen Therapien ausgeschlossen, die für eine andere systemische Beteiligung infrage gekommen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchten die Praktiker dazu etwas ergänzen? Ist das so, Frau Kötter?

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Ja, gerne, ganz kurz vielleicht. – Es gibt – das ist relativ neu publiziert, aber mehrfach inzwischen –, verschiedene Subtypen der Erkrankung. Das ist für uns als Rheumatologen etwas, was wir durchaus nachvollziehen können. Das sind nämlich die Patienten, die wirklich schwere Aphthen haben; sie haben dann häufig auch eine Arthritis und Hautveränderungen. Die ganz schweren Manifestationen der Erkrankung sind bis auf die Augenbeteiligung Gott sei Dank eher selten. Man wird nicht ein Medikament, von dem man sich nicht sicher ist, ob es überhaupt wirkt – das musste man postulieren, zumindest vor der RELIEF-1-Studie – bei jemanden einsetzen, der eine Augenbeteiligung hat und zu erblinden droht.

Die anderen Manifestationen waren – ich habe an der Studie teilgenommen – durchaus, wie Herr Dornstauder sagte, vorhanden, aber wahrscheinlich aufgrund der doch relativ geringen Patientenzahl vielleicht nicht gut auswertbar. Das weiß ich nicht, dazu müsste die Firma Stellung nehmen. Aber wenn man ein Symptom hat – und das ist sehr häufig, eben das

häufigste bei Behçet die Aphthen –, wo das Medikament wirkt, dann kann man sich auch trauen, es bei den anderen Manifestationen bei diesen Subtypen, die ohne schwere Organmanifestation einhergehen, weiter zu untersuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel und dann Frau Nink. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Nink, IQWiG.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Professor Zouboulis. Das habe ich eben noch nicht ganz verstanden. Ich habe nach diesen 12-Wochen-Daten gefragt und Sie haben gesagt, ja, bei der therapeutischen Wirkung sieht man den Effekt, und Sie haben das gleichzeitig für die präventive Wirkung gesagt. Kann man denn wirklich bei 12-Wochen-Daten auf die präventive Wirkung schließen? – Das ist die Frage, die ich an Sie habe.

Ich habe dann noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum Sie mit 12-Wochen-Studiendaten vergleichend jetzt allerdings auch gegen Placebo vorgelegt haben. Dann hätte ich noch eine weitere Frage, die ich vielleicht danach anschließen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann zunächst Herr Zouboulis, dann der pharmazeutische Unternehmer. Herr Zouboulis, wie kann man aus den 12-Wochen-Daten eine präventive Wirkung absehen? Also müsste im Prinzip die Frage beantwortet werden: Wie entsteht oder wie verläuft hier das Krankheitsgeschehen? Kommt es zu einer Abheilung? Wie kann man sehen, ob dann vielleicht ein neuer Schub oder wie auch immer kommt? Und das alles innerhalb von drei Monaten. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Es ist genauso, wie Sie das sagen: Zunächst, wenn man den Verlauf der Erkrankung die Aphthen betreffend beurteilt, benötigen wir am Anfang bei Morbus Behçet, um überhaupt die Diagnose orale Aphthen zu stellen mindestens zwei akute Beteiligungen, zwei Schübe innerhalb eines Jahres. Das heißt, das ist im Verlauf sehr kurz, innerhalb von drei Jahren. Diese zwei Schübe pro Jahr erfüllen die Option, und es gibt Patienten, die kaum aphthenfreie Intervalle haben. Das ist der klinische Verlauf. Die Frage ist ganz klar: Kann man mit zwölf Wochen eine präventive Wirkung beurteilen? Die Antwort ist: In diesen zwölf Wochen kann man sie beurteilen, soweit man sagt nicht signifikant – ad 1, eine Verlängerung der freien Intervalle hat zum nächsten Schub innerhalb dieser zwölf Wochen und zweitens, wenn weniger Patienten als im Placebo einen zweiten Schub bekommen. Also, wir sprechen immer über diese zwölf Wochen. Beide sind nach den Daten, die uns das Unternehmen vorgelegt hat, signifikant gegeben. Damit kann ich sagen, dass die zwölf Wochen, ich spreche nicht über ein oder zwei Jahre – – Innerhalb dieser zwölf Wochen sehen wir eine signifikante präventive Wirkung, weil beide Faktoren signifikant verbessert sind. Was nach einem oder zwei Jahren passiert, sollten Studien zeigen, die so lange dauern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die zweite Frage ging an den pharmazeutischen Unternehmer. Wieso haben Sie nur zwölf Wochen gemacht? Dann hat Frau Bickel die dritte Frage. – Bitte schön, pU, Frau Römmler-Zehrer.

**Frau Dr. Römmler-Zehrer (Amgen):** Die Studiendauer an sich ging über 64 Wochen. Wir haben eine zwölf Wochen kontrollierte Placebophase. Es ist bei den oralen Aphthen normalerweise keine Mindestdauer angegeben, die behandelt werden sollte oder muss. Da wir in diesen zwölf Wochen in dem Placebovergleich schon eine deutliche Wirksamkeit von

Apremilast auf die oralen Aphthen gesehen haben bezüglich des Ansprechens der oralen Aphthen, aber auch der Dauer des Ansprechens und auch, wie Herr Professor Zouboulis gerade gesagt hat, die Dauer bis zum Rezidiv ist alles deutlich unter Apremilast signifikant wirksamer gewesen. Dieses Ansprechen hat sich auch nach den zwölf Wochen in den weiteren 52 Wochen bestätigt, sodass wir im Folgenden abwägen mussten, wie diese hochsymptomatischen Patienten adäquat behandelt werden können und wollten sie deshalb nicht länger auf einer insuffizienten Placebothherapie lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Sie hatten noch eine Frage.

**Frau Bickel:** Das Studiendesign haben Sie gewählt. Sie haben letztendlich einen Placebovergleich gewählt, und es waren laut G-BA auch aktive Kontrollen oder Komparatoren möglich. Es ist nicht so, wir würden auch Komparatoren im Off Label anerkennen. Diesen Placebovergleich haben Sie gewählt. Trotzdem die Frage noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist die Therapie mit Apremilast eine Dauertherapie?

Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker, was die Komparatoren angeht. Der G-BA hat zusätzlich auch Thalidomid und Dapson als Komparatoren bestimmt. Weil Sie eingangs nicht darauf eingegangen sind, was mit Dapson und Thalidomid ist, würde ich von den Klinikern noch mal den Stellenwert wissen wollen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Erster Teil pU. – Herr Dornstauder.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Herzlichen Dank. – Zum ersten Teil: Ja, es ist eine Dauertherapie, das können wir bestätigen. Genau deshalb haben wir das 64-wöchige Design genommen. Zur Bewertung der oralen Aphthen aber ist auch in dieser Phase – das können wir auch noch mal betonen aus den Ausführungen zuvor – wirklich valide bewertbar gewesen, dass man die Zeit bis zur Remission und auch das Rezidiv betrachten konnte. Was die Komparatoren anging: Wir haben das noch einmal im Detail geprüft. Wir hatten uns vorher auf das Cochran-Institut bezogen und selbst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es ergibt sich kein evidenzbasierter Wirksamkeitsnachweis, und eine direkte Zulassung in den oralen Aphthen lässt sich auch nicht identifizieren, allenfalls überschneidet die Behandlung andere Manifestationen. Aber hier fokussieren wir uns auf die oralen Aphthen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kliniker, Ergänzung zum zweiten Teil der Frage von Frau Bickel? – Frau Professor Kötter.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Da ging es um die Frage Thalidomid und Dapson, warum wir das nicht erwähnt hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, genau, Frau Professor.

(Zuruf)

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Aus internistischer Sicht sind wir mit beiden Medikamenten wegen des Nebenwirkungsspektrums sehr zurückhaltend. Ich weiß, dass die Dermatologen Dapson, glaube ich, noch häufiger einsetzen. Aber Thalidomid kennt man mit seiner Vorgeschichte, und die Hauptnebenwirkung ist eine Polyneuropathie, selbst wenn man das Risiko für ungeborene Kinder außer Acht lässt, und die tritt relativ häufig auf. Abgesehen davon ist es eigentlich als Schlafmittel produziert worden und hat auch da entsprechende Nebenwirkungen.

Das würde man sicher nicht, oder ich zumindest, in meiner Patientenkohorte einsetzen. Dapson macht eine Methämoglobinämie, und soweit ich weiß, ist die Wirkung bei Aphthen bei Behçet auch nicht so extrem gut. Aber da hat Herr Zouboulis sicherlich die größere Erfahrung. Also, zusammengefasst würde ich beides nicht einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kötter. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Thalidomid ist nach den Studien ein wirksames Medikament für die Aphthen. Es gibt Studien aus den USA, und es gibt eine europäische Studie aus Portugal. Allerdings tritt die Neuropathie dosisunabhängig auf und ist nach Absetzung des Medikaments nicht revidierbar. Die Berichte aus den USA ... (akustisch unverständlich). In Deutschland – das muss ich zugeben – habe ich mich bisher nicht getraut, das Medikament aufgrund der Geschichte zu geben. Damit haben wir null Erfahrung. Ich würde aber, wenn ich gefragt werde, keiner Firma empfehlen, Thalidomid als Vergleich zu nehmen, weil ein Patient mit Neuropathie, dann ist die Studie erledigt und jeder Patient ist ein Patient zu viel.

Was Dapson betrifft, ist eine ... (akustisch unverständlich) Situation, weil wir sagen, alle Medikamente, die eine antineutrophile Wirkung haben, haben so eine Art Erhöhung des Grades der Wirkung. Colchicin und Dapson ... (akustisch unverständlich) TNF-Inhibitoren. Interessanterweise ist der Morbus-Behçet-Effekt nicht eine neutrophile Dermatose. ... (akustisch unverständlich) und alle Beweise sprechen dafür, dass beide Gruppen ... (akustisch unverständlich) dabei sind und attrahiert werden. Damit haben wir nur eine halbe Wirkung. Das zeigt genauso das Colchicin und Dapson: Man wird eine Wirkung des Colchicin ... (akustisch unverständlich). Man wird beim Dapson eine Wirkung bei der Hautmanifestation, eine leichte Wirkung bei ... (akustisch unverständlich) kaum Wirkung bei Aphthen mindestens für einen gewissen Zeitraum von sechs Monaten. Das ist der Grund, warum ich Dapson nicht als ein Vergleichsmedikament sehe.

Ein Punkt vielleicht nur zur vorherigen Aussage über Dauertherapie oder nicht Dauertherapie. Wir setzen als Kliniker eine Dauertherapie ... (akustisch unverständlich). Man würde nicht sagen, nehmen Sie das Medikament für die Ewigkeit. Wenn wir das Medikament geben und wir erwarten eine sechsmonatige Freiheit von Symptomen ... (akustisch unverständlich) Absetzen zu machen, egal welche Therapie bei Morbus Behçet. Bei manchen Patienten klappt es, dass sie keine Symptome mehr haben, bei manchen Patienten gibt es eine ... (akustisch unverständlich). Also, wir gehen nicht auf die Ewigkeit, wir haben diese Grenze gesetzt, um irgendwann Pause zu machen, um zu sehen, ob wir langfristig etwas erreicht haben, ja oder nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Zouboulis. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. – Vielleicht noch eine Rückfrage: Colchicin ist das auf der gleichen Ebene wie Apremilast oder wird das vorher eingesetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zouboulis.



