

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 3 C

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 05.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	109
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien der ISG.....	19
Tabelle 3-2: Bewertungssystem der ICBD.....	19
Tabelle 3-3: Inzidenz von Patienten mit dem Behçet-Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2016 bis 2018 (WIG2).....	29
Tabelle 3-4: Daten zur Bevölkerung und Prävalenzrate von Patienten mit dem Behçet-Syndrom, in Deutschland im Jahr 2019 (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.).....	31
Tabelle 3-5: Daten zur erwachsenen Bevölkerung und Prävalenzrate oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, in Deutschland im Jahr 2019 (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.).....	31
Tabelle 3-6: Prävalenz von Patienten mit dem Behçet-Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2016 bis 2018 (WIG2).....	33
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-8: Entwicklung der Zielpopulation mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert ist (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.)	35
Tabelle 3-9: Entwicklung der Zielpopulation mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind (WIG2).....	36
Tabelle 3-10: Entwicklung der GKV-Population mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind (WIG2).....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020	37
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	81
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	82

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	85
Tabelle 3-21: Dosistitrationsschema	98
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	103
Tabelle 3-23: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung	106
Tabelle 3-24: Übersicht über abgeschlossene Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung	107
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	109

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ätiopathogenese des Behçet-Syndroms	14
Abbildung 3-2: Grafische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AECA	Anti-Endothelzell-Antikörper (Anti-endothelial Cell Antibodies)
AKOPOM	Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BD	Behçet-Syndrom (Behçet's Disease)
BDCAF	Behçet's Disease Current Activity Form
BDCAI	Behçet's Disease Current Activity Index
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSAS	Behçet's Syndrome Activity Score
BS	Behçet-Syndrom
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Register
CAGR	Jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate)
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Abkürzung	Bedeutung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
HSV-1	Herpes Simplex Virus 1
ICBD	International Criteria for Behçet's Disease
IE	Internationale Einheit(en)
IFN- γ	Interferon-Gamma
IL	Interleukin(e)
IL-12B2	Interleukin-12-Beta
IL-23R	Interleukin-23-Rezeptor
InGEF	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISG	International Study Group for Behçet's Disease
ITR-ICBD	International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease
IU	Internationale Einheit(en) (International Unit)
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MACE	Schwere kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MICA	MHC-Klasse-1 polypeptidbezogene Sequenz A (MHC Class 1 Polypeptide-related Sequence A)
MTX	Methotrexat
NaCl	Natriumchlorid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDE4	Phosphodiesterase 4
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer

Abkürzung	Bedeutung
RAS	Rezidivierende Aphthöse Stomatitis
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
TB	Tuberkulose
Th1	Typ1-T-Helferzelle(n)
Th17	Typ17-T-Helferzelle(n)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
T _{regs}	Regulatorische T-Zellen (Regulatory T Cells)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UVB	Ultraviolett B
VAS	Visuelle Analogskala
VVV	Vaskulitis mit variabler Größe der befallenen Gefäße (Variable Vessel Vasculitis)
WIG2	Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ - δ -T-Zellen	Gamma-Delta-T-Zellen

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apremilast gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Grundlage der relevanten Zulassungsstudie RELIEF dargestellt (Amgen 2019).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 (G-BA 2019).

Gemäß dem gemeinsamen Bundesausschuss (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 infrage kommt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes (G-BA 2019).

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, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren und Thalidomid als Komparatoren angewendet werden können.

Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen nicht infrage und es liegen keine Beschlüsse des G-BA im zu betrachtenden AWG vor (G-BA 2019).

Der zVT-Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen für diesen Abschnitt wurden die finale Niederschrift und die Synopse der Evidenz zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2019-B-136 herangezogen (G-BA 2019).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2019. *Clinical Study Report CC-10004-BCT-002 (Apremilast): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Followed By An Active Treatment Phase To Evaluate The Efficacy And Safety of Apremilast (CC-10004) In The Treatment Of Subjects With Active Behçet's Disease CC-10004-BCT-002*. Data on file.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-136* Korrespondenz. Data on file.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation von Apremilast umfasst Patienten, die an oralen Aphthen leiden, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Im Folgenden werden die Erkrankung und die Zielpopulation charakterisiert.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Das Behçet-Syndrom ist eine entzündliche Krankheit, die zu chronisch-rezidivierenden systemischen und lokalen Gefäßentzündungen führt (Bulur 2017; Sunderkötter 2018). Charakteristisch für die Krankheit sind entzündliche Prozesse, wie erhebliche neutrophile Infiltration, Endothelzellschwellung und fibrinoide Nekrose. Entsprechend der „Chapel-Hill-Nomenklatur“ für Vaskulitiden wird das Behçet-Syndrom als Vaskulitis mit variabler Größe der betroffenen Gefäße (VGV) klassifiziert. Betroffen sind Gefäße jeder Größe und Art, wie Arterien, Venen sowie Kapillaren (Jennette 2013; Mat 2013; Sunderkötter 2018). Dies resultiert typischerweise in einem sehr variablen Krankheitsgeschehen, das durch schubartige Verläufe mit äußerst unterschiedlicher Symptomatik und variabler Organmanifestationen gekennzeichnet ist (Pleyer 2019). Manifestationen an den Schleimhäuten, wie orale Aphthen, stellen das Hauptkennzeichen der Erkrankung dar (Bulur 2017; Pleyer 2019).

Die Prävalenz des Behçet-Syndroms ist stark von der betrachteten geografischen Region und Herkunft der Population abhängig. Am häufigsten tritt es in eurasischen Populationen entlang der „Seidenstraße“, einer ehemaligen Handelsroute, auf. Diese erstreckt sich von Ostasien bis zum Mittelmeerraum (Davatchi 2010; Davatchi 2017; Greco 2018; Kötter 2012). Die Türkei weist hierbei die höchste Prävalenz mit bis zu 420/100.000 Erwachsenen auf (Davatchi 2017; Greco 2018).

In nord- und westeuropäischen Ländern tritt die Erkrankung hingegen nur selten auf. Für Deutschland wird eine Prävalenz von 1,06 bis 3,31/100.000 Einwohnern berichtet (Altenburg 2012; Amgen 2019b, 2020e; Davatchi 2010; Davatchi 2017; Pleyer 2019). Innerhalb der türkischstämmigen Bevölkerung in Deutschland, ist die Prävalenz mit 13,9 pro 100.000 Einwohnern deutlich erhöht; siehe Abschnitt 3.2.3 (Amgen 2019b).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Behçet-Syndroms ist bisher nicht endgültig erforscht. Nach aktuellem Stand wird davon ausgegangen, dass unspezifische Entzündungsprozesse der Blutgefäße dem Pathomechanismus zugrunde liegen und infektiöse oder umweltbedingte Auslöser bei genetisch prädisponierten Personen zur Ausbildung des Krankheitsbilds führen (Bulur 2017; Ideguchi 2011; Mat 2013; Pleyer 2019; Sunderkötter 2018). Als hauptsächlicher Ursprung gilt derzeit ein komplexer genetischer Prozess, der zu einer proinflammatorischen, vom angeborenen Immunsystem abgeleiteten Aktivierung führt und durch adaptive Immunantworten auf Umwelt- und Autoantigene aufrechterhalten wird (Direskeneli 2001). Neben den immunologischen Mechanismen liegen auch Störungen der Gefäße sowie des Gerinnungssystems vor (Alipour 2017; Direskeneli 2006; Pleyer 2019). Eine Darstellung findet sich in Abbildung 3-1.

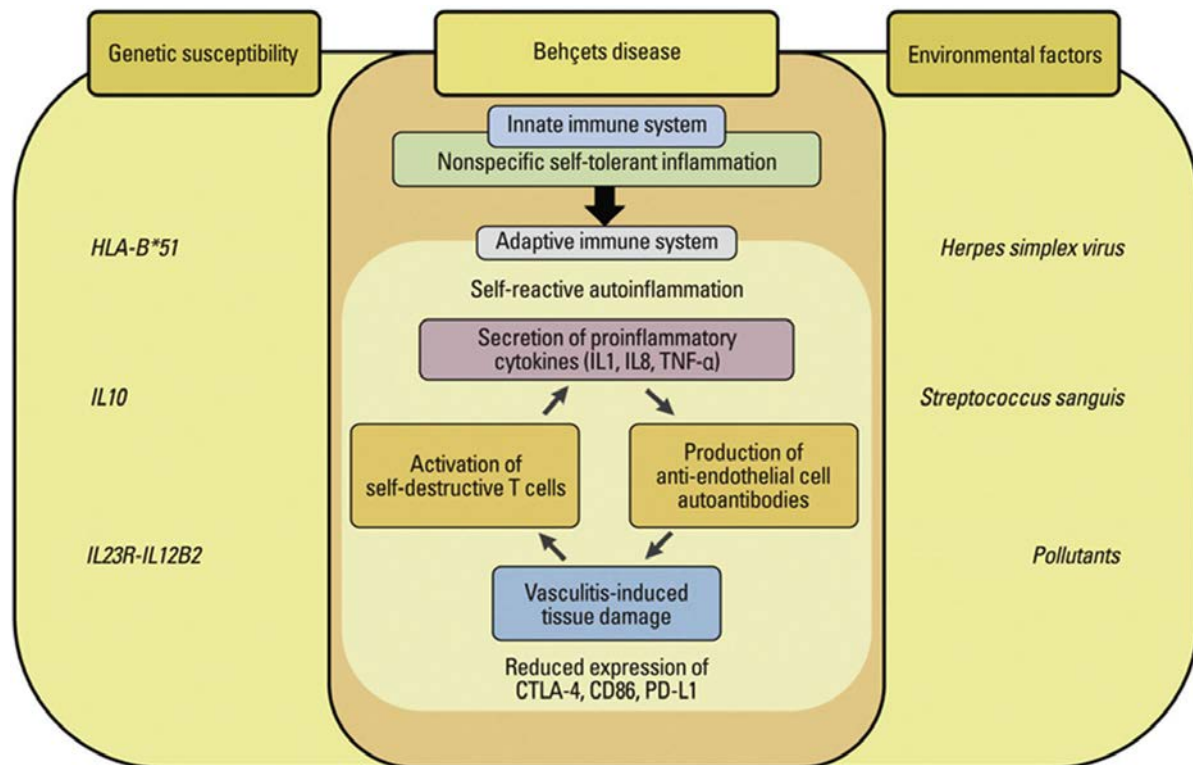


Abbildung 3-1: Ätiopathogenese des Behçet-Syndroms

Quelle: Cho 2012

CD86: Cluster of Differentiation 86; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; HLA: Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen); IL: Interleukin; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Genetische Prädisposition

Obwohl eine Vererbung der Erkrankung nicht eindeutig belegt ist, legen Beobachtungen von familiären Fällen, eine spezifische geografische Verteilung des Behçet-Syndroms und eine pathologische Assoziation mit einem Allel im Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-Genlocus nahe, dass eine genetische Prädisposition direkt für die Erkrankung verantwortlich ist (Greco 2018; Marinho 2016). Das auf dem MHC-Genlocus auf Chromosom 6p lokalisierte B51-Allel ist der mit der Krankheit am stärksten assoziierte Risikofaktor. Voneinander unabhängige Studien haben gezeigt, dass zwischen 50 % bis 72 % der Patienten Träger des B51-Allels sind (Bodis 2018; Ombrello 2014). Dabei scheint das Risiko zu erkranken für Träger des B51-Allels – unabhängig von der Ethnie der Patienten – erhöht zu sein (Menthon 2009).

