

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Dosistitrationsschema	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BDCAF	Behçet's Disease Current Activity Form
BD-QoL	Behçet's Disease Quality of Life
BSAS	Behçet's Syndrome Activity Score
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DMARDs	Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (disease-modifying antirheumatic drugs)
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin(e)
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Letzte verfügbare Beobachtung (last observation carried forward)
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least square-mean value)
MTX	Methotrexat
n.b.	Nicht berechenbar
PDE4	Phosphodiesterase 4
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term)
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
RR	Relatives Risiko
SF-36v2	36-Item Short Form Health Survey, Version 2
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UVA	Ultraviolett A
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Apremilast (Otezla®) ist ein niedermolekularer Hemmstoff des zellulären Enzyms Phosphodiesterase 4 (PDE4) zur oralen Anwendung. Dieser PDE-Subtyp wird v. a. in Immunzellen, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind, produziert. Darunter fallen z. B. T-Zellen, Monozyten, Makrophagen, neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie dendritische Zellen. Apremilast greift durch eine kompetitive, reversible Inhibierung der PDE4 in das Entzündungsgeschehen ein, wodurch der Abbau von intrazellulärem zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) vermindert wird. Der daraus resultierende erhöhte cAMP-Spiegel führt zu anti-entzündlichen Effekten. Die Produktion entzündungsfördernder Zytokine (z. B. Interleukin (IL)-12, IL-17, IL-23 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)) wird gesenkt und gleichzeitig werden vermehrt entzündungshemmende Botenstoffe wie IL-10 sekretiert. Durch die selektive Hemmung der PDE4 wird die Produktion proinflammatorischer Zytokine in plasmazytoiden, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen und T-Zellen verringert, wohingegen die Proliferation von T- und B-Zellen (und deren Antikörperproduktion) im Rahmen der adaptiven Immunantwort unbeeinflusst bleibt. Dadurch bewirkt die Anwendung von Apremilast einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem bei gleichzeitig geringem Einfluss auf die adaptive Immunantwort. Somit werden entzündungsförderliche Reaktionen reduziert, wobei gleichzeitig die Fähigkeit des Immunsystems erhalten bleibt, adaptiv auf Erreger zu reagieren. Durch diesen Wirkmechanismus unterscheidet sich Apremilast maßgeblich von anderen immunmodulatorischen Arzneimitteln.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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	08.04.2020	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).	15.01.2015
Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	15.01.2015
DMARDs: Krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (disease-modifying antirheumatic drugs); PsA: Psoriasis-Arthritis; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht; UVA: Ultraviolett A	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behçet-Syndrom	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Die folgenden Informationen wurden dem Beratungsgespräch mit Vorgangsnummer 2019-B-136 vom 07.08.2019 auf Basis von § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entnommen.

Gemäß des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Apremilast zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie in Frage kommt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Als Erläuterung führt die Geschäftsstelle aus, dass in Deutschland Zulassungen für Azathioprin, Prednison und Prednisolon im Anwendungsgebiet (AWG) bestehen. Weiterhin gibt der G-BA an, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Wirkstoffe Azathioprin, Dapson, Ciclosporin, Interferon-alfa, TNF- α -Inhibitoren und Thalidomid als Komparatoren angewendet werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen nicht in Frage und es liegen keine Beschlüsse des G-BA im zu betrachtenden AWG vor.

Der zVT-Festlegung des G-BA wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Apremilast wird die randomisierte Placebo-kontrollierte Studie RELIEF herangezogen. Ein indirekter Vergleich war nach Prüfung nicht durchführbar. Es gibt neben Apremilast keine weiteren Therapien, die länderübergreifend einheitlich im AWG zugelassen sind. Die Studie RELIEF stellt somit die bestmögliche Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzen dar.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Unter Apremilast erreichten mehr als doppelt so viele Patienten eine vollständige Remission der oralen Aphthen im Vergleich zu Placebo (56,7 % vs. 25,2 %; Relatives Risiko (RR) = 2,25; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [1,55; 3,27]; $p < 0,0001$). Im Median erreichten Patienten unter Apremilast etwa sechs Wochen früher eine vollständige Remission (Hazard Ratio (HR) = 2,40; 95 %-KI: [1,69; 3,40]; $p < 0,0001$). Die patientenberichtete Schmerzhaftigkeit der oralen Aphthen mittels visueller Analogskala (VAS) ging um das 1,9-fache zurück (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) = -1,90; 95 %-KI: [-2,24; -1,57]).