**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Frau Bickel, das ist eine sehr wichtige Frage. Das kann man nur beantworten, wenn wir eine klare placebokontrollierte Studie mit Colchicin hätten. Die haben wir nicht. Das bedeutet, um das zu beantworten, müssten wir eine solche Studie von zwölf Wochen haben wie die andere, also Colchicin gegen Placebo, oder wir müssen eine komparative Studie machen Apremilast gegen Colchicin. Solange es diese zwei Studien nicht gibt, kann ich leider Ihre Frage nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Nink und dann Frau Groß. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, einfach mit der Bitte um so einen Abgleich, weil Sie beschrieben haben, dass Sie bei Patienten, die symptomatisch sind, versuchen, eine Linderung herbeizuführen und wir gleichzeitig in der Studie in dem Vergleichsarm die Situation hatten, dass quasi an Therapie nichts erlaubt war, außer der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie. Überhaupt nicht erlaubt waren jegliche systemischen Therapien während dieser 12-Wochen-Phase, und es waren auch keine systemischen und keine topischen Kortikosteroide erlaubt, ob das eigentlich das widerspiegeln würde, wie Sie Patientinnen und Patienten behandeln, wenn die hochsymptomatisch in der Praxis vorstellig werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Köpper.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Wir würden erst einmal topisch behandeln und auch mit topischen Steroiden. Wenn das nicht reicht, würden die Patienten primär zur Akutlinderung erst mal wieder – wie Herr Zouboulis es auch beschrieben hat – Steroide bekommen, relativ hochdosiert. Damit würde man sich aber den Vergleich verfälschen. Das ist der Grund, warum man so vorgegangen ist wie man vorgegangen ist, und ich finde, man kann das bei den Aphthen trotz des Leidensdrucks – man provoziert damit keine bleibenden Schäden –, sodass man das durchaus über eine relativ kurze Zeit vertreten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Zouboulis.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Kortison ist ein Wundermedikament für die akute Phase, ist ein Terrormedikament in der Dauer. Wir setzen die sieben Tage als Grenze. Wenn Sie hochdosiert, zum Beispiel ... (akustisch unverständlich)-therapie, 100 mg i.v. drei Tage geben, erreichen Sie eine deutliche Besserung der Aphthen. Nach drei Tagen ändern die Aphthen ihren normalen Ablauf ... (akustisch unverständlich) oder Sie haben eine Verschlechterung. Das bedeutet in der Praxis, ... (akustisch unverständlich), weil zunächst mal der Patient nicht gebessert wird, zum anderen, dass der Patient keine Aphthen hat. Da würden wir alles tun. Aber dafür brauchen wir ein Basismedikament. Wir brauchen ein Basismedikament für längere Zeit und dazu selbstverständlich ein zusätzliches Medikament. Also, praktisch, wie Frau Professor Kötter gesagt hat, zunächst eine lokale Therapie, bei Morbus Behçet ... (akustisch unverständlich) eine minimale Wirkung. Das sind meine Erfahrungen über 30 Jahre. ... (akustisch unverständlich) drei Tage, vier Tage, maximal fünf Tage. Das wird meines Erachtens, wenn ich in der Projektion in die Zukunft sehen kann, die Therapie. Wenn wir erreichen, dass die

Patienten sechs Monate keinen Schub haben, dann absetzen und Kontrolle des Patienten. Das wäre meines Erachtens die normale Therapie, zumindest nach den heutigen Kenntnissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, sind Sie damit zufrieden? Mehr zufrieden als ich?

**Frau Nink:** Ich habe keine weiteren Fragen dazu, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Groß.

**Frau Groß:** Ich habe noch eine Frage an den pU zur Vortherapie. Es wurde vorhin geäußert, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die in den letzten zwölf Monaten eine immunsuppressive Therapie hatten. Soweit ich mich erinnere, hatte aber der überwiegende Teil eine Vortherapie mit Colchicin. Das bedeutet doch, wenn die innerhalb der letzten zwölf Monate keine immunsuppressive Therapie hatten, dass sie die aufgrund der oralen Aphthen nicht gebraucht haben. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Danke für die Frage. Ich glaube, dann ist es wahrscheinlich zu einem Missverständnis gekommen. Bis zum Beginn der Studie durften Patienten systemische Therapien erhalten, insbesondere dann, wenn sie für andere Manifestationen damals infrage kamen. Aber es erwies sich, dass sie beim Einschluss dann unzureichend waren. Ein Großteil hatte Colchicin erhalten, Azathioprin war auch zum Teil enthalten, ich glaube, insgesamt mit 8 Prozent, auch hatten die Patienten in der Vergangenheit schon Biologika erhalten. Wir wollen nur den Punkt richtigstellen, weil das vorher missverständlich aufgenommen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Groß?

**Frau Groß:** Ich hatte es so verstanden, dass immunsuppressive Therapien, also nicht Colchicin, das konnte wohl bis zum Schluss gegeben werden, aber dass beispielsweise TNF- $\alpha$ -Blocker in den letzten zwölf Monaten vor Studienbeginn nicht gegeben werden durften, diese Therapien dann zur Behandlung auch nicht erforderlich waren oder bei diesen Patienten zur Behandlung der oralen Aphthen nicht eingesetzt wurden.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Das ist, wenn man die erste Protokollversion betrachtet, richtig, aber im Amendment wurde das wieder herausgenommen. Wenn nämlich Patienten zur Behandlung einer anderen Manifestation ein Biologikum benötigt haben, durften sie es auch erhalten. Für die oralen Aphthen sind die Therapien nicht zugelassen, aber wenn sie für andere Manifestationen notwendig waren, haben die Patienten dementsprechend ein Biologikum auch in der Vorbehandlung erhalten. Entsprechend wurde das mit der richtigen Absetzzeit beendet, bevor die Apremilast-Basis gestartet wurde. Das längste dabei waren sechs Monate, aber das ist Secucinumab. Bei TNF- $\alpha$  war es je nach Wirkstoff etwa vier Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel jetzt, KBV.