Die folgenden weiteren MHC-assoziierten Gene werden nach derzeitigem Stand ebenfalls mit einem erhöhten Auftreten der Krankheit in Verbindung gebracht: HLA-B5701 (B5701), HLA-A26 (A26) und HLA-Bw4-80I (Bw4-80I) und das MHC-Klasse-1 polypeptidbezogene Sequenz A (MICA). Außerdem wurden bestimmte Isoformen der TNF, gemeinsame Varianten von Interleukin-10 (IL-10), Mutationen im Interleukin-23-Rezeptor (IL-23R)- und Interleukin-12-Rezeptor-Beta (IL-12B2)-Gen als potentielle Risikofaktoren für ein gehäuftes Auftreten des Behçet-Syndroms identifiziert (Kuranov 2014; Marshall 2004; Mizuki 2010; Remmers 2010).

Auslöser der Erkrankung

Es wird angenommen, dass bei entsprechender genetischer Disposition eine überschießende Reaktion des Immunsystems auf einen möglicherweise pathogenen infektiösen Auslöser folgen kann (Cho 2012; Pleyer 2019). Denn es wurde beobachtet, dass durch verschiedene mikrobielle Antigene eine dem Behçet-Syndrom ähnliche Immunaktivierung ausgelöst werden kann. Daher wird vermutet, dass nicht der spezifische Mikroorganismus selbst, sondern sein Vorhandensein und seine Persistenz dessen Rolle in der Pathogenese der Krankheit bestimmen (Cuchacovich 2005; Direskeneli 2001; Hirohata 1998; Kibaroglu 2004). Als Auslöser stehen das Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) sowie Streptokokken, mit einer Dominanz atypischer Streptokokkenarten, im Verdacht, die Krankheit zu verursachen (Direskeneli 2006; Studd 1991). Infektionen mit diesen Erregern resultieren nämlich in einer erhöhten Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren, die auch bei der Entstehung des Behçet-Syndroms eine entscheidende Rolle einnehmen: darunter im Besonderen Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-12 (IL-12), Interferon-Gamma (IFN- γ) sowie Gamma-Delta-T-Zellen (γ - δ -T-Zellen) (Alipour 2017; Hirohata 1992; Mochizuki 1994).

Etablierung der Erkrankung

Autoimmun- oder autoinflammatorische Reaktionen beim Behçet-Syndrom zielen in erster Linie auf Blutgefäße, insbesondere Endothelzellen, ab. Diese Reaktionen verursachen das klinische Erscheinungsbild von Vaskulitis- und/oder Thrombosesymptomen (Cho 2012). Einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung scheint eine Störung der T-Zell-Homöostase zu haben. Insbesondere für die Prozesse der Expansion von Typ1-T-Helfer (Th1)- sowie Typ17-T-Helfer (Th17)-Zellen und eine verminderte Gegenregulation durch regulatorische T-Zellen (T_{reg}) wird ein entscheidender Einfluss angenommen (Alipour 2017; Geri 2011; Hamzaoui 2002; Hamzaoui 2011; Pineton de Chambrun 2012; Zhou 2012). Zudem nehmen entzündliche Zytokine und zytotoxische Zellen eine tragende Rolle ein. Die Sekretion von Zytokinen wird beispielsweise durch Anti-Endothelzell-Antikörper (AECA), die häufig im Zusammenhang mit dem Behçet-Syndrom beschrieben werden, ausgelöst (Aydıntug 1993; Cho 2012; Direskeneli 1995; Mendoza-Pinto 2010).

Symptomatik

Aufgrund dessen, dass die vom Behçet-Syndrom betroffenen Zellen und Zellstrukturen in einer Vielzahl von Geweben vorzufinden sind, kann im Krankheitsverlauf potenziell nahezu jedes Organ betroffen sein. Die möglichen Ausprägungen der Erkrankung sind daher äußerst vielfältig (Davatchi 2017; Pleyer 2019). In den meisten Fällen verläuft die Krankheit chronisch progredient (Pleyer 2019). Die Reihenfolge der Organbeteiligung weist dabei weder eine prognostische noch diagnosespezifische Bedeutung auf. Als entscheidend für den Krankheitsverlauf gilt der Diagnosezeitpunkt. Sofern die Erkrankung früh erkannt und adäquat behandelt wird, hat dies einen positiven Einfluss auf die Prognose des Behçet-Syndroms (Davatchi 2017; Pleyer 2019).

Orale Aphthen

Zu den allerhäufigsten Symptomen gehören mucokutanöse Läsionen, die das Hauptmerkmal der Erkrankung darstellen. Charakteristisch hierbei sind die Ausprägungen von schmerzhaften

und rezidivierenden oralen Aphthen (Alpsoy 2016; Bulur 2017; Davatchi 2017; Pleyer 2019). Diese stellen ein obligates Diagnosekriterium des Behçet-Syndroms gemäß den Kriterien der International Study Group for Behçet's Disease (ISG) dar und bilden in etwa 90 % der Fälle die erste klinische Manifestation ab. Im Verlauf der Erkrankung treten orale Aphthen bei nahezu allen Betroffenen auf – dabei sind überwiegend Gaumen, Lippen, Zahnfleisch sowie die Zunge betroffen (Alpsoy 2007; Davatchi 2017; ISG 1990; Mat 2013; Pleyer 2019; Türsen 2003). Sie beginnen als erythematöse (gerötete), leicht hervortretende Stellen mit vesikulo-pustulösen (eitrigen, bläschenartigen) Läsionen. Innerhalb von zwei bis drei Tagen entwickeln sie sich zu einem ovalen oder runden Ulkus mit gerundeten Rändern und grau-gelber nekrotischer (abgestorbener) Basis. Umgeben werden sie von einem erythematösen Ring (Alpsoy 2016; Bulur 2017). Orale Aphthen können oft mehrere Jahre als einzige Krankheitserscheinung auftreten, bevor sich weitere Manifestationen des Behçet-Syndroms äußern (Davatchi 2017; ISG 1990). Sie werden von starken Schmerzen begleitet und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten nachweislich (Alpsoy 2016; Fabiani 2017; Hatemi 2008; Hatemi 2015a; Hatemi 2019; Pleyer 2019).

Weitere Ausprägungen

Als zweithäufigste Manifestation treten bei den betroffenen Patienten genitale Aphthen auf (Bulur 2017). Sie treten je nach geografischer Region bei 57 % bis 93 % der Patienten auf. In Deutschland werden genitale Aphthen bei etwa 60 % der Patienten diagnostiziert (Davatchi 2010). Genitale Aphthen sind im Vergleich zu oralen Aphthen größer und tiefer bzw. weisen einen unregelmäßigen Rand auf (Kokturk 2012). Dabei sind genitale Aphthen im Vergleich zu oralen Aphthen ähnlich schmerzhaft und heilen nur zögerlich in einem Zeitraum von mehreren Wochen unter Narbenbildung ab (Pleyer 2019; Senusi 2015). Sie können an unterschiedlichen Bereichen im Genitalbereich auftreten. Bei Männern treten sie jedoch meist am Skrotum (Hodensack) und bei Frauen an der Vulva (Gesamtheit der äußeren primären Geschlechtsorgane), den Labien (Schamlippen) oder der Zervix (Gebärmutterhals) auf (Kokturk 2012; Pleyer 2019; Senusi 2015).

Von okulären Beteiligungen sind in Deutschland laut bundesweiten Umfragen etwa 45 % der Patienten betroffen (Davatchi 2017). Bei etwa 10 % bis 20 % der Betroffenen mit okulärer Beteiligung liegt die Manifestation bei Krankheitsbeginn noch nicht vor und entwickelt sich erst nach zwei bis vier Jahren. Okuläre Beteiligungen beginnen dabei meist als unilaterale anteriore Uveitis, auch Regenbogenhautentzündung genannt. Diese entwickelt sich im weiteren Verlauf zu einer bilateralen, chronisch rezidivierenden Panuveitis, einer beidseitigen Entzündung des gesamten Auges (Davatchi 2017; Stübiger 2012; Tugal-Tutkun 2004). Sollte in dem o.g. Zeitraum von zwei bis vier Jahren nach Krankheitsbeginn noch keine okuläre Beteiligung aufgetreten sein, wird dies im weiteren Verlauf der Erkrankung immer unwahrscheinlicher (Pleyer 2019).

Weitere Beteiligungen, wie die der Haut, Schleimhäute und Gelenke, verursachen ebenfalls erhebliche Schmerzen und schränken in der Folge die Lebensqualität der betroffenen Patienten ein (Alpsoy 2016; Fabiani 2017; Hatemi 2018).

Eine neurologische Manifestation des Behçet-Syndroms, ein sog. „Neuro-Behçet“, tritt meist innerhalb von fünf Jahren nach Krankheitsbeginn auf und wird bei 10 % bis 50 % der Patienten beobachtet – dabei sind Männer häufiger als Frauen betroffen (Pleyer 2019). Im Rahmen einer Vaskulitis, wie dem Behçet-Syndrom, kann die neurologische Manifestation in Form einer Meningitis (Hirnhautentzündung) und/oder Enzephalitis (Entzündung des Gehirns) auftreten. Klinisch stehen Kopfschmerzen (Cephalgien), (Hemi-)Paresen ((halbseitige) Lähmung), Blasen-/Darmstörungen oder auch Hirnstammsymptome im Vordergrund (Pleyer 2019). Liegt bei betroffenen Patienten eine Beteiligung von Stammhirn und Basalganglien vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen, da es von Sprachverlusten bis hin zu Schlaganfällen kommen kann (Pleyer 2019).

Diese Manifestation sowie weitere selten auftretende Erscheinungsformen des Behçet-Syndroms sind gastrointestinale, vaskuläre, pulmonale und kardiale Manifestationen und können unter Umständen lebensbedrohlich verlaufen (Bonitsis 2015; Pleyer 2019).

Komorbiditäten

Patienten mit dem Behçet-Syndrom leiden neben den Hauptsymptomen unter charakteristischen Komorbiditäten. Zu den am häufigsten berichteten Begleitsymptomen gehören wiederkehrende Kopfschmerzen. Bis zu 82 % der Patienten sind hiervon betroffen. Die häufigsten Arten von Kopfschmerz sind dabei Spannungskopfschmerzen und Migräne (Borhani Haghighi 2008; Kidd 2006). Bei 62 % der Betroffenen treten visuelle und sensorische Auren auf, die die Patienten moderat bis schwerwiegend in ihrem täglichen Leben einschränken (Kidd 2006). Wiederkehrende Kopfschmerzen sollten eng überwacht werden, da sie ein erstes Anzeichen einer neurologischen Manifestation des Behçet-Syndroms darstellen können (Borhani Haghighi 2008; Kidd 2006).

Die Manifestationen der Erkrankungen beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und können zusätzlich zu psychosomatischen Symptomen, Angstzuständen, Schlafstörungen und Depressionen führen (Atay 2014; Olf 1999; Uğuz 2007). Verstärkt wird dies vor allem durch das chronische Erscheinungsbild des Behçet-Syndroms, das von immer wiederkehrenden Krankheitsperioden mit Exazerbationen sowie Rezidiven geprägt ist (Atay 2014).

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Aufgrund der geografischen Verteilung sowie des heterogenen Erscheinungsbildes der Erkrankung sind Aussagen aus Studien, die klinische Erscheinungsbilder des Behçet-Syndroms untersuchen, stark abhängig von der verfügbaren Population sowie der Region (Cansu 2016). Dies führt zu einer Inkongruenz darüber, ob es bezüglich der Prävalenz der Erkrankung geschlechterspezifische Besonderheiten gibt. Bisher häufen sich tendenziell Hinweise dazu, dass das Behçet-Syndrom bei Männern einen schwerwiegenderen Verlauf nehmen könnte (Davatchi 2003; Kural-Seyahi 2003; Pleyer 2019; Türsen 2003; Yazici 1984).