Der validierte patientenberichtete Fragebogen „Behçet’s Syndrome Activity Score“ (BSAS) zeigte eine Verringerung der Krankheitssymptomatik unter Apremilast (SMD = -0,76; 95 %-KI: [-1,05; -0,48]). Der validierte Fragebogen „Behçet’s Disease Current Activity Score“ (BDCAF) bestätigte einheitlich in allen Skalen eine Verringerung der Krankheitsaktivität (Index: SMD = -0,30; 95 %-KI: [-0,57; -0,02]; Patientenwahrnehmung: SMD = -0,64; 95 %-KI: [-0,92; -0,36]; Untersucherwahrnehmung: SMD = -0,65; 95 %-KI: [-0,93; -0,37]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens „Behçet’s disease quality of life“ (BD-QoL) verbesserte sich deutlich unter Apremilast (SMD = -0,51; 95 %-KI: [-0,79; -0,24]). Bei den Ergebnissen des generischen Fragebogen „36-Item Short

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Form Health Survey, Version 2“ (SF-36v2) erreichten Patienten unter Apremilast in der Mehrheit der Subskalen eine patientenrelevante Verbesserung um $\geq 2,5$ 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 Vorteile zugunsten von Apremilast festgestellt.

Sicherheit

Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis (UE) der RELIEF Studienpopulation war Diarrhoe (41,3 % Apremilast vs. 20,7 % Placebo), die in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend bewertet wurde. Diarrhoe ist eine häufig auftretende und bekannte UE von Apremilast. Bei allen weiteren UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC), bevorzugter Begriff (preferred term, PT) oder von besonderem Interesse wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Für die Kategorien Gesamt-UE, schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbruch aufgrund von UE ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede.

Zusätzlich konnten in einer zusätzlichen 52-wöchigen Extensionsphase die vorteilhaften Effekte hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität bestätigt werden. Bei Patienten, die in der Extensionsphase nach Placebo-Behandlung ebenfalls Apremilast erhielten, wurden vergleichbar vorteilhafte Ergebnisse beobachtet.

In keiner der Subgruppenanalysen konnten Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes bzgl. der Mortalität, Morbidität, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behçet-Syndrom	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Apremilast wurde die randomisierte Placebo-kontrollierte Studie RELIEF herangezogen (Evidenzstufe Ib). Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde als **Beleg** eingestuft.