**Frau Bickel:** Ich muss noch einmal eine Frage an die Kliniker stellen. Sie hatten eben, Herr Professor Zouboulis, ausgeführt, wenn es unter der Apremilast-Therapie immer noch zum Schub kommt, würde man noch Kortison geben. Jetzt aber, bevor es überhaupt Apremilast

gab, ist mir jetzt immer noch nicht ganz klar: Haben Sie dann eine systemische Therapie eingesetzt, oder ist es so, wie der pharmazeutische Unternehmer sagt, dass es da eigentlich keine gab, außer Azathioprin, das möglicherweise zugelassen ist, aber eben auch Nebenwirkungen hat? Thalidomid haben Sie ausgeschlossen, Dapson hatten Sie ausgeschlossen, aber haben sie beispielsweise TNF-alpha-Blocker eingesetzt, bevor es Apremilast zugelassen gab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Fangen wir mit Herrn Zouboulis an, dann ergänzend Frau Kötter. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Diese Erkrankung ist eine systemische Erkrankung. Jede Person kann befallen werden. Der Phänotyp ist von Patient zu Patient, von Herkunft zu Herkunft und von Geschlecht zu Geschlecht sehr unterschiedlich. Das bedeutet, wir beurteilen jeden Patienten individuell. Da kann man auch eine bestimmte Gruppe an Patienten nehmen, junge Männer, die sehr krank werden können mit Erblindung, mit Gehirnsymptomatik, mit Großgefäßbefall usw. Das ist eine ganz andere Gruppe als die Gruppe, die Sie entsprechend ... (akustisch unverständlich). Orale Aphthen sind die häufigsten und auch die erste häufigste Manifestation. Manche Patienten bekommen ein-, zwei-, dreimal in ihrem Leben einen sehr starken systemischen Schub mit Augenbefall und Befall aller Organe. Das hinterlässt Narben. Oder sie haben fast lebenslang eine milde Symptomatik mit oralen Narben ... (akustisch unverständlich) Gelenkbeschwerden und ab und zu Augenbeschwerden.

Das ist die Situation. Das bedeutet, ein Patient, der mit voller Symptomatik zu uns kommt, bekommt die Therapie nach dem befallenen Organ. Wir haben ganz klare Vorstellungen: Therapie der ersten Wahl, Therapie der zweiten Wahl oder Therapie der dritten Wahl. Dann gibt es eine Menge anderer Medikamente, ... (akustisch unverständlich). Wenn diese Patienten eine Stabilität haben, wenn wir sehen, dass diese ... (akustisch unverständlich) einen starken systemischen Schub. Was bei diesen Patienten in der Regel bleibt, sind ihre oralen Aphthen, ab und zu genitale Ulcera, selten eine Arthritis, dass die Gelenke wechseln und ab und zu eine milde Augensymptomatik, weil wir die Augensymptomatik wie eine systemische ... (akustisch unverständlich) Symptomatik betrachten. Jetzt kommen verschiedene Medikamente infrage. Wir sprechen über TNF-Inhibitoren. Die kommen nur bei der Augenmanifestation infrage. Die haben kaum Wirkung – ich habe erklärt, warum –, die kommen für die Aphthen nicht infrage. Und dann die Gelenkbeschwerden; vielleicht ein bisschen mit Colchicin, aber nicht ganz, Dapson kaum. Die genitalen Ulcera verhalten sich fast ähnlich wie die Aphthen, sind aber viel seltener. Das bedeutet, das Problem, das wir bei einem sehr gut behandelten Patienten haben, ist, dass er rezidivierende orale Aphthen hat und damit die Lebensqualität schlecht ist und zweitens die Riesenangst, dass die Erkrankung mit voller Wucht wiederkommen kann. Die Angst, das muss ich zugeben, ist nicht von der Hand zu weisen, weil die Reaktivierung des Immunsystems jedes Mal, wenn die Aphthen kommen könnten ... (akustisch unverständlich). Aber unser ... (akustisch unverständlich) ist, dass wir einen solchen Patienten in eine Situation bringen, dass er über längere Zeit keine Symptome hat, in der Hoffnung ... (akustisch unverständlich) und damit nicht mehr diese große Gefahr hat, unter einer massiven systemischen Manifestation ... (akustisch unverständlich).

Wir waren bis jetzt kaum in der Lage, das zu erreichen. Wir haben viele Studien gemacht, auch eine deutsche Studie unter Leitung von Frau Professor Kötter, und waren nicht in der Lage, zu sagen: Wir haben es geschafft. Wir haben alles Mögliche gemacht, ohne überhaupt etwas zu erreichen, ohne irgendetwas erreicht zu haben. Das bedeutet, wir brauchen viel mehr als Apremilast zur Behandlung dieser Erkrankung. Ich habe allerdings eine große Hoffnung, die allgemeine Manifestation mit Adalimumab, ... (akustisch unverständlich) nicht nur die Erkrankung, und wir erwarten jetzt mehrere Medikamente, wenn es ... (akustisch unverständlich) Manifestationen oder wenn es uns gelingt für die gesamte Krankheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Zouboulis. – Frau Professor Kötter, haben Sie noch Ergänzungen?

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Ich finde, das hat Herr Professor Zouboulis sehr gut zusammengefasst, es geht tatsächlich um die individuelle Ausprägung der Erkrankung bei den Patienten und davon hängt die Therapie ab. Gerade für diese Fälle ohne diese ganz schweren Manifestationen, zumindest zum aktuellen Zeitpunkt, haben wir tatsächlich nichts, was wir wirklich guten Gewissens als Basistherapie, wie der Rheumatologe so gerne sagt, geben würden, um Schübe zu verhindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kötter. – Frau Bickel dazu noch mal.

**Frau Bickel:** Entschuldigung, ich muss jetzt leider doch noch mal nachfragen. Aber das Label für dieses Apremilast ist zur Behandlung von Aphthen im Rahmen von Morbus Behçet. Mir geht es jetzt darum: Was ist die Vergleichstherapie für dieses Erkrankungsbild? Ich verstehe, dass, wenn ich andere Manifestationen habe, dann, sagen wir mal, ein TNF- $\alpha$ -Blocker infrage kommt. Aber wir müssen hier wirklich das Erkrankungsbild betrachten, nämlich die Aphthen im Rahmen von Morbus Behçet. Was würde man da tun? Ich bin jetzt leider etwas verwirrt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer hilft der Verwirrung ab? – Frau Kötter, Herr Zouboulis?