Mit Hilfe des Registers „Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.“ konnten Daten zur geschlechtsspezifischen Verteilung für Deutschland erhoben und ausgewertet werden. Im Gesamtkollektiv sind 1,3-mal so viele Männer wie Frauen von der Krankheit betroffen. Unter den Patienten mit deutscher Herkunft sind Männer im Verhältnis zu Frauen

ähnlich häufig erkrankt (Verhältnis: 0,9:1). Bei Patienten mit türkischer Herkunft sind Männer im Vergleich zu Frauen deutlich häufiger betroffen (Verhältnis: 1,8:1) (Amgen 2019b).

Für orale Aphthen, die Hauptmanifestation des Behçet-Syndroms, gibt es bisher keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede (Kural-Seyahi 2003; Yazici 1984). Dies deckt sich mit den Beobachtungen im Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. Es konnte gezeigt werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von oralen Aphthen zwischen den Geschlechtern vorliegt (Amgen 2019b).

Betrachtet man die im weiteren Krankheitsverlauf auftretenden Symptome, sind Männer vorwiegend von vaskulären Manifestationen, insbesondere Venenthrombosen, okulären Manifestationen, Follikulitis (Entzündung der Haarbalgs) und papulopustulösen (mit Papeln und Pusteln eingehende) Hautläsionen betroffen. Bei Frauen treten vor allem genitale Aphthen, Erythema nodosum (rot-bläuliche flache Knoten, insbesondere an den Unterschenkeln) und Manifestationen an Gelenken auf (Bonitsis 2015).

Altersspezifische Besonderheiten

Das Behçet-Syndrom manifestiert sich meistens in der dritten oder vierten Lebensdekade (Davatchi 2014; Greco 2018; Yazici 1984). Dies deckt sich auch mit den deutschen Erhebungen. Die Erstmanifestation im Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. wird am häufigsten für die Altersgruppen von 24 bis 39 Jahren berichtet (Amgen 2019b).

Selten kommt es vor dem fünfzehnten Lebensjahr oder bei Erwachsenen jenseits des fünfzigsten Lebensjahres zur Erstmanifestation. Die klinischen Verläufe des in der Kindheit beginnenden sowie spät einsetzenden Behçet-Syndroms sind vergleichsweise mild (Greco 2018; Pleyer 2019; Yazici 1984). Im Vergleich zu Frauen zeigen insbesondere Männer, die bis zu einem Alter von 25 Jahren erkranken, einen schwerwiegenderen Verlauf (Davatchi 2017; Pleyer 2019). Die Gründe hierfür sind noch nicht ausreichend erforscht (Marinho 2016; Mat 2013; Yazici 1984).

Diagnostik

Da weder anhand der Symptomatik noch durch etablierte Labortests das Behçet-Syndrom eindeutig zu diagnostizieren ist, haben sich internationale Forschungsgemeinschaften gebildet, die sich der Erforschung und Diagnostik des Behçet-Syndroms widmen. Sowohl im internationalen Studienkontext als auch im deutschen Behandlungsalltag, haben sich v.a. die Kriterien der ISG und der International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) etabliert.

Die ersten etablierten Kriterien, die die Diagnosestellung unterstützten, wurden von der ISG entwickelt. Ein Behçet-Syndrom liegt hierbei vor, wenn rezidivierende orale Aphthen sowie zwei weitere Symptome (wiederkehrende genitale Aphthen, okuläre oder Haut Läsionen), in Abwesenheit anderer klinischer Erscheinungen, präsent sind (siehe Tabelle 3-1). Eine Diagnose nach den ISG-Kriterien erfolgt mit einer Sensitivität von 91 % und einer Spezifität von 96 % (Greco 2018; ISG 1990; Mat 2013). Die Diagnosestellung nach den ISG-Kriterien zeichnet sich weiterhin durch einen Pathergietest aus. Er führt zu einer unspezifischen Hyperreaktivität der Haut nach einem leichten Trauma und ist ein einzigartiges Merkmal des Behçet-Syndroms

(Özdemir 2007). Zur Durchführung des Tests wird die Haut im Beugebereich des Unterarms mit einer kleinen Nadel intrakutan punktiert. Er gilt als positiv, wenn sich innerhalb von 48 Stunden eine verhärtete erythematöse kleine Papille oder Eiterbläschen bilden (Greco 2018).

Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien der ISG

Diagnostische Kriterien der ISG	
Obligat: Rezidivierende orale Aphthen (≥ 3 -mal/Jahr)	Zusätzlich mind. zwei der folgenden Kriterien: - Rezidivierende genitale Läsionen - Augenläsionen (Iritis, Uveitis, retinale Vaskulitis) - Hautläsionen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln, aphthöse Ulzerationen der Haut) - Positiver Pathergietest nach Nadelstich oder intradermale Injektion von physiologischer NaCl-Lösung (Latenz: 24–48 Stunden)
ISG: International Study Group for Behçet's Disease, NaCl: Natriumchlorid Quelle: ISG 1990	

Die Kriterien der ICBD unterscheiden sich gegenüber den Kriterien der ISG insbesondere dadurch, dass kein Symptom des Behçet-Syndroms als obligat aufgeführt und der Pathergietest als optional angesehen ist. Testergebnissen und Befunden zu Symptomen sind Punktwerte zugeordnet, die in der Gesamtschau summiert werden (siehe Tabelle 3-2) (ISG 1990; ITR-ICBD 2014). Dabei indiziert eine Bewertung von mindestens vier Punkten eine Diagnose des Behçet-Syndroms (ITR-ICBD 2014). Die ICBD weisen im Vergleich zu den Kriterien der ISG eine höhere Sensitivität, jedoch eine geringere Spezifität auf (Altenburg 2009; ISG 1990; ITR-ICBD 2014). Aus diesem Grund werden gerade in klinischen Studien häufig noch die Diagnosekriterien der ISG verwendet (Amgen 2014; ISG 1990).

Tabelle 3-2: Bewertungssystem der ICBD

Symptom	Punkte
Okuläre Läsionen	2
Genitale Ulzera	2
Orale Ulzera	2
Hautläsionen	1
Neurologische Manifestationen	1
Vaskuläre Manifestationen	1
Positiver Pathergietest ^a	1 ^a
a: Der Pathergietest ist optional und das primäre Bewertungssystem beinhaltet keinen Pathergietest. Sollten Pathergietests durchgeführt werden, kann jedoch ein zusätzlicher Punkt für ein positives Ergebnis vergeben werden. ICBD: International Criteria for Behçet's Disease Quelle: ITR-ICBD 2014	

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose spielt beim Behçet-Syndrom eine äußerst relevante Rolle. Denn die sichere Diagnosestellung der Krankheit erfordert den Ausschluss anderer Erkrankungen auf Basis des klinischen Erscheinungsbildes. Treten, wie oftmals zu Beginn des Behçet-Syndroms, nur orale Aphthen auf, ist eine eindeutige Diagnosestellung schwierig (Kokturk 2012; Oh 2009). Obwohl orale Aphthen ein charakteristisches Symptom des Behçet-Syndroms sind, können diese nicht ohne eine genauere Untersuchung eindeutig der Krankheit zugeordnet werden. Orale Aphthen können u.a. ebenfalls durch Hämopathien, eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz Virus (HIV), oder die rezidivierende apthöse Stomatitis (RAS) auftreten (Greco 2018).

Klassifikation nach Schweregrad

Der multidimensionale Charakter des Behçet-Syndroms mit verschiedenen und unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen erschwert eine eindeutige Klassifikation der Gesamterkrankung nach Schweregraden. Im Einzelfall muss der Arzt individuell über die Einstufung eines Patienten und die geeigneten Behandlungsmaßnahmen entscheiden.

Die im Zusammenhang mit dem Behçet-Syndrom auftretenden oralen Aphthen lassen sich in drei morphologische Typen unterteilen:

1. Typus minor,
2. Typus major und
3. Typus herpetiformis

Aphthen vom Typus minor haben einen Durchmesser von höchstens einem Zentimeter und machen 80 bis 85 % aller oralen Aphthen aus. Sie heilen ohne Narbenbildung innerhalb von fünf bis zehn Tagen ab (Oh 2009).

Aphthen vom Typus major weisen einen Durchmesser von mehr als einem Zentimeter auf und betreffen 15 % der Patienten. Sie wachsen tief, gehen mit größeren Schmerzen einher und heilen innerhalb von zwei bis sechs Wochen mit Narbenbildung ab (Kokturk 2012; Oh 2009).

Die seltenste Form sind Aphthen vom Typus herpetiformis (herpesähnliche Bläschen), die bei 5 % der Patienten auftreten. Hierbei handelt es sich um zehn bis 100 dicht gruppierte Aphthen, mit einer Größe von zwei bis drei Millimetern (Altenburg 2012; Bulur 2017; Kokturk 2012).

Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Therapieentscheidungen und Beurteilungen des Krankheitsverlaufs erfolgen anhand der Krankheitsaktivität (Gul 2017; Yilmaz 2013). Die Einordnung der Krankheitsaktivität basiert dabei auf klinischen Merkmalen, da keine zuverlässigen Labormarker zur Abbildung der klinischen Anzeichen sowie Symptome des Behçet-Syndroms existieren (Lawton 2004; Yilmaz 2013). Deshalb wurden standardisierte Indices zur Messung der Krankheitsaktivität auf der Grundlage der klinischen Anamnese entwickelt, mit deren Hilfe die Bewertungen der gegenwärtigen Krankheitsaktivität, des Krankheitsverlaufs und die Auswirkungen

therapeutischer Maßnahmen überwacht werden können (Gul 2017; Lawton 2004). Folglich stellen diese Instrumente die bestverfügbare Option zur Beurteilung der Krankheit und deren Aktivität dar. Als für die Krankheit validierte Instrumente können der Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS), Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF), inklusive des Behçet's Disease Current Activity Index (BDCAI), sowie die visuelle Analogskala (VAS) zur Messung der Schmerzhaftigkeit von oralen sowie genitalen Aphthen, herangezogen werden (Gul 2017; Huskisson 1974; Lawton 2004; Schomacher 2008; Senusi 2015; Yilmaz 2013).

Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS)

Der BSAS ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität des Behçet-Syndroms durch den Patienten und enthält zehn Fragen. Über VAS werden dabei das Ausmaß der Beschwerden des Patienten, die Anzahl der Läsionen (orale Aphthen, genitale Aphthen, Hautläsionen) in den letzten vier Wochen und die momentane Krankheitsaktivität erfasst (Yilmaz 2013). Weiterhin werden Symptome aufgezeichnet, die auf die gastrointestinale, neurologische, vaskuläre, und okuläre Beteiligungen sowie Gelenkbeteiligungen zurückzuführen sind (Yilmaz 2013). Die insgesamt zehn Fragen werden jeweils mit numerischen Werten von null bis zehn auf der VAS-Skala bewertet. Zur Gesamtwertung werden alle einzelnen Punktwerte ohne weitere Gewichtung summiert. Die sich ergebende Spanne bewegt sich folglich zwischen null und 100 Punkten. Ein höherer Wert bedeutet eine höhere Krankheitsaktivität und entspricht damit einem schlechteren Zustand. Die Patienten schließen den BSAS zum Zeitpunkt des Besuchs beim behandelnden Arzt ab, ohne dass der Arzt einen direkten Einfluss darauf nimmt (Yilmaz 2013).

Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF)

Aus Mangel an zuverlässigen Labormarkern zur verlässlichen Abbildung der schwankenden Ausprägungen der klinischen Anzeichen und Symptome des Behçet-Syndroms, wurde der BDCAF im Auftrag des „International Scientific Committee on Behçet's Disease“ spezifisch für das Behçet-Syndrom entwickelt. Er stellt ein etabliertes Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dar (Lawton 2004; Senusi 2015). Der BDCAF berücksichtigt neben oralen Aphthen sämtliche zuvor beschriebenen klinischen Erscheinungsformen und besteht aus drei Komponenten: Dem Score des BDCAI aus Sicht des Patienten, der Wahrnehmung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und der Gesamtwahrnehmung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (Gul 2017; Lawton 2004; Yilmaz 2013). Die Krankheitsaktivität wird dabei auf einer Zwölf-Punkte-Skala quantifiziert, wobei höhere Ergebnisse ein höheres Level an Krankheitsaktivität indizieren (Lawton 2004).