Nachfolgend werden in Tabelle 1-8 alle Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Vollständige Remission der oralen Aphthen	Vollständiges Ansprechen Ergebnisse: 56,7 % vs. 25,2 % RR [95 %-KI]: 2,25 [1,55; 3,27] p-Wert < 0,0001	beträchtlich
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	
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]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung BD-QoL	Ergebnis (LS-MW): -3,47 vs. -0,52 SMD [95 %-KI]: -0,51 [-0,79; -0,24]	
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand SF-36	Körperliche Rollenfunktion: Ergebnisse: 43,3 % vs. 24,3 % RR [95 %-KI]: 1,78 [1,19; 2,67] p-Wert = 0,0042	beträchtlich
	Körperliche Schmerzen Ergebnisse: 58,6 % vs. 42,7 % RR [95 %-KI]: 1,37 [1,04; 1,80] p-Wert = 0,0226	
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Ergebnisse: 47,1 % vs. 30,1 % RR [95 %-KI]: 1,57 [1,11; 2,24] p-Wert = 0,0322	
	Vitalität: Ergebnisse: 60,6 % vs. 41,8 % RR [95 %-KI]: 1,45 [1,11; 1,90] p-Wert = 0,0069	
	Soziale Funktionsfähigkeit: Ergebnisse: 51,9 % vs. 26,2 % RR [95 %-KI]: 1,99 [1,37; 2,88] p-Wert = 0,0002	
	Emotionale Rollenfunktion: Ergebnisse: 46,1 % vs. 32,0 % RR [95 %-KI]: 1,43 [1,01; 2,02] p-Wert = 0,0405	
	Psychisches Wohlbefinden: Ergebnisse: 54,8 % vs. 39,8 % RR [95 %-KI]: 1,42 [1,06; 1,89] p-Wert = 0,0322	
	Psychische Summenskala: Ergebnisse: 54,8 % vs. 33,0 % RR [95 %-KI]: 1,72 [1,26; 2,36] p-Wert = 0,0016	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Studie RELIEF (Apremilast vs. Placebo)	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE gesamt	Ergebnisse: 78,8 % vs. 71,8 % RR [95 %-KI]: 1,10 [0,94; 1,28] p-Wert = 0,2436	kein geringerer oder höherer Schaden
SUE	Ergebnisse: 2,9 % vs. 3,9 % RR [95 %-KI]: 0,74 [0,17; 3,24] p-Wert = 0,6917	
Therapieabbruch aufgrund von UE	Ergebnisse: 2,9 % vs. 4,8 % RR [95 %-KI]: 0,59 [0,15; 2,42] p-Wert = 0,4633	
Schwere UE (CTCAE \geq 3)	Ergebnisse: 5,8 % vs. 5,8 % RR [95 %-KI]: 0,99 [0,33; 2,97] p-Wert = 0,9863	
UE von besonderem Interesse: Diarrhoe	Gesamtrate: Ergebnisse: 31,7 % vs. 17,5 % RR [95 %-KI]: 1,82 [1,10; 3,01] p-Wert = 0,0176	
UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT zu Woche 12	SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhoe Ergebnisse: 41,3 % vs. 20,4 % RR [95 %-KI]: 2,03 [1,30; 3,16] p-Wert = 0,0011	
BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Form; BD-QoL: Behçet's disease quality of life; BSAS: Behçet's Syndrome Activity Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Letzte verfügbare Beobachtung (last observation carried forward); LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); n.b.: nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala		

Morbidität

Patienten, die am Behçet-Syndrom leiden, sind besonders von den Ausprägungen der oralen Aphthen und den damit verbundenen Schmerzen betroffen. Der primäre Endpunkt „vollständige Remission der oralen Aphthen (komplettes Ansprechen)“ verdeutlicht die hohe therapeutische Wirksamkeit von Apremilast im AWG und den medizinischen Zusatznutzen. 56,7 % der Patienten erreichten in der kontrollierten Studien-Phase eine vollständige Remission gegenüber 25,2 % unter Placebo. Im Median trat die vollständige Remission bei Patienten unter Apremilast Behandlung etwa sechs Wochen früher ein und es litten zudem weniger Patienten unter neu aufgetretenen oralen Aphthen. Zusätzlich berichteten 39 % der Patienten einen signifikanten Rückgang der Schmerzhaftigkeit der oralen Aphthen mittels VAS im Vergleich zu 19 % in der Vergleichsgruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die generelle Krankheitsaktivität durch das Behçet-Syndrom hat einen maßgeblichen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patienten. Die validierten Fragebögen BSAS und BDCAF wurden durch Patienten und Untersucher unabhängig erhoben und zeigten einen signifikanten vorteilhaften Effekt von Apremilast auf die generelle Krankheitsaktivität des Behçet-Syndroms.