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Wir würden in erster Linie – das hatte ich am Anfang schon gesagt – Colchicin einsetzen, aber das ist a) in Studien nicht so gut untersucht und b) bei einem Großteil der Patienten nicht ausreichend wirksam. Dann haben wir ein Problem, weil Azathioprin nach meiner Erfahrung – ich glaube, die Erfahrung teilt Herr Zouboulis – bei den Aphthen eben noch schlechter wirkt, und die Aphthen sind aber genau für die Patienten lebensqualitätsbeeinträchtigend, auch wegen der Angst, die er gerade beschrieben hat, die nicht unberechtigt ist, einen schwereren Schub zu erleiden. Ob wir den mit so einer Basistherapie wie Apremilast wirklich verhindern können, das ist erst in einer langen Zeit zu zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ergänzend Herr Zouboulis.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Ich verstehe Ihren Bedarf und unseren Bedarf, eine Vergleichsmedikation zu haben; die haben wir nicht. Das bedeutet: Wenn wir Colchicin – – Ich komme zurück auf meine vorherige Antwort, ich brauche eine Studie gegen Placebo, oder ich brauche eine Studie gegen

Apremilast. Ohne dies können wir gar nichts sagen. Bisherige Erfahrungen sind nicht gut. Wenn die gut wären, bräuchten wir heute nicht zusammensitzen. Das bedeutet, es gibt einen eindeutigen Bedarf für die oralen Aphthen bei Morbus Behçet, und wir haben bis jetzt keine Lösung in der Hand, zumindest keine signifikant wirksame Lösung, weil es keine Studien gibt und weil sich keiner dafür interessiert, wenn man das so sagen darf. Wir haben bis jetzt kaum Industrie, die etwas mit dieser Erkrankung zu tun hat. Das kann ich Ihnen mit 30 Jahren Erfahrung sagen. Sie werden es nicht glauben, aber wenn Sie einmal in die Sprechstunde kommen, werden Sie sehen, wie die Patienten leiden, und wir können in der akuten Phase nur vorübergehend helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, noch mal eine Nachfrage.

**Frau Bickel:** Aber das heißt eigentlich, dass der Placebovergleich adäquat ist, oder was muss ich jetzt aus den Antworten herausziehen? Denn für Colchicin gibt es keine Evidenz, und alle anderen kommen eigentlich nicht infrage, nur bei anderen Manifestationen. Ist da ein Placebo adäquat? Das ist die Frage, die man beantwortet haben müsste.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Für das Medikament, was dieses Ziel gesetzt hat, die Aphthen gezielt zu behandeln, ist Placebo leider die einzige Kontrolle. Das ist, vielleicht kann man mich korrigieren, bei Medikamenten – – Als erstes Medikament einer Indikation ist am Ende dieser Studien fast alle gegen Placebo. Ab jetzt, falls dieses Medikament zugelassen wird, wird das Apremilast immer im Vergleich mit den nächsten Medikamenten sein, das ist klar. Das setzt voraus, dass das Medikament zugelassen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Kötter, würden Sie auch so weit gehen und sagen, Placebo ist die richtige zVT? Ich hatte Sie ein wenig einschränkender verstanden.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Es ist die Frage, ob wir sozusagen von unserem aus der Not geborenen klinischen Alltag ausgehen; dann würden wir, glaube ich, alle Colchicin einsetzen. Aber wenn Sie das für eine Studie – – Wenn man ehrlich ist, haben wir für das Colchicin weder die extrem guten klinischen Erfahrungen noch Studien, die uns das belegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Bickel, okay?

**Frau Bickel:** Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Nein. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die zurückliegende gute Stunde noch einmal kurz Revue passieren zu lassen, die wichtigen Punkte aus seiner Sicht herauszuarbeiten, wenn Sie dies möchten. – Wer macht das? Wieder Herr Dr. Kropff, oder macht es ein anderer?

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Das mache ich, vielen Dank. – Vielen Dank für die gute Diskussion, die, glaube ich, auch durch die Nachfragen von Frau Bickel sehr klargemacht hat, was die Schwierigkeit bei der Planung dieser Studien war, ich sage mal durch die Abwesenheit konkreter und belastbarer Evidenz für alle möglichen denkbaren Vergleichstherapien. Ich fand es sehr gut, dass wir die so klar durchdiskutieren konnten, damit auch klar geworden ist, dass dieses Programm vielleicht tatsächlich heraussticht. Wir glauben, wir sind sicher, dass wir mit

der RELIEF-Studie und der vorgelegten Evidenz aus dieser Studie einen wesentlichen Fortschritt und Klarheit in der Behandlung der Patienten mit oralen Aphthen beim Behçet beitragen konnten. Es ist die derzeit wohl beste verfügbare Evidenz für diese Indikation und wäre die Grundlage für die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens aus unserer Sicht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, herzlichen Dank an alle, die Antworten gegeben und Fragen gestellt haben. Wir werden das in unserer Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich bedanke mich bei denjenigen, die nur bei dieser Anhörung bei uns waren.

Schluss der Anhörung: 13:12 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-136 Apremilast**

Stand: August 2019



## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Apremilast

[orale Aphthen, die mit der Behçet-Krankheit assoziiert sind]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter II.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Apremilast</b>	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: <b>„Apremilast ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Krankheit assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt.“</b>
Azathioprin ATC: L04AX 01 Azathioprin acis® 50 mg	Azathioprin acis 50 mg ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen zur Reduktion der Corticoid-Dosis oder bei Patienten, die Corticoide nicht vertragen bzw. bei denen mit hohen Dosen von Corticoiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• schwere Manifestationen des Morbus Behçet</li> <li>• [...]</li> </ul>
Prednison ATC: H02AB07 Prednison acis®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• Vaskulitiden: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a)</li> <li>• andere Erkrankungen: z. B. Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei Penicillinbehandlung der Lues, schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom, Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Eosinophile Fasciitis, Lichen ruber exanthematicus, Epidermolysis bullosa hereditaria (DS: c bis a)</li> <li>• [...]</li> </ul>
Prednisolon ATC: H02AB06 Prednisolon acis®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• Vaskulitiden: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a)</li> <li>• andere Erkrankungen: z. B. Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei Penicillinbehandlung der Lues, schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom, Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Eosinophile Fasciitis, Lichen ruber exanthematicus, Epidermolysis bullosa hereditaria (DS: c bis a)</li> <li>• [...]</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-136 (Apremilast)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 20. Juni 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	11
Referenzen .....	13