Visuelle Analogskala (VAS) für die Schmerzhaftigkeit oraler und genitaler Aphthen

Die Messung von Schmerz mittels einer 100 mm VAS ist etabliert, weit verbreitet und stellt eine objektive und verlässliche Möglichkeit der Selbstbewertung des aktuellen Schmerzempfindens durch den Patienten mit hoher Sensitivität dar (Huskisson 1974; Schomacher 2008). Die VAS stellt darüber hinaus zuverlässig bei Messungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden, den tatsächlichen Unterschied in der für den Patienten spürbaren Schmerzintensität dar (Haefeli 2006). Hierbei gibt der Patient die Stärke der empfundenen Schmerzen in einem spezifisch definierten Zeitraum (z.B. in der vorherigen

Woche) auf einer Skala von null (entsprechend kein Schmerz) bis 100 mm (entsprechend schlimmster vorstellbarer Schmerz) an. Auch der empfundene Schmerz, der mit Behçet-assoziierten Aphthen einher geht, kann valide mit Hilfe dieser etablierten VAS erfasst werden.

Zusammenfassung

Das Behçet-Syndrom ist eine entzündliche Krankheit, die zu chronisch-rezidivierenden systemischen und lokalen Gefäßentzündungen führt (Bulur 2017; Sunderkötter 2018). 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 (Jennette 2013; Mat 2013; Sunderkötter 2018). Dies resultiert typischerweise in einem sehr diffusen Krankheitsgeschehen, das durch schubartige Verläufe mit äußerst unterschiedlicher Symptomatik und variabler Organmanifestationen gekennzeichnet ist (Pleyer 2019). Das Leitsymptom der Erkrankung stellen schmerzhafte und rezidivierende orale Aphthen dar. Diese sind bei etwa 90 % der Patienten die Erstmanifestation, wobei es im Verlauf der Krankheit bei nahezu allen Patienten zur Entwicklung dieser Manifestationen kommt (Alpsoy 2007; Davatchi 2017; Mat 2013; Pleyer 2019). Sie werden von starken Schmerzen begleitet und beeinträchtigen u.a. das Sprechen, Essen und Trinken. Die Lebensqualität der Patienten leidet in der Folge nachweislich (Alpsoy 2016; Fabiani 2017; Hatemi 2008; Hatemi 2015a; Hatemi 2019; Pleyer 2019). Eine Heilung des Behçet-Syndroms ist, wie bei den meisten weiteren Autoimmunerkrankungen, bisher 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 (Hatemi 2018).

Zielpopulation

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 (Amgen 2020a).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie und Behandlungsoptionen

Es bestehen sehr unterschiedliche Therapieempfehlungen für Patienten, die an oralen Aphthen leiden, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt. Die derzeit einzig verfügbare evidenzbasierte Therapieleitlinie stammt von der

European League Against Rheumatism (EULAR) (Hatemi 2018). Die Therapieleitlinie der EULAR erfüllt die Anforderungen einer S3-Leitlinie gemäß den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Im AWG wurde zudem die konsensbasierte, deutschsprachige Leitlinie des interdisziplinären Arbeitskreises Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM) identifiziert, die sich mit der Diagnostik und Therapie von Aphthen und aphthoiden Läsionen, u.a. in Assoziation mit dem Behçet-Syndrom, befasst. Die Leitlinie ist seit 2019 abgelaufen und befindet sich derzeit in Überarbeitung. Im Vergleich zur EULAR Therapieleitlinie ist die Leitlinie des AKOPOM konsensbasiert (S2k) (AKOPOM 2016). Aufgrund des höheren Evidenzgrades wird deshalb zur Beschreibung der Therapie und Behandlungsoptionen für das vorliegende Nutzendossier maßgeblich die Therapieleitlinie der EULAR herangezogen. Im deutschen Behandlungskontext ist sie relevant und wird stützend genutzt um potentielle Therapiealgorithmen zu erarbeiten (Xenitidis 2019). Nachfolgend sind die fünf übergeordneten Behandlungsprinzipien der EULAR Therapieleitlinien aufgeführt:

- Das Behçet-Syndrom ist eine Erkrankung, die typischerweise einen schubförmigen und remittierenden Verlauf nimmt. Ziel der Behandlung ist es, entzündliche Exazerbationen und Rezidive unverzüglich zu unterdrücken, um irreversible Organschäden zu verhindern.
- Für eine optimale Versorgung ist ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich.
- Die Behandlung sollte nach Alter, Geschlecht, Art und Schwere der Organbeteiligung und den Präferenzen der Patienten individuell gestaltet werden.
- Okuläre, vaskuläre, neurologische und gastrointestinale Beteiligungen können mit einer schlechten Prognose verbunden sein.
- Bei vielen Patienten können sich die Krankheitsmanifestationen mit der Zeit bessern (Hatemi 2018).

Eine Heilung des Behçet-Syndroms ist bisher nicht möglich. Die Therapie zielt demnach darauf ab, klinische Manifestationen zu kontrollieren, Entzündungen zu lindern, das Immunsystem zu supprimieren und sekundäre Organschäden zu verhindern (Bulur 2017; Hatemi 2018; Zare Shahneh 2013). Bei der Behandlung oraler Aphthen liegt der Fokus darauf, 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 (Plewa 2019). Die Therapie des Behçet-Syndroms ist somit symptomatisch und empirisch, aber im Allgemeinen spezifisch auf die klinischen Erscheinungsbilder des individuellen Patienten ausgerichtet (Cho 2012).

Topische Behandlung von oralen Aphthen

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollten für die Behandlung von milden Formen der oralen Aphthen topische Maßnahmen, wie z.B. Kortikosteroide, angewendet werden (AKOPOM 2016; Hatemi 2018). Eine topische Behandlung bietet Patienten eine kurzfristige symptomatische Linderung. Im vorliegenden AWG kommt die alleinige Anwendung einer

topischen Intervention jedoch nicht mehr in Betracht, da für diese erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen eine systemische Therapie infrage kommt (Amgen 2020a).

Systemische Behandlung von oralen Aphthen

Für die systemische Behandlung von oralen Aphthen existiert kein fester Behandlungsalgorithmus, da sich die Therapie stets an der individuellen Situation sowie der Empfehlung des behandelnden Arztes orientieren sollte (AKOPOM 2016; Hatemi 2018). Hinzu kommt, dass, mit Ausnahme von Apremilast, weder auf europäischer Ebene noch international ein weiteres Arzneimittel, das zur Behandlung von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen ist. Bei Patienten, deren orale Aphthen mittels topischer Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können, sollte gemäß der EULAR-Therapieleitlinie die systemische Behandlung mittels immunmodulierender bzw. immunsuppressiver Arzneimittel erfolgen (Hatemi 2018). Die zVT-Festlegung des G-BA deckt sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der EULAR-Therapieleitlinie (G-BA 2019). Für eine Mehrzahl der empfohlenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen besteht keine Zulassung in Deutschland (Hatemi 2018). Von den genannten Möglichkeiten sind in Deutschland bisher Adalimumab, Azathioprin und Ciclosporin für die Behandlung von Manifestationen, die mit Behçet-Syndrom einhergehen können, zugelassen. In Deutschland zur systemischen Therapie zugelassen, und nicht in den EULAR-Therapieleitlinien genannt, sind Prednison und Prednisolon (AbbVie 2019a; Aspen Pharma Trading Limited 2019; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015). 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. Allen Wirkstoffen ist gemein, dass die Datenlage zur Behandlung von oralen Aphthen limitiert ist und die externe Validität der zugrunde liegenden Studien sehr eingeschränkt ist. In den Fachinformationen findet sich zudem keine Aussage zur Wirksamkeit bei oralen Aphthen bei den benannten Wirkstoffen. Es werden in den EULAR-Therapieleitlinien weitere Optionen benannt, für die jedoch keine Zulassung für Deutschland besteht und die Evidenzgrundlage zusätzlich stark limitiert ist (siehe ausführlich Modul 4, Abschnitt 4.3.2).

Gesamtbewertung der verfügbaren Behandlungsoptionen

Das Behçet-Syndrom ist eine den Patienten stark belastende chronisch-rezidivierende Erkrankung, die durch ein sehr heterogenes, variables und progredientes Erscheinungsbild charakterisiert ist und mit beträchtlichen körperlichen Einschränkungen einhergeht. Orale Aphthen sind dabei bei etwa 90 % der Patienten die Erstmanifestation, wobei es im Verlauf der Krankheit bei nahezu allen Patienten zur Entwicklung dieser Ausprägung kommt; siehe ausführlich Abschnitt 3.2.1 (Alpsoy 2007; Davatchi 2017; Mat 2013; Pleyer 2019; Türsen 2003).

In der Gesamtheit betrachtet, lässt sich feststellen, dass die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind,

trotz eines hohen, ungedeckten medizinischen Bedarfs, sehr begrenzt sind. Weiterhin ist die Evidenz der Wirkstoffe im vorliegenden AWG limitiert, da es nur wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt, die zumeist durch fehlende Kontrollgruppen, eine kurze Behandlungsdauer oder der Durchführung bei einer kleinen Patientenpopulation in einem Land limitiert sind. Es ergibt sich somit ein hoher Bedarf für neue Therapieoptionen mit einem umfangreichen dedizierten klinischen Studienprogramm zur Behandlung des Behçet-Syndroms.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Apremilast

Apremilast stellt das erste und einzige in Europa zentral zugelassene 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. Apremilast wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit oralen Aphthen, die unter Assoziation des Behçet-Syndrom auftraten, untersucht.

Apremilast grenzt sich bereits durch seinen Wirkmechanismus von den weiteren Wirkstoffen zur Behandlung von oralen Aphthen beim Behçet-Syndrom ab. Es hemmt spezifisch die in Immunzellen vorherrschende Phosphodiesterase 4 (PDE4) und wirkt somit gezielt auf jene Zellen, die zum Krankheitsgeschehen beitragen. In Folge der intrazellulären PDE4-Hemmung kommt es gleichzeitig neben einer reduzierten Produktion pro-inflammatorischer Zytokine zu einer erhöhten Produktion und Freisetzung von anti-inflammatorischen Botenstoffen. Somit werden Entzündungsreaktionen insgesamt reduziert. Apremilast zeigt einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem bei gleichzeitig geringem Einfluss auf die adaptive Immunantwort. Dadurch lässt sich die Fähigkeit des Immunsystems weitestgehend erhalten, sich auf unbekannte Erreger anzupassen (Schafer 2012).

Apremilast wird oral angewendet und kann zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Amgen 2020a). In seiner oralen Anwendung unterscheidet sich Apremilast von der invasiven Applikationsform anderer Therapieoptionen im AWG. Das Auftreten von Infusions- bzw. Injektionsreaktionen bei Biologika und Selbstapplikation durch den Patienten entfallen (AbbVie 2019a; Lebwahl 2014). Als niedermolekularer Inhibitor ist Apremilast nicht immunogen, sodass kein Wirkungsverlust durch Antikörperbildung gegen das Medikament zu erwarten ist. Weiterhin gibt es keine Hinweise darauf, dass beim Vergessen der Einnahme oder einzelner Einnahmen ein signifikanter Wirkungsverlust zu erwarten ist. Nach initialer Titration ist zudem keine erneute Titration erforderlich (Amgen 2020a).