Die patientenrelevanten Effekte in der Kategorie Morbidität wurden in einer zusätzlichen 52-wöchigen Extensionsphase bestätigt: Sowohl bei Patienten, die statt Placebo eine Apremilast-Behandlung erhielten, als auch bei zuvor mit Apremilast behandelten Patienten. Insgesamt ist damit im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptomatik und Krankheitsaktivität des Behçet-Syndroms beeinflussen unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die anhand des Fragebogens BD-QoL erfasste krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich bis zum Ende der kontrollierten Studienphase wesentlich. Diese Ergebnisse werden durch den generischen Fragebogen SF-36 gestützt. Bei sieben der acht Funktionsskalen sowie der psychischen Summenskala wurde eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Apremilast berichtet.

Die patientenrelevanten Effekte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in einer zusätzlichen 52-wöchigen Extensionsphase bestätigt: Sowohl bei Patienten, die statt Placebo eine Apremilast-Behandlung erhielten, als auch bei zuvor mit Apremilast behandelten Patienten. Insgesamt ist damit im Hinblick auf die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Sicherheit

Das einzige häufiger auftretende UE unter Behandlung mit Apremilast war Diarrhoe. In keiner der Fälle wurde die Diarrhoe als schwer (CTCAE ≥ 3) oder schwerwiegend berichtet. In allen weiteren einzelnen 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 vergleichbare Werte auf. Insbesondere da es sich um einen Placebovergleich handelt, liegt ein sehr ausgeglichenes Sicherheitsprofil von Apremilast vor. Insgesamt ist damit im Hinblick auf die Nutzendimension Sicherheit **kein geringerer oder höherer Schaden** belegt.

Zusammenfassung

Insgesamt 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 **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

International und auch auf europäischer Ebene gibt es außer Apremilast kein weiteres Arzneimittel, das zur Behandlung von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, zugelassen ist. Die beiden randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien BCT-001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Phase-II) und RELIEF (Phase-III) bestätigten die vorteilhaften Behandlungseffekte von Apremilast. Bei Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, zeigte die Studie RELIEF, dass Apremilast im Vergleich zu Placebo:

- signifikant häufiger und früher zu einer vollständigen Remission der oralen Aphthen führt,
- die mit der Krankheit und ihrer Ausprägung verbundenen Schmerzen und Krankheitsaktivität signifikant verringert,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert und
- ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Diese positiven Effekte konnten zudem bei einem Wechsel von Placebo zu Apremilast oder bei Fortführung der Therapie über weitere 52 Wochen bestätigt und beibehalten werden.

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

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

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

Bei der Zielpopulation von Apremilast handelt es sich um erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Das Behçet-Syndrom ist eine entzündliche Krankheit, die zu chronisch-rezidivierenden systemischen und lokalen Gefäßentzündungen führt. Charakteristisch für die Krankheit sind entzündliche Prozesse, wie erhebliche neutrophile Infiltration, Endothelzellschwellung und fibrinoide Nekrose. Betroffen sind Gefäße jeder Größe und Art, wie Arterien, Venen sowie Kapillaren. Dies resultiert typischerweise in einem sehr variablen Krankheitsgeschehen, das durch schubartige Verläufe mit äußerst unterschiedlicher Symptomatik und variabler Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Zu den allerhäufigsten Symptomen gehören schmerzhafte und rezidivierende orale Aphthen. Orale Aphthen sind dabei bei etwa 90 % der Patienten die Erstmanifestation, wobei es im Verlauf der Krankheit bei nahezu allen Patienten zur Entwicklung dieser Manifestationen kommt. 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, aufgrund der autoimmunen Eigenart der Erkrankung, nicht möglich. Die wichtigsten Ziele der Therapie sind somit eine langanhaltende und weitgehende Remission der oralen Aphthen und der damit verbundenen Schmerzen, sowie die Verringerung der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

International und auch 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. In Deutschland ist Azathioprin für die Behandlung des Behçet-Syndroms ohne Symptomassoziation zugelassen. Prednison und Prednisolon besitzen eine Zulassung für Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen (u. a. Behçet-Syndrom) – Adalimumab und Ciclosporin dagegen für die Behandlung der Uveitis, die mit dem Behçet-Syndrom einhergehen kann. Als zVT festgelegt durch den G-BA ist die Therapie nach Maßgabe des Arztes. Apremilast stellt somit das erste und einzige Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, dar. Es besteht somit ein hoher Bedarf im AWG für zielgerichtete Therapien, die einen robusten Evidenzkörper aufweisen können.