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNFi	tumour necrosis factor alpha inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit der Behçet-Krankheit assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation orale Aphthen/Behçet-Krankheit durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.06.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 314 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

---

**Hatemi G et al., 2018 [1] & Leccese P et al., 2019 [3].**

*European League Against Rheumatism (EULAR)*

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The objective of the current project was to update and improve the EULAR Recommendations for the management of BS in the light of the new studies, in addition to identifying the hitherto uncovered areas for future research. The target population for these recommendations includes all physicians and surgeons who are involved in the treatment of BS.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### LoE/GoR

- This 'Oxford system' was used for designating the level of evidence and strength of recommendation



## Recommendations

### Recommendation 1: mucocutaneous involvement

- Topical measures such as steroids should be used for the treatment of oral and genital ulcers. Colchicine should be tried first for the prevention of recurrent mucocutaneous lesions especially when the dominant lesion is erythema nodosum or genital ulcer. (*Level of evidence: IB; strength of recommendation: A*)
- Papulopustular or acne-like lesions are treated with topical or systemic measures as used in acne vulgaris. (*Level of evidence: IV; strength of recommendation: D*)
- Leg ulcers in BS might be caused by venous stasis or obliterative vasculitis. Treatment should be planned with the help of a dermatologist and vascular surgeon. (*Level of evidence: IV; strength of recommendation: D*)
- Drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, tumour necrosis factor-alpha inhibitors or apremilast should be considered in selected cases. (*Level of evidence: IB; strength of recommendation: A*)

### Evidenz:

Several RCTs explored the efficacy of different immunomodulatory and immunosuppressive agents for mucocutaneous lesions. Colchicine was shown to be effective for genital ulcers and nodular lesions especially in women, but there was some controversy regarding its efficacy in oral ulcers (Quellen: 6-8) (...). Considering the safety and good tolerability of colchicine, the group agreed that it should be tried first in patients who have only mucocutaneous involvement. In patients who present with an acute exacerbation of mucocutaneous lesions, topical corticosteroids may help the rapid healing of these lesions. For patients whose lesions continue to recur despite colchicine, immunomodulatory or immunosuppressive drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, tumour necrosis factor alpha inhibitors (TNFis) or apremilast can be used (Quellen: 9–13). The choice of immunomodulatory or immunosuppressive drug in such patients would depend on individual patient characteristics regarding safety, the cost and availability of these agents in each country, and patient preferences. Uncontrolled observational evidence suggests that lactobacilli lozenges may be a safe alternative (Quelle: 14). Dapsone and azithromycin have also been tried with beneficial results (Quellen: 15, 16). Among the newer biological agents, interleukin (IL)-1 blockade with anakinra and canakinumab seems to provide a partial benefit in BS patients with mucocutaneous involvement, whereas IL-17 blockade with secukinumab was ineffective and IL-6 blockade with tocilizumab worsened mucocutaneous lesions (Quellen: 17–22). A very recent manuscript published after the preparation of these recommendations suggests that ustekinumab may also be beneficial (Quelle: 23) Management should be planned according to patients' preferences, depending on the burden of their mucocutaneous lesions weighed against the risk of adverse drug reactions with these agents. (...)

### Referenzen aus Leitlinien

- 6 Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65:399–402.
- 7 Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686–92.
- 8 Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009;19:542–9.
- 9 Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med Overseas Ed* 1990;322:281–5.
- 10 Hamuryudan V, Mat C, Saip 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;128:443–50.

- 11 Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467–71.
- 12 Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98–105.
- 13 Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med Overseas Ed* 2015;372:1510–8.
- 14 Tasli L, Mat C, De Simone C, et al. Lactobacilli lozenges in the management of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5 Suppl 42):S83–6.
- 15 Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267–79.
- 16 Mumcu G, İnanç N, Özdemir FT, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2013;52:1561–6.
- 17 Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:69.
- 18 Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clin Rheumatol* 2015;34:1293–301.
- 19 Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2016;35:1281–6.
- 20 Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013;120:777–87.
- 21 Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behçet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology* 2013;52:1923–4.
- 22 Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2015;34:1141–3.
- 23 Mirouse A, Barete S, Monfort J-B, et al. Ustekinumab for Behçet's disease. *J Autoimmun* 2017;82:41–6.

---

## **AWMF, 2016 [2].**

*Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)*

Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion).

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

#### Die Ziele dieser Leitlinie sind

- die klinische Differenzierung zwischen Aphthe, aphthoider und ulzeröser Läsion
- die Auflistung der häufigen und seltenen Differenzialdiagnosen zu den oropharyngealen Aphthen (Verwechslungsmöglichkeiten)
- die Zusammenfassung von Krankheiten, die über einen längeren Zeitraum mit oropharyngealen Aphthen in Form rezidivierender Aphthen assoziiert sind
- die Darstellung aktueller therapeutischer Regime:
  - A. Generelle Empfehlungen
  - B. Lokalthherapie bei benignen oropharyngealen Aphthosen mit den drei klinischen Varianten vom Typus minor (Mikulicz), Typus major (Sutton) und Typus herpetiformis (Cooke), bei prämenstruellen Aphthen, bei der Aphthosis von HIV-positiven Patienten und bei den rezidivierenden oralen Aphthen des Morbus Behçet

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von 'Evidenz'- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der 'Evidenz' zugrunde liegt. Aufgrund der limitierten Evidenz in vorliegenden Anwendungsgebiet, wurde diese Leitlinie ergänzend dargestellt.