Apremilast als oral einzunehmendes Medikament mit neuartigem, immunmodulierendem Wirkmechanismus bietet somit eine effektive, nicht-invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit für erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Die multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II- und -III-Studien BCT-001 und RELIEF belegten hierbei die Wirksamkeit, Sicherheit und positiven Effekt von Apremilast im vorliegenden AWG (Hatemi 2015a; Hatemi 2019). Die Phase-III-Studie

RELIEF unterstreicht die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit und belegte einen positiven Effekt auf die Lebensqualität der Patienten bei Anwendung von Apremilast.

Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs wurde Apremilast bereits auf Basis der Ergebnisse der Studie BCT-001 in die Therapieleitlinie der EULAR zur Behandlung des Behçet-Syndroms bei mucokutanösen Aphthen aufgenommen. Dadurch wird bereits jetzt der Stellenwert von Apremilast deutlich unterstrichen (Hatemi 2018).

Apremilast zeigte eine, von der Herkunftsregion der Patienten unabhängige, signifikante Reduzierung der oralen Aphthen. Zusätzlich wurde auch hinsichtlich der vollständigen Remission der Anzahl an oralen Aphthen ein signifikanter Effekt gezeigt, der auch mit einer Verminderung der damit assoziierten Schmerzen einherging. Zusätzlich zur Wirksamkeit bei oralen Aphthen erzielte die Behandlung mit Apremilast auch vorteilhafte Ergebnisse bei der Behandlung weiterer Manifestationen der Erkrankung, wie genitale Aphthen, Hautläsionen und Arthritis. Der direkte Therapienutzen für Patienten spiegelte sich zudem in der Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels BDCAF und BSAS wider. Die positiven Effekte von Apremilast bestätigten sich zudem bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sowohl auf Basis von krankheitsspezifischen als auch generischen Fragebögen, verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten signifikant (siehe Modul 4) (Amgen 2019a).

Des Weiteren zeigte Apremilast ein Sicherheitsprofil auf, das konsistent mit den bisherigen Erfahrungen innerhalb der bereits zugelassenen Indikationen Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) ist. Dabei konnten bereits aus der indikationsübergreifenden Behandlung von über 7.300 Probanden innerhalb klinischer Studien sowie über 450.000 Probanden Erkenntnisse zur Therapiesicherheit unter Apremilast gesammelt werden. In der Studie RELIEF, die zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurde, wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse (UE) identifiziert. Die auftretenden UE waren in Bezug auf die Art und beobachtete Frequenz vergleichbar mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Apremilast. Die Mehrheit der beobachteten UE waren mild oder moderat in der Ausprägung. Die gute Verträglichkeit zeigte sich auch in einer niedrigen Studienabbruchrate von 2,9 % (Placebo: 4,9 %) aufgrund von UE (Amgen 2019a, 2020a).

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu

eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Zielpopulation von Apremilast umfasst erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt. Bisher existieren keine Angaben oder Berechnungen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA, die als Vergleichsgröße für die im folgenden Abschnitt ermittelten Werte herangezogen werden könnten.

Für das Behçet-Syndrom existieren generell nur sehr wenige epidemiologische Daten. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die weltweit als „Orphan disease“ eingestuft wird (Orphanet 2012). Das äußerst heterogene Erscheinungsbild des zu den Vaskulitiden gehörigen Behçet-Syndroms sowie die zuvor beschriebene Diagnostik anhand einer Vielzahl von Kriterien, erfordert Expertenwissen; siehe ausführlich Abschnitt 3.2.1 (Davatchi 2017; Pleyer 2019). Daher gibt es weltweit nur sehr wenige Melderegister und Studien, die sich der Erforschung der Epidemiologie und der Versorgung der Patienten widmen, die am Behçet-Syndrom erkrankt sind.

Aus diesen Gründen wurde für das vorliegende Dossier auf die Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. sowie eine Routinedatenanalyse, basierend auf Daten der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV), durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) zurückgegriffen.

Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.

In Deutschland werden durch das Deutsche Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. seit 1990 Patienten mit festem Wohnsitz in Deutschland erfasst. Hierbei handelt es sich um das einzige Melderegister zur Krankheit in Deutschland. Jeder in Deutschland tätige Arzt kann dem Register einen Fall melden, der im Anschluss anhand der international gültigen diagnostischen Kriterien validiert wird. Dabei werden kontinuierlich aktuelle Daten über die Epidemiologie, die klinischen Erscheinungsformen und den Verlauf der Krankheit in Deutschland gesammelt. Für das vorliegende Dossier wurde eine Sonderanalyse bereitgestellt. Der Analyse liegen Daten von 35 medizinischen Institutionen in Deutschland zugrunde (Altenburg 2012; Zouboulis 1997). Hierbei wurde eine auf die Zielpopulation angepasste Auswertung des Registers für die Jahre 2014 bis 2019 herangezogen.

GKV-Routinedatenanalyse des WIG2

Als zusätzliche Grundlage zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurden für das vorliegende Nutzendossier weitere Analysen auf Basis von GKV-Routinedaten durchgeführt. Hierzu wurden Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGEF) herangezogen, die in Kooperation mit dem WIG2 ausgewertet wurden. Die InGEF-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Daten der Inanspruchnahme und Ressourcenverbräuche von ca. 7,2 Millionen Versicherten aus rund 70 Betriebs- und Innungskrankenkassen. Für Versorgungsforschungsprojekte wird aus der Datenbank eine Stichprobe der Versicherten verwendet, die der Alters- und Geschlechtsverteilung in

Deutschland entspricht. Diese Stichprobe enthält ca. 4 Millionen Versichertenanonyme pro Jahr und ermöglicht eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über sechs Jahre. Die Jahre 2013 bis 2015 dienen als Baseline-Periode sowie zur Plausibilitätsprüfung. Die darauffolgenden Jahre von 2016 bis 2018 werden zur Berechnung der Inzidenz und Prävalenz zugrunde gelegt (Amgen 2020b). Der Datensatz ist repräsentativ und eignet sich, Analysen durchzuführen, die sich auf die gesamte GKV-Population extrapolieren lassen.

Ergänzend zu den Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. und der GKV-Routinedatenanalyse des Instituts WIG2 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung der methodischen Vorgehensweise der orientierenden Literaturrecherche findet sich im Abschnitt 3.2.6.

Schätzung der Inzidenz des Behçet-Syndroms

GKV-Routinedatenanalyse des WIG2

Auf Basis der Datenanalysen wurden mithilfe der Statistik KM6, die die Gesamtheit aller Versicherten in Deutschland erfasst, Hochrechnungen des jeweiligen Betrachtungsjahres auf die gesamte GKV-Population vorgenommen (GBE-Bund 2019). Für jedes einzelne Beobachtungsjahr wurden dabei anhand der Alters- und Geschlechtsverteilung eigene stratifizierte Faktoren zur Extrapolation ermittelt. Die Hochrechnungen erfolgten für erwachsene Männer und Frauen mittels direkter Standardisierung. Die exakte Methodik ist dem beigefügten standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA)-Statement zu entnehmen (Amgen 2020c).

Der verfügbare Untersuchungszeitraum der GKV-Routinedatenanalyse für die folgende Analyse erstreckt sich von 2013 bis 2018. Zur Ermittlung der inzidenten Fälle wurden die Beobachtungsjahre 2016 ($n = 2.716.007$), 2017 ($n = 2.725.827$) und 2018 ($n = 2.747.092$) analysiert.

Patienten, die an oralen Aphthen leiden, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, wurden wie folgt ermittelt:

1. Durchgehend versichert im jeweiligen Beobachtungsjahr (01.01. bis 31.12.)
2. Erwachsene Versicherte (≥ 18 Jahre)
3. ≥ 2 ambulante gesicherte Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres oder ≥ 1 stationäre Hauptdiagnose(n) für das Behçet-Syndrom (M35.2) im Beobachtungsjahr. Stationäre Nebendiagnosen werden wie ambulante Diagnosen betrachtet. Da eine Differenzierung nicht möglich war, wurde aufgrund der Häufigkeit des Auftretens angenommen, dass alle identifizierten Patienten an oralen Aphthen leiden.
4. Behandlung mit einer systemischen Therapie nach Diagnose (Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison, Prednisolon)
5. Keine ambulante gesicherte oder stationäre(n) Diagnosen(n) für das Behçet-Syndrom in der Baseline-Periode. Die Baseline-Periode erstreckt sich über einen Zeitraum von

drei Jahren (jeweils 01.01. bis 31.12.) vor dem Betrachtungsjahr. Es wird eine Baseline-Periode von drei Jahren gewählt, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt und der verfügbare Beobachtungszeitraum vollständig genutzt werden kann. In der Baseline-Periode müssen die Versicherten ebenfalls durchgehend (01.01. bis 31.12.) versichert sein.

Anhand dessen konnten für das Jahr 2016 10 Neuerkrankungen und für die Jahre 2017 und 2018 je 11 Neuerkrankungen identifiziert werden. Extrapoliert auf die GKV-Population ergeben sich damit 211 neuerkrankte GKV-Patienten im Jahr 2016, 246 neuerkrankte GKV-Patienten im Jahr 2017 sowie 193 neuerkrankte GKV-Patienten im Jahr 2018 (siehe Tabelle 3-3) (Amgen 2020e).

Zur Ermittlung der inzidenten Zielpopulation von Apremilast im AWG Behçet-Syndrom in Deutschland wurden zunächst die Gesamtzahlen der GKV-Versicherten für die Jahre 2016, 2017 und 2018 herangezogen (BMG 2017, 2018, 2019). Diese wurden dann mit den Einwohnerzahlen in Deutschland in den jeweiligen Jahren ins Verhältnis gesetzt, um die Versichertenanteile zu bestimmen (Destatis 2019a). Für das Jahr 2016 ergibt sich somit ein Anteil von 86,5 %, für das Jahr 2017 ein Anteil von 87,2 % und für das Jahr ein Anteil von 87,7 % an GKV-Versicherten in Deutschland. Auf Basis der bereits ermittelten GKV-Versicherten in der Zielpopulation ergeben sich für die Gesamtinzidenz der Patienten in der Zielpopulation im AWG in Deutschland folgende Zahlen: Im Jahr 2016 244 Patienten, im Jahr 2017 282 Patienten und im Jahr 2018 220 Patienten (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz von Patienten mit dem Behçet-Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2016 bis 2018 (WIG2)

Jahr	n Datensatz	n AWG	n GKV	n Ziel- population	Rate pro 100.000		
					Roh	Adjustiert ^a	95 % KI ^b
2016	2.716.007	10	211	244	0,37	0,36	0,15; 2,20
2017	2.725.827	11	246	282	0,40	0,43	0,21; 9,75
2018	2.747.092	11	193	220	0,40	0,33	0,16; 2,57

a: Adjustiert nach Alters- und Geschlechtsverteilung

b: Bei der Darstellung der Hochrechnungen erfolgt zur Berücksichtigung von Unsicherheiten die Angabe des 95 %-KI. Die Berechnung des 95 %-KI erfolgt nach der Methode von Fay und Feuer (Fay 1997).

AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; WIG2: Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

Quelle: Amgen 2020e

Basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse lässt sich somit eine Spanne von 220 bis 282 Neuerkrankungen pro Jahr in der Zielpopulation von Apremilast im AWG Behçet-Syndrom berechnen. Zum Zeitpunkt der Einreichung war die vorliegende Sonderanalyse die bestmögliche Quelle zur Schätzung der Inzidenz im AWG. Die Hauptlimitationen sind die geringe Anzahl an identifizierten Fällen sowie der in Relation zu den Fällen sehr hohe Umrechnungsfaktor. Zudem kann nicht davon ausgegangen werden, dass die international

gültigen Kriterien der ISG oder ICBD verwendet wurden, um die Diagnose des Behçet-Syndroms vollständig zu sichern. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich hierbei um eine Überschätzung der Inzidenz handelt.

Schätzung der Prävalenz des Behçet-Syndroms

Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.