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. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs, wurde Apremilast bereits auf Basis der Ergebnisse der Studie BCT-001 in die Therapieleitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR)- zur Behandlung des Behçet Syndroms bei mucokutanösen Aphthen aufgenommen. Dadurch wird bereits jetzt der Stellenwert von Apremilast deutlich unterstrichen. Im gesamten Studienprogramm zeigte Apremilast eine signifikante Reduktion und vollständige Remission der Anzahl an oralen Aphthen, die auch mit einer Verminderung der damit assoziierten Schmerzen einherging. Zusätzlich verminderte die Anwendung von Apremilast die generelle Krankheitsaktivität des Behçet-Syndroms. Darüber hinaus zeigte Apremilast auch vorteilhafte Effekte auf die Behandlung weiterer Manifestationen der Erkrankung wie genitale Aphthen, Hautläsionen und Arthritis. Die erzielten Verbesserungen der Symptome durch die Behandlung mit Apremilast spiegeln sich auch in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität wider, sowohl auf Basis krankheitsspezifischer als auch generischer Fragebögen. Apremilast zeigte auch bei der Behandlung des Behçet-Syndroms ein Sicherheitsprofil auf, das konsistent mit den bisherigen Erfahrungen innerhalb der bereits zugelassenen Indikationen Psoriasis und Psoriasis-Arthritis ist. Insgesamt konnten bereits aus der indikationsübergreifenden Behandlung von über 7.300 Probanden innerhalb klinischer Studien sowie über 450.000 nach Markteinführung behandelter Patienten Erkenntnisse zur Therapiesicherheit unter Apremilast gesammelt werden. In der Studie RELIEF, die zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurde, wurden keine neuen UE identifiziert.

Apremilast deckt somit den dringenden Bedarf an Therapieoptionen für Patienten, die an oralen Aphthen leiden, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behçet-Syndrom	759 – 2.203
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behçet-Syndrom	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	Beträchtlich	759 – 2.203
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behçet-Syndrom	14.226,48 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behçet-Syndrom	Azathioprin als Monotherapie	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	276,29 € bis 583,55 €
		Adalimumab als Monotherapie	Nicht infektiöse Uveitis ^b	11.568,81 €
		Adalimumab in Kombination mit MTX	Nicht infektiöse Uveitis ^b	12.268,14 € bis 12.287,51 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Ciclosporin als Monotherapie	Behçet-Uveitis ^c	4.986,34 €
		Prednisolon als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^d	101,36 €bis 165,13 €
		Prednison als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^d	109,97 €bis 189,25 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Adalimumab wird angewendet zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist. Adalimumab stellt somit einen im AWG des Behçet-Syndroms zugelassenen und regelhaft eingesetzten Wirkstoff dar.

c: Ciclosporin wird angewendet zur Behandlung einer Behçet-Uveitis mit wiederholtem entzündlichem Retinabefall bei Patienten ohne neurologische Manifestation. Ciclosporin stellt somit einen im AWG des Behçet-Syndroms zugelassenen Wirkstoff dar.

d: Das Behçet-Syndrom wird unter dermatologischen Erkrankungen bzw. einer Uveitis erwähnt. Prednison und Prednisolon stellen somit im AWG des Behçet-Syndroms zugelassene Wirkstoffe dar.

AWG: Anwendungsgebiet; MTX: Methotrexat

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung

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

Tabelle 1-13: Dosistitrationsschema

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

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

Art der Anwendung

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung des starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Enzyminduktors Rifampicin kam es zu einer Abnahme der systemischen Apremilast-Exposition, die zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann. Deshalb wird die Anwendung starker

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CYP3A4-Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast nicht empfohlen. Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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