### **Empfehlungen**

#### 8. Therapeutische Strategien

Die Therapie von Aphthen ist symptomatisch ausgerichtet, weil die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthosis nicht geklärt ist.

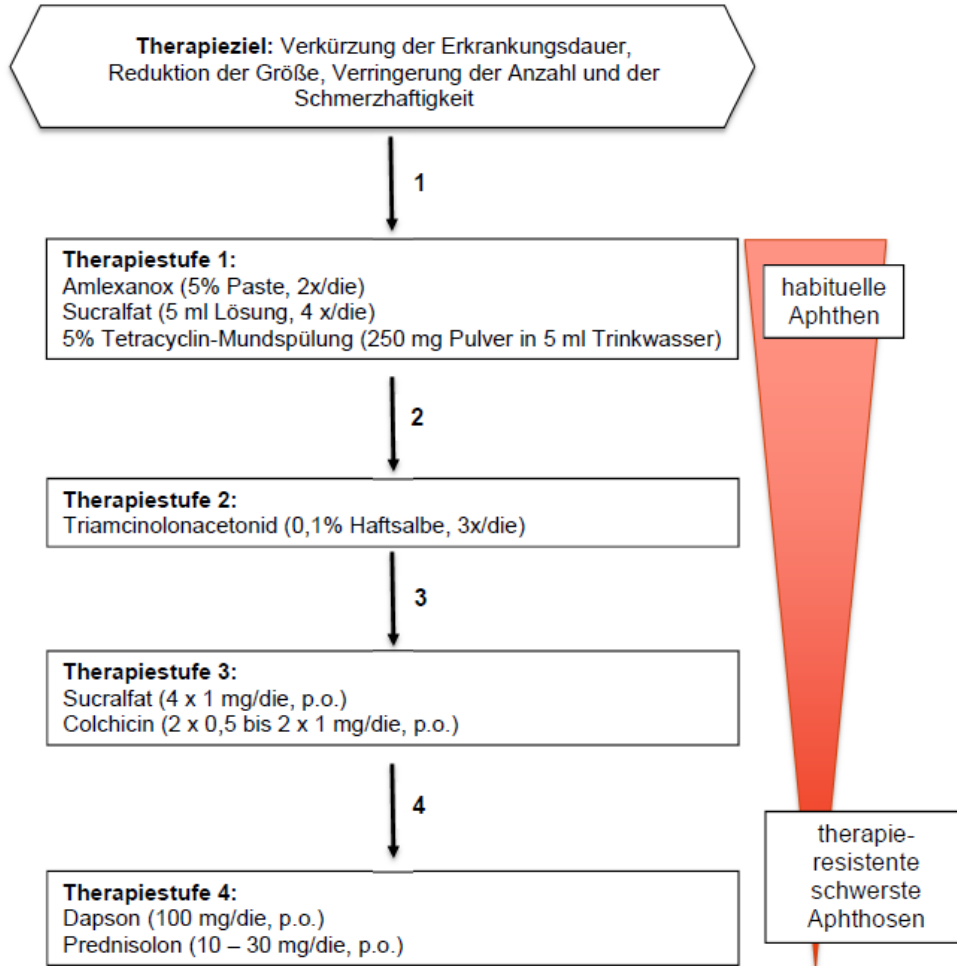
Die Behandlung von chronisch-rezidivierenden oropharyngealen Aphthen zielt ab auf die Schmerzlinderung, ein Nachlassen der aphthös bedingten funktionellen Einschränkungen, eine Reduzierung der Häufigkeit der Aphthenschübe und eine Abnahme des Schweregrades der Rezidive (**Übersicht 6 und 7**). Bei habituellen Aphthen stellen Lokalpräparate wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen die Therapie der Wahl dar. Bei extrem häufiger und die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränkender Rezidivneigung können systemische Behandlungen (z. B. mit Glukokortikoiden) in seltenen Fällen erforderlich werden. Bei komplexen Aphthosen werden lokale Maßnahmen und systemische Therapien (siehe **Übersicht 7**) angewandt. Therapieresistente und schwerste Aphthosen bei M. Behçet können mit Dapson oder Azathioprin oder Ciclosporin-A oder Interferon- $\alpha$  therapiert werden, in Ausnahmefällen kann die Anwendung eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors erwogen werden. In Deutschland sind nur Kortikosteroide und topische Antiseptika/Antiphlogistika zugelassen. Kontrollierte Studien existieren vorwiegend für das Erwachsenenalter, ebenso ist die Indikation für Kinder und Jugendliche sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit im Einzelfall gesondert zu überprüfen. Die meisten anderen Substanzen sind Off-Label-Therapeutika ("Off-Label-Use")<sup>1</sup>. Eine unmittelbare Schmerzreduktion bei oropharyngealen Aphthen wird nach Anwendung eines CO<sub>2</sub>- oder Nd:YAG-Lasers beobachtet. (...)

-----  
<sup>1</sup> **ACHTUNG:** Für die Empfehlung zum Einsatz bei Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut müssen die „Off-Label-Use“-Kriterien beachtet werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

Ein "Off-Label-Use" ist daher nur bei schwerwiegenden Verlaufsformen statthaft, wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt. Dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechend muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung erfolgreich verläuft. Darüber hinaus unterliegt die Aufklärung einer zusätzlichen, besonderen Verpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen aufmerksam zu machen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

**Übersicht 6:** Therapieschema für rezidivierende Aphthen im Erwachsenenalter [nach (19)]



**Übersicht 7:** Therapiestrategien bei aphthösen Läsionen (farbcodiert wird jeweils zur Klassifikation die Erstlinientherapie dargestellt. Diese schließt jedoch nicht den Einsatz anderer Therapien aus.)