Für die Schätzung der Prävalenz auf Basis des deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. wurden Daten aus dem Jahr 2019 herangezogen. Die Herleitung erfolgte in vier Schritten. Zuerst wurden alle Patienten des Registers aus dem Jahr 2019 identifiziert. Im zweiten Schritt wurden alle erwachsenen Patienten herangezogen und im dritten Schritt auf die Patienten eingegrenzt, die orale Aphthen aufwiesen. Im letzten Schritt erfolgte eine Selektion der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kamen (siehe Abbildung 3-2) (Davatchi 2017; Pleyer 2019).

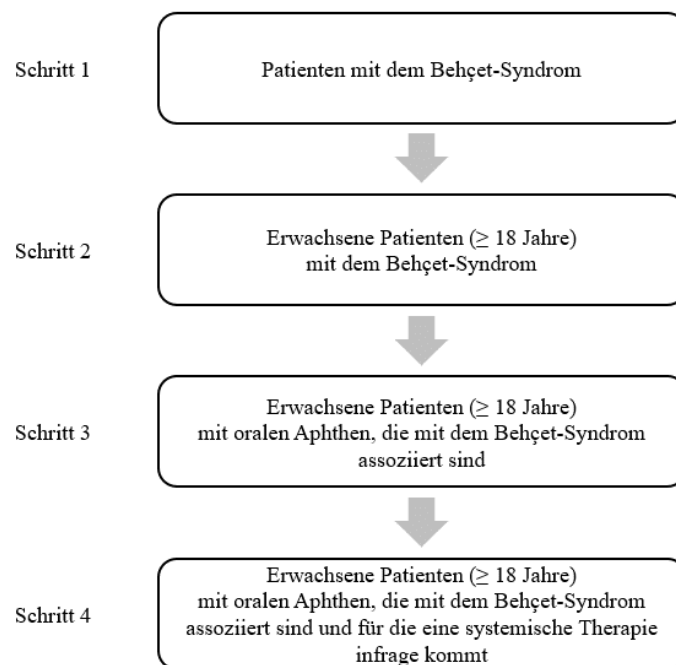


Abbildung 3-2: Grafische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

Schritt 1: Patienten mit dem Behçet-Syndrom

Das Deutsche Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. berichtete für das Jahr 2019 881 Patienten, die am Behçet-Syndrom erkrankt sind (Amgen 2019b). Bei einer Bevölkerung von 83.203.000 im Jahr 2019 entspricht dies einer Prävalenz von 1,06 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland (siehe Tabelle 3-4) (Amgen 2019b; Destatis 2019d).

Tabelle 3-4: Daten zur Bevölkerung und Prävalenzrate von Patienten mit dem Behçet-Syndrom, in Deutschland im Jahr 2019 (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.)

Jahr	Bevölkerung in Deutschland ^a	Patienten mit dem Behçet-Syndrom	Prävalenzrate Patienten mit dem Behçet-Syndrom je 100.000 Einwohner ^b
2019	83.203.000	881	1,06

a: Stichtag: 31. Dezember
b: Eigene Berechnung auf Basis der Fallzahlen des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V.
Quellen: Amgen 2019b; Destatis 2019a

Schritt 2: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit dem Behçet-Syndrom

Sämtliche im Jahr 2019 identifizierten Patienten waren zur Zeit der Erhebung im Erwachsenenalter (Amgen 2019b). Dementsprechend wird von 881 erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit dem Behçet-Syndrom für das Jahr 2019 ausgegangen.

Schritt 3: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind

97,6 % der Patienten im Register wiesen orale Aphthen auf (Amgen 2019b). Daraus ergeben sich in Deutschland für das Jahr 2019 860 Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind (siehe Tabelle 3-5). In vergleichbaren Studien wiesen 95 % bis zu 100 % der Patienten mit dem Behçet-Syndrom orale Aphthen auf (Chamberlain 1977; Jankowski 1992; Mahr 2008; Salvarani 2007; Souza-Ramalho 1991).

Tabelle 3-5: Daten zur erwachsenen Bevölkerung und Prävalenzrate oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, in Deutschland im Jahr 2019 (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.)

Jahr	Erwachsene Bevölkerung in Deutschland ^a	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind	Prävalenzrate oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind je 100.000 erwachsener Einwohner ^b
2019	69.571.000	860	1,24

a: Stichtag: 31. Dezember
b: Eigene Berechnung auf Basis der Fallzahlen des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V.
Quellen: Amgen 2019b; Destatis 2019a, 2019c

Schritt 4: Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt

Aufgrund der Erfassungsstruktur im Register und der Annahme, dass in Melderegistern schwerwiegendere Fälle aufgenommen werden, wird für die hier berechnete Prävalenz angenommen, dass die erfassten Patienten für eine systemische Therapie geeignet sind. Gemäß der evidenzbasierten EULAR-Therapieleitlinie sollten zur Behandlung oraler Aphthen, die mit

dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, zuerst topische Maßnahmen angewendet werden (Hatemi 2018).

Aufgrund der langjährigen Laufzeit und des etablierten Netzwerks, das zur Erfassung beiträgt, sind die Erhebungen der Prävalenzdaten aus dem Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. als sehr valide einzustufen. Zudem wird die Diagnose mit Hilfe der international gültigen Kriterien durch ein Kompetenzzentrum bestätigt und gesichert. Es wird davon ausgegangen, dass tendenziell schwere Fälle gemeldet werden und dass aufgrund der freiwilligen Meldestruktur nicht alle Fälle erfasst werden können. Für die vorliegende Berechnung wird deshalb von einer Unterschätzung ausgegangen.

GKV-Routinedatenanalyse des WIG2

Analog zur Schätzung der Inzidenz stand zur Ableitung der Prävalenz auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 der Beobachtungszeitraum der Jahre 2013 bis 2018 zur Verfügung. Es wurde die jeweilige Jahresprävalenz der Jahre 2016 (Gesamtzahl aus der Versichertenstichprobe; $n = 2.716.007$, 2017 ($n = 2.725.827$) und 2018 ($n = 2.747.092$)) ermittelt. Für jedes einzelne Beobachtungsjahr wurden dabei anhand der Alters- und Geschlechtsverteilung eigene stratifizierte Faktoren zur Extrapolation ermittelt. Die Hochrechnungen erfolgten für erwachsene Männer und Frauen mittels direkter Standardisierung. Weiteres ist dem beigefügten STROSA-Statement zu entnehmen.

Die Erfassung der prävalenten Patienten erfolgte nach folgende Kriterien:

1. Durchgehend versichert im jeweiligen Beobachtungsjahr (01.01. bis 31.12.)
2. Erwachsene Versicherte (≥ 18 Jahre)
3. ≥ 2 ambulante gesicherte Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb des Beobachtungsjahres oder ≥ 1 stationäre Hauptdiagnose(n) für das Behçet-Syndrom (M35.2) im Beobachtungsjahr. Stationäre Nebendiagnosen werden wie ambulante Diagnosen betrachtet. Da eine Differenzierung nicht möglich war, wurde aufgrund der Häufigkeit des Auftretens angenommen, dass alle identifizierten Patienten an oralen Aphthen leiden.
4. Behandlung mit einer systemischen Therapie nach Diagnose (Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, Prednison, Prednisolon)

In der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 werden für das Jahr 2016 99 Erkrankte, für das Jahr 2017 101 Erkrankte und für das Jahr 2018 112 Erkrankte berichtet. Extrapoliert auf die GKV-Population ergeben sich damit 1.900 erkrankte GKV-Patienten im Jahr 2016, 1.908 erkrankte GKV-Patienten im Jahr 2017 sowie 2.044 erkrankte GKV-Patienten im Jahr 2018 (siehe Tabelle 3-6) (Amgen 2020e).

Zur Ermittlung der prävalenten Patienten von Apremilast im AWG Behçet-Syndrom in Deutschland wurden zunächst die Gesamtzahlen der GKV-Versicherten für die Jahre 2016, 2017 und 2018 herangezogen (BMG 2017, 2018, 2019). Diese wurden dann mit den Einwohnerzahlen in Deutschland in den jeweiligen Jahren ins Verhältnis gesetzt, um die

Versichertenanteile zu bestimmen (Destatis 2019a). Für das Jahr 2016 ergibt sich somit ein Anteil von 86,5 %, für das Jahr 2017 ein Anteil von 87,2 % und für das Jahr 2018 ein Anteil von 87,7 % an GKV-Versicherten in Deutschland. Auf Basis der bereits ermittelten GKV-Versicherten in der Zielpopulation ergeben sich für die Gesamtprävalenz der Patienten in der Zielpopulation im AWG in Deutschland folgende Zahlen: Jahr 2016 2.196 Patienten, Jahr 2017 2.187 Patienten und im Jahr 2018 2.332 Patienten (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz von Patienten mit dem Behçet-Syndrom, in Deutschland im Zeitraum von 2016 bis 2018 (WIG2)

Jahr	n Datensatz	n AWG	n GKV	n Ziel- population	Rate pro 100.000		
					Roh	Adjustiert ^a	95 % KI ^b
2016	2.716.513	99	1.900	2.196	3,64	3,26	2,60; 5,12
2017	2.726.357	101	1.908	2.187	3,70	3,26	2,62; 11,92
2018	2.747.659	112	2.044	2.332	4,08	3,46	2,81; 5,63

a: Adjustiert nach Alters- und Geschlechtsverteilung
b: Bei der Darstellung der Hochrechnungen erfolgt zur Berücksichtigung von Unsicherheiten die Angabe des 95 %-KI. Die Berechnung des 95 %-KI erfolgt nach der Methode von Fay und Feuer (Fay 1997).
AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; WIG2: Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
Quelle: Amgen 2020e

Basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse lässt sich somit eine Spanne von 2.187 bis 2.332 prävalenten Patienten pro Jahr in der Zielpopulation von Apremilast berechnen.

Die Hauptlimitationen der Analyse sind die geringe Anzahl an identifizierten Fällen sowie der in Relation zu den Fälle sehr hohe Umrechnungsfaktor. Zudem kann nicht davon ausgegangen werden, dass die international gültigen Kriterien der ISG oder ICBD angelegt wurden, um die Diagnose des Behçet-Syndroms vollständig zu sichern. Es wird daher angenommen, dass es sich hierbei um eine Überschätzung handelt.