Klassifikation	Genese	Kausale Therapie	Topische symptomatische Therapie	Systemische Therapie	Chirurgische Therapie
Immunologische Kompromittierung (Tumor, HIV)	Störung der Schleimhautbarriere	Therapie von viralen und mykotischen Überlagerungen	Analgesie, Restitutio, Unterbindung neuer Aphthen: - Adstringentien (Tinct. Myrrhae bzw. Ratanhia), - topische Antibiotika (Tetracyclin, Minozyklin), - Antiseptika (Chlorhexidin, Triclosan), - antiinflammatorische Substanzen (topische Kortikosteroide), - Oberflächenlokanästhetika (16,19) - Irsoglandin Maleat (experimentell: zytoprotektiv) (21-24) - Aloe vera Gel (25,26) - Lasertherapie (27) - Psychotherapie (28)	Nur bei schwersten Aphthosen: z.B. Colchicin* Dapson* Glukokortikoid (Risiko-Nutzen-Abwägung bei Tumoren oder HIV) (20,21,29,30), bei M. Behçet: Azathioprin* (31), Cyclosporin A* (32), Interferon- $\alpha$ * (33)	Persistenz jedweder Läsion >2 Wochen: Inzisionsbiopsie/ Exzisionsbiopsie (7,19)  Im Kindesalter nur in Ausnahmefällen
M. Behçet, MAGIC Syndrom, PFAPA Syndrom, Reaktive Arthritis	autoimmun				
Hämatologische Erkrankungen (Neutropenie, Anämie)	multifaktoriell				
Habituelle Aphthen/ Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)	idiopathisch	Nutrition			
Erkrankungen des GIT (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)	Störung der Schleimhautbarriere				
Malnutrition	Eisen-, Folsäure-, Vitamin B <sub>1</sub> -, B <sub>2</sub> -, B <sub>6</sub> -, B <sub>12</sub> -Mangel	Noxe ausschalten			
Gewebetraumatisierung - traumatische ulzeröse Läsion - chronisch-traumatische ulzeröse Läsion (morsicatio buccorum) - toxisch-irritative ulzeröse Läsion Medikamentenassoziierte ulzeröse Läsion	chemische, physikalische, biologische, psychosoziale Noxen			***Off-Label-Use** (siehe Kap. 8. Therapeutische Strategien, Fußnote 1, S. 11)	

starker Konsens (10/10)

### Kernaussagen zur Therapie (Übersicht 7)

- Die Therapie ist symptomatisch, da die Ätiologie der rezidivierenden benignen Aphthosis nicht geklärt ist.
- Bei habituellen Aphthen **sollten** Lokalpräparate als Erstlinientherapie wegen des niedrigen Risikos systemischer Nebenwirkungen zur Anwendung kommen.
- Bei schwersten Aphthosen **sollten** lokale Maßnahmen und systemische Therapien (Sucralfat, Colchicin, Prednisolon) angewandt werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Einleitung einer systemischen (ggf. auch "Off-Label-Use") Therapie von hierin erfahrenen Pädiatern und bei Erwachsenen von hierin erfahrenen Fachärzten erfolgen.
- Therapieresistente und schwerste Aphthosen bei M. Behçet **können** mit Dapson oder Azathioprin oder Ciclosporin-A oder Interferon- $\alpha$  therapiert werden, in Ausnahmefällen **kann** der Einsatz eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors erwogen werden. Bei zugrundeliegenden autoimmunologischen bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen sollte sich die Therapie nach der weiteren Organbeteiligung richten.
- In Deutschland sind nur Kortikosteroide und topische Antiseptika/Antiphlogistika zugelassen. Für Kinder und Jugendliche sowie für die Schwangerschaft und Stillzeit **soll** die Indikation kritisch überprüft werden. Die anderen Substanzen sind Off-Label-Therapeutika ("Off-Label-Use").
- Im Erwachsenenalter **soll** bei Läsionen, die länger als 14 Tage anhalten, eine Biopsie durchgeführt werden.

**starker Konsens (10/10)**

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2019)  
am 12.06.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Behcet Syndrome"]
2	[mh "Oral Ulcer"]
3	[mh "Stomatitis, Aphthous"]
4	(Behçet* OR Behcet*):ti,ab,kw
5	(aphthous OR aphtous):ti,ab,kw NEAR (stomatitis OR ulcer*):ti,ab,kw
6	(aphtha* OR aphta* OR aphtosis OR apthosis):ti,ab,kw
7	("canker sores" OR "canker sore"):ti,ab,kw
8	(mouth OR oral):ti,ab,kw NEAR ulcer* :ti,ab,kw
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Jun 2014 to Jun 2019, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.06.2019

#	Suchfrage
1	Behcet Syndrome[mh]
2	Oral Ulcer[mh]
3	Stomatitis, Aphthous[mh]
4	Behçet*[tiab] OR Behcet*[tiab]
5	(aphthous[tiab] OR aphtous[tiab]) AND (stomatitis[tiab] OR ulcer*[tiab])
6	aphtha*[tiab] OR aphta*[tiab] OR aphtosis[tiab] OR apthosis[tiab]
7	canker sores[tiab] OR canker sore[tiab]
8	(mouth[tiab] OR oral[tiab]) AND ulcer*[tiab]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR

#	Suchfrage
	publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	(#10) AND ("2014/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT retracted publication[ptyp]

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.06.2019

#	Suchfrage
1	Behcet Syndrome[mh]
2	Oral Ulcer[mh]
3	Stomatitis, Aphthous[mh]
4	Behçet*[tiab] OR Behcet*[tiab]
5	(Aphthous[tiab] OR Aphtous[tiab]) AND (stomatitis[tiab] OR ulcer*[tiab])
6	Aphtha*[tiab] OR aphta*[tiab] OR aphtosis[tiab] OR aphthosis[tiab]
7	canker sores[tiab] OR canker sore[tiab]
8	(mouth[tiab] OR oral[tiab]) AND ulcer*[tiab]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2014/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al.** 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):808-818.
2. **Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK).** Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion) [online]. AWMF-Registernummer: 007-101. 11.2016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). [Zugriff: 12.06.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-101I\\_S2k\\_Aphthen\\_apthoide-L%C3%A4sionen\\_2017-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-101I_S2k_Aphthen_apthoide-L%C3%A4sionen_2017-03.pdf).
3. **Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al.** Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):752-762.