Schätzung der Prävalenz im Jahr 2020

Zur Herleitung der Prävalenz von Patienten, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, wird als untere Grenze die errechnete Prävalenzrate von 1,24 pro 100.000 erwachsenen Einwohnern herangezogen (siehe Tabelle 3-5). Die Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. dienen hierfür als Grundlage. Wendet man die Prävalenzrate von 1,24 pro 100.000 erwachsenen Einwohnern auf die vorausberechnete erwachsene Bevölkerung von 69.655.000 in Deutschland im Jahr 2020 an, erhält man 864 Patienten in der Zielpopulation von Apremilast für das Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-7):

$$\frac{1,24}{100.000} * 69.655.000 = 864 \text{ Patienten}$$

Zur Abbildung der oberen Grenze wird basierend auf der Prävalenz der GKV-Population von 2016 bis 2018 (siehe Tabelle 3-6) zunächst eine Compound Annual Growth Rate (CAGR) berechnet.

$$\text{CAGR} = \left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\left(\frac{1}{\text{Anzahl Jahre}} \right)} - 1$$

$$\text{CAGR} = \left(\frac{2.044}{1.900} \right)^{\left(\frac{1}{2018-2016} \right)} - 1$$

$$\text{CAGR} = 0,0372$$

Wendet man die CAGR auf das Jahr 2018 an, ergibt sich für das Jahr 2019 eine Anzahl von 2.419 Patienten und darauf basierend für das Jahr 2020 2.509 Patienten.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Population wird das letztverfügbare Jahr der KM6 Statistik, das den Stand 2019 widerspiegelt, herangezogen. Im Jahr 2019 waren in Deutschland rund 87,8 % der Bevölkerung (83.203.000) in der GKV versichert (73.052.555) (BMG 2020). Auf Basis dieser Zahlen lässt sich für die GKV-Population eine Spanne von 759 bis 2.203 Patienten berechnen (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, in der Zielpopulation

	2020
Bevölkerung Deutschland^a	83.365.000
Erwachsene Bevölkerung Deutschland^a	69.655.000
Anzahl Patienten in Zielpopulation	864 ^b – 2.509 ^c
Anzahl Patienten GKV-Population^d	759 – 2.203

a: Stichtag: 31. Dezember
b: Eigene Berechnung auf Basis der Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. (Prävalenzrate Deutschlands 1,24 pro 100.000 erwachsene Einwohner)
c: Eigene Berechnung auf Basis der Daten des WIG2 (CAGR = 0,0372)
d: Annahme, dass der Schätzer von 87,8 % für den Anteil der GKV-Versicherten aus 2019 weiterhin gültig ist
CAGR: Compound Annual Growth Rate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; WIG2: Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
Quelle: Amgen 2020e

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Vorausberechnung für die nächsten fünf Jahre

Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. (untere Grenze)

Die Vorausberechnung der Patientenzahlen auf Basis der Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. basiert auf der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes. Diese trifft die Annahme einer moderaten Geburtenrate, moderaten Lebenserwartung sowie eines moderaten Wanderungssaldos (G2L2W2) (Destatis 2019d). Insgesamt wurde damit für den durchschnittlichen jährlichen Anstieg der Prävalenz oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, eine Prävalenzrate von 1,24 pro 100.000 erwachsenen Einwohnern herangezogen. Die Anzahl der Patienten wurde ausgehend von den Patientenzahlen im Jahr 2019 bis zum Jahr 2025 extrapoliert. Dabei wurde die Anzahl der Patienten pro Jahr aufgerundet. Somit ergeben sich für das Jahr 2024 864 Patienten (siehe Tabelle 3-8). Dieser Wert ist aufgrund der Annahme, dass die Patienten weitestgehend für eine systemische Therapie infrage kommen, mit Unsicherheiten behaftet. Die hier vorliegende Berechnung bildet die untere Spanne der Zielpopulation ab.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Zielpopulation mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert ist (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.)

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Erwachsene Bevölkerung Deutschland ^a	69.571	69.655	69.700	69.722	69.706	69.657	69.600
Anzahl Patienten	860	864 ^b	865 ^b	865 ^b	865 ^b	864 ^b	864 ^b
a: Stichtag: 31. Dezember, in 1.000							
b: Eigene Berechnung auf Basis der Prävalenzrate Deutschlands (1,24 pro 100.000 erwachsene Einwohner)							
Quellen: Amgen 2019b; Destatis 2019b, 2019d							

GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 (obere Grenze)

Für die zukünftige Entwicklung der Patientenpopulation anhand der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 wurde die zuvor berechnete CAGR von 0,0372 herangezogen.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde ausgehend von den Patientenzahlen im Jahr 2018 bis zum Jahr 2025 extrapoliert. Dabei wurde die Anzahl der Patienten pro Jahr aufgerundet. Somit ergeben sich für das Jahr 2025 3.015 Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-9). Diese Angabe bildet die obere Spanne der Zielpopulation ab.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Zielpopulation mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind (WIG2)

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Anzahl Patienten ^a	2.419	2.509	2.603	2.700	2.801	2.906	3.015
a: Eigene Berechnungen auf Basis der Prävalenzdaten des WIG2 (CAGR = 0,0372) CAGR: Compound Annual Growth Rate Quelle: Amgen 2020e							

Die Anzahl der GKV-Patienten wurde ausgehend von den Patientenzahlen im Jahr 2018 bis zum Jahr 2025 extrapoliert. Dabei wurde die Anzahl der Patienten pro Jahr aufgerundet. Somit ergeben sich für das Jahr 2025 2.648 GKV-Patienten (siehe Tabelle 3-10). Diese Angabe bildet die obere Spanne ab.

Tabelle 3-10: Entwicklung der GKV-Population mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind (WIG2)

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Anzahl Patienten ^a	2.124	2.203	2.286	2.371	2.460	2.552	2.648
a: Annahme, dass der Schätzer von 87,8 % für den Anteil der GKV-Versicherten aus 2019 weiterhin gültig ist Quelle: Amgen 2020e							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Apremilast (Otezla®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.	864 – 2.509	759 – 2.203
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Apremilast umfasst Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die untere Angabe der Spanne der Zielpopulation wurden die Daten des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. herangezogen. Die Berechnungen für die obere Angabe der Spanne basieren auf der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2.

Dabei wurden 864 Patienten als untere Angabe der Spanne berechnet. Aufgrund der langjährigen Laufzeit und des etablierten Netzwerks, das zur Erfassung beiträgt, sind die Erhebungen der Prävalenzdaten aus dem deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. als sehr valide einzustufen. Zudem wird die Diagnose mit Hilfe der international gültigen Kriterien durch ein Kompetenzzentrum bestätigt und gesichert. Es wird davon ausgegangen, dass tendenziell schwere Fälle gemeldet werden und dass aufgrund der freiwilligen Meldestruktur nicht alle Fälle erfasst werden können. Für die vorliegende Berechnung wird deshalb von einer Unterschätzung ausgegangen.

Für die obere Angabe der Spanne der Zielpopulation wurden mittels der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 2.509 Patienten berechnet. Zum Zeitpunkt der Einreichung war die vorliegende Sonderanalyse die bestmögliche Quelle zur Schätzung der Inzidenz im AWG. Die Hauptlimitationen sind die geringe Anzahl an identifizierten Fällen sowie der in Relation zu den Fälle sehr hohe Umrechnungsfaktor. Zudem kann nicht davon ausgegangen werden, dass die international gültigen Kriterien der ISG oder ICBD angelegt wurden, um die Diagnose des Behçet-Syndroms vollständig zu sichern. Es wird daher angenommen, dass es sich hierbei um eine Überschätzung handelt.

Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2019 in Deutschland rund 87,8 % der Bevölkerung (83.203.000) in der GKV versichert (73.052.555) (BMG 2020). Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der in der GKV versicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2019 angenommen.

Basierend auf der ermittelten Anzahl an Patienten im vorliegenden AWG von Apremilast ergeben sich somit **759 bis 2.203 GKV-Patienten** in der Zielpopulation in Deutschland für das Jahr 2020. Aufgrund der höheren Genauigkeit in der Erfassung von Patienten mit Behçet-Syndrom wird von einer höheren Validität der Daten aus dem Deutschen Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V. ausgegangen. Es wird daher angenommen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit höherer Wahrscheinlichkeit im Bereich der unteren Spanne liegt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	Beträchtlich	759 – 2.203
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patienten in der GKV innerhalb des AWG. Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegt bei 759 bis 2.203 Patienten.

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 infrage kommt, zugelassen ist. In Deutschland ist Azathioprin für die Behandlung des Behçet-Syndroms ohne Symptomassoziation zugelassen (Aspen Pharma Trading Limited 2019). 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 (AbbVie 2019a, 2019b; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015). Als zVT festgelegt durch den G-BA, ist die Therapie nach Maßgabe des Arztes (G-BA 2019). Apremilast stellt damit 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 (Amgen 2020a). 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. Insbesondere die beiden randomisierten, kontrollierten Studien BCT-001 (Phase-II) und RELIEF (Phase-III) bestätigten die vorteilhaften Behandlungseffekte von Apremilast (Hatemi 2015a; Hatemi 2019). Bei Patienten, für die eine systemische Therapie infrage 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 (Hatemi 2019).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode

der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung und Charakterisierung des Behçet-Syndroms in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 wurde relevante Fachliteratur durch eine orientierende Recherche identifiziert.

Zur epidemiologischen Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.3 bis Abschnitt 3.2.5 wurden Sonderanalysen des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. sowie eine GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 herangezogen, da diese die validesten und in ihrer Berichterstattung differenziertesten Quellen für Deutschland zu dieser Indikation darstellen (Amgen 2019b, 2020b). Für beide Sonderanalysen wurden STROSA-Statements angefertigt, die den beigefügten Referenzen zu entnehmen sind (Amgen 2020c, 2020d). Die zusätzlichen Berechnungen der epidemiologischen Daten erfolgten in einer separaten Excel-Datei, die dem Dossier in Anlage 5 beigefügt ist (Amgen 2020e).

Weiterhin wurden epidemiologischen Daten durch eine orientierende Literaturrecherche mittels der Suchbegriffe „behçet's disease“, „behçet's syndrome“, „behçet's disease epidemiology“ sowie „behçet's disease europe“ in der Datenbank Pubmed am 06.12.2019 gewonnen (Altenburg 2012; Chamberlain 1977; Davatchi 2017; Hatemi 2015b; Jankowski 1992; Mahr 2008; Maldini 2018; Pleyer 2019; Salvarani 2007; Souza-Ramalho 1991; Woźniacka 2015; Zouboulis 1997).

Zudem wurden Informationen und Daten des BMG (www.bmg.bund.de), des statistischen Bundesamts (www.destatis.de) und des G-BA (www.g-ba.de) herangezogen. Die Informationen wurden bis zum 17.03.2020 kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2019a. *Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand: November 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2019b. *Fachinformation Humira® 80 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 80 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand: November 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
3. Alipour S., Nouri M., Sakhinia E. et al. 2017. *Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet's disease: Review*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 91 (-), S. 526–533.
4. Alpsy E. 2016. *Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions*. *The Journal of Dermatology* 43 (6), S. 620–632.
5. Alpsy E., Donmez L., Onder M. et al. 2007. *Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study*. *The British Journal of Dermatology* 157 (5), S. 901–906.
6. Altenburg A., Bonitsis N. G., Papoutsis N. et al. 2009. *Evaluation of diagnostic criteria including ICBID in Adamantiades-Behçet disease patients in Germany: 36th Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)*. *Experimental Dermatology* 18 (3), S. 274–333.
7. Altenburg A., Mahr A., Maldini C. et al. 2012. *Epidemiologie und Klinik des Morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland. Aktuelle Daten*. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 109 (6), S. 531–541.
8. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2014. *Protocol CC-10004-BCT-002 (RELIEF): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Study, followed by an Active-Treatment Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in the Treatment of Subjects with Active Behçet's Disease*. Data on file.
9. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2019a. *Clinical Study Report CC-10004-BCT-002 (Apremilast): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Followed By An Active Treatment Phase To Evaluate The Efficacy And Safety of Apremilast (CC-10004) In The Treatment Of Subjects With Active Behçet's Disease CC-10004-BCT-002*. Data on file.

10. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2019b. *Demografische / Epidemiologischen Daten*. Data on file.
11. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020a. *Fachinformation Otezla® Filmtabletten*:
Stand: April 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 29.04.2020.
12. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020b. *Epidemiologie und Behandlungsverlauf von Morbus Behcet* Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Data on file.
13. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020c. *Projektbericht - Epidemiologie von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt* Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Data on file.
14. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020d. *STROSA-Statement - Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.* Data on file.
15. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020e. *Berechnung der Epidemiologie für die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels - AWG C - Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt*. Data on file.
16. Aspen Pharma Trading Limited 2019. *Fachinformation Imurek*: Stand: November 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
17. Atay I. M., Erturan I., Demirdas A. et al. 2014. *The impact of personality on quality of life and disease activity in patients with Behçet's disease: a pilot study*. *Comprehensive psychiatry* 55 (3), S. 511–517.
18. Aydıntug A. O., Tokgöz G., D'Cruz D. et al. 1993. *Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease*. *Clinical immunology and immunopathology* 67 (2), S. 157–162.
19. Bodis G., Toth V. und Schwarting A. 2018. *Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases*. *Rheumatology and therapy* 5 (1), S. 5–20.
20. Bonitsis N. G., Luong Nguyen L. B., LaValley M. P. et al. 2015. *Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature*. *Rheumatology (Oxford, England)* 54 (1), S. 121–133.
21. Borhani Haghighi A., Aflaki E. und Ketabchi L. 2008. *The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behçet's disease, a case-control study*. *Headache* 48 (3), S. 424–429.
22. Bulur I. und Onder M. 2017. *Behçet disease: New aspects*. *Clinics in dermatology* 35 (5), S. 421–434.
23. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2016*. Verfügbar unter:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf, abgerufen am: 18.03.2020.
24. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2017*. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf, abgerufen am: 18.03.2020.
25. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2018*. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf, abgerufen am: 06.12.2019.
26. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2019*. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf, abgerufen am: 29.04.2020.
27. Cansu D. Ü., Kaşifoğlu T. und Korkmaz C. 2016. *Do clinical findings of Behçet's disease vary by gender?: A single-center experience from 329 patients*. European journal of rheumatology 3 (4), S. 157–160.
28. Chamberlain M. A. 1977. *Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire*. Annals of the Rheumatic Diseases 36 (6), S. 491–499.
29. Cho S. B., Cho S. und Bang D. 2012. *New insights in the clinical understanding of Behcet's disease*. Yonsei medical journal 53 (1), S. 35–42.
30. Cuchacovich M., Merino G., Yamamoto J. H. et al. 2005. *Behçet's disease patients present high levels of deglycosylated anti-lipoteichoic acid IgG and high IL-8 production after lipoteichoic acid stimulation*. Clinical and experimental rheumatology 23 (4 Suppl 38), S. S27-34.
31. Davatchi F. 2014. *Behcet's disease*. International journal of rheumatic diseases 17 (4), S. 355–357.
32. Davatchi F., Chams-Davatchi C., Shams H. et al. 2017. *Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis*. Expert review of clinical immunology 13 (1), S. 57–65.
33. Davatchi F., Shahram F., Chams C. et al. 2003. *The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behçet's disease*. Advances in experimental medicine and biology 528 (-), S. 65–66.
34. Davatchi F., Shahram F., Chams-Davatchi C. et al. 2010. *Behcet's disease: from East to West*. Clinical rheumatology 29 (8), S. 823–833.

35. Direskeneli H. 2001. *Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 60 (11), S. 996–1002.
36. Direskeneli H. 2006. *Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder?* *Rheumatology (Oxford, England)* 45 (12), S. 1461–1465.
37. Direskeneli H., Keser G., D'Cruz D. et al. 1995. *Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease*. *Clinical rheumatology* 14 (1), S. 55–61.
38. Fabiani C., Vitale A., Orlando I. et al. 2017. *Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study*. *Internal and emergency medicine* 12 (7), S. 947–955.
39. Fay M. P. und Feuer E. J. 1997. *Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution*. *Statistics in medicine* 16 (7), S. 791–801.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-136* Korrespondenz. Data on file.
41. Geri G., Terrier B., Rosenzweig M. et al. 2011. *Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease*. *The Journal of allergy and clinical immunology* 128 (3), S. 655–664.
42. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2019. *KM 6-Statistik*. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=9156&suchstring=&query_id=&sprache=D&fundtyp=DQ&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=43661645&hlp_nr=2&p_janein=J, abgerufen am: 18.03.2020.
43. Greco A., Virgilio A. de, Ralli M. et al. 2018. *Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options*. *Autoimmunity Reviews* 17 (6), S. 567–575.
44. Gul F. C., Nazik H., Cicek D. et al. 2017. *Kapitel: Activity Criteria in Behçet's Disease in: Gonul M. and Kartal S.P. (Hrsg.), Behcet's disease*. InTech.
45. Haefeli M. und Elfering A. 2006. *Pain assessment*. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 15 Suppl 1 (-), S. S17-24.
46. Hamzaoui K. 2011. *Th17 cells in Behçet's disease: a new immunoregulatory axis*. *Clinical and experimental rheumatology* 29 (4 Suppl 67), S. S71-6.
47. Hamzaoui K., Hamzaoui A., Guemira F. et al. 2002. *Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity*. *Scandinavian journal of rheumatology* 31 (4), S. 205–210.

48. 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), S. 808–818.
49. Hatemi G., Mahr A., Ishigatsubo Y. et al. 2019. *Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome*. *The New England Journal of Medicine* 381 (20), S. 1918–1928.
50. Hatemi G., Melikoğlu M., Tunc R. et al. 2015a. *Apremilast for Behçet's Syndrome - A Phase 2, Placebo-Controlled Study*. *The New England Journal of Medicine* 372 (16), S. 1510–1518.
51. Hatemi G., Seyahi E., Fresko I. et al. 2015b. *Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature*. *Clinical and experimental rheumatology* 33 (6 Suppl 94), S. S3-14.
52. Hatemi G., Silman A., Bang D. et al. 2008. *EULAR recommendations for the management of Behçet disease*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 67 (12), S. 1656–1662.
53. Hirohata S. und Hashimoto T. 1998. *Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD)*. *Clinical and experimental immunology* 112 (2), S. 317–324.
54. Hirohata S., Oka H. und Mizushima Y. 1992. *Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon- γ by T cells from patients with Behçet's disease*. *Cellular Immunology* 140 (2), S. 410–419.
55. Huskisson E. C. 1974. *Measurement of pain*. *Lancet (London, England)* 2 (7889), S. 1127–1131.
56. Ideguchi H., Suda A., Takeno M. et al. 2011. *Behçet disease: evolution of clinical manifestations*. *Medicine* 90 (2), S. 125–132.
57. Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) 2016. *Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion) - Stand November 2016*. AWMF-Registernummer: 007-101. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-101.html>, abgerufen am: 02.04.2019.
58. International study group for Behçet's disease (ISG) 1990. *Criteria for diagnosis of Behçet's disease*. *International Study Group for Behçet's Disease*. *Lancet (London, England)* 335 (8697), S. 1078–1080.
59. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) 2014. *The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 28 (3), S. 338–347.
60. Jankowski J., Crombie I. und Jankowski R. 1992. *Behçet's syndrome in Scotland*. *Postgraduate medical journal* 68 (801), S. 566–570.

61. Jennette J. C. 2013. *Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Clinical and experimental nephrology 17 (5), S. 603–606.
62. Kibaroglu A., Eksioglu-Demiralp E., Akoğlu T. et al. 2004. *T and NK cell subset changes with microbial extracts and human HSP60-derived peptides in Behçet's disease*. Clinical and experimental rheumatology 22 (4 Suppl 34), S. S59-63.
63. Kidd D. 2006. *The prevalence of headache in Behçet's syndrome*. Rheumatology (Oxford, England) 45 (5), S. 621–623.
64. Kokturk A. 2012. *Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behçet's Disease*. Pathology Research International 2012 (-), S. 690390.
65. Kötter I., Xenitidis T., Fierlbeck G. et al. 2012. *Morbus Behçet*. Zeitschrift für Rheumatologie 71 (8), S. 685-96; quiz 697.
66. Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N. et al. 2003. *The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center*. Medicine 82 (1), S. 60–76.
67. Kuranov A. B., Kötter I., Henes J. C. et al. 2014. *Behçet's disease in HLA-B*51 negative Germans and Turks shows association with HLA-Bw4-80I*. Arthritis research & therapy 16 (3), S. R116.
68. Lawton G., Bhakta B. B., Chamberlain M. A. et al. 2004. *The Behçet's disease activity index*. Rheumatology (Oxford, England) 43 (1), S. 73–78.
69. Lebwohl M. G., Bachelez H., Barker J. et al. 2014. *Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey*. Journal of the American Academy of Dermatology 70 (5), S. 871-81.e1-30.
70. Mahr A., Belarbi L., Wechsler B. et al. 2008. *Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration*. Arthritis and Rheumatism 58 (12), S. 3951–3959.
71. Maldini C., Druce K., Basu N. et al. 2018. *Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach*. Rheumatology (Oxford, England) 57 (1), S. 185–195.
72. Marinho K. C. T., Caputo B. V., Noro-Filho G. A. et al. 2016. *Behçet's syndrome: Literature review and clinical case report*. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 38 (2), S. 105–110.
73. Marshall S. E. 2004. *Behçet's disease*. Best practice & research. Clinical rheumatology 18 (3), S. 291–311.
74. Mat C., Yurdakul S., Sevim A. et al. 2013. *Behçet's syndrome: facts and controversies*. Clinics in dermatology 31 (4), S. 352–361.

75. Mendoza-Pinto C., García-Carrasco M., Jiménez-Hernández M. et al. 2010. *Etiopathogenesis of Behçet's disease*. *Autoimmunity Reviews* 9 (4), S. 241–245.
76. Menthon M. de, LaValley M. P., Maldini C. et al. 2009. *HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies*. *Arthritis and Rheumatism* 61 (10), S. 1287–1296.
77. Merck Serono GmbH 2017a. *Fachinformation Decortin® H Tabletten: Stand: September 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
78. Merck Serono GmbH 2017b. *Fachinformation Decortin® Tabletten: Stand: September 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
79. Mizuki N., Meguro A., Ota M. et al. 2010. *Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci*. *Nature genetics* 42 (8), S. 703–706.
80. Mochizuki M., Suzuki N., Takeno M. et al. 1994. *Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, Streptococcus sanguis*. *European journal of immunology* 24 (7), S. 1536–1543.
81. Novartis Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Sandimmun® Weichkapseln: Stand: September 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
82. Oh S. H., Han E. C., Lee J. H. et al. 2009. *Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease*. *Clinical and experimental dermatology* 34 (6), S. e208-12.
83. Olf M. 1999. *Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles*. *Psychiatry Research* 85 (1), S. 7–15.
84. Ombrello M. J., Kirino Y., Bakker P. I. W. de et al. 2014. *Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (24), S. 8867–8872.
85. Orphanet 2012. *Behçet-Syndrom: Gutachter: Dr David Saadoun - Letzte Aktualisierung: Dezember 2012*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=703&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Behcet-Krankheit&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Behcet-Syndrom&title=Behçet-Syndrom&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=703&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Behcet-Krankheit&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Behcet-Syndrom&title=Behçet-Syndrom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 20.08.2019.
86. Özdemir M., Balevi S., Deniz F. et al. 2007. *Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease*. *Clinical and experimental dermatology* 32 (1), S. 85–87.
87. Pineton de Chambrun M., Wechsler B., Geri G. et al. 2012. *New insights into the pathogenesis of Behçet's disease*. *Autoimmunity Reviews* 11 (10), S. 687–698.

88. Plewa M. C. und Chatterjee K. 2019. *Aphthous Stomatitis*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431059/>, abgerufen am: 27.08.2019.
89. Pleyer U., Stübiger N. und Kötter I. 2019. *Behçet-Syndrom*. *Gefäßchirurgie* 24 (2), S. 144–151.
90. Remmers E. F., Coşan F., Kirino Y. et al. 2010. *Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease*. *Nature genetics* 42 (8), S. 698–702.
91. Salvarani C., Pipitone N., Catanoso M. G. et al. 2007. *Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study*. *Arthritis and Rheumatism* 57 (1), S. 171–178.
92. Schafer P. 2012. *Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis*. *Biochemical Pharmacology* 83 (12), S. 1583–1590.
93. Schomacher J. 2008. *Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung*. *Physioscience* 4 (-), S. 125–133.
94. Senusi A., Seoudi N., Bergmeier L. A. et al. 2015. *Genital ulcer severity score and genital health quality of life in Behçet's disease*. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10 (-), S. 117.
95. Souza-Ramalho P. de, D'Almeida M. F., Freitas J. P. et al. 1991. *Behçet's disease in Portugal*. *Acta medica portuguesa* 4 (2), S. 79–82.
96. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019a. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=result&code=12411-0001&deep=true>, abgerufen am: 05.12.2019.
97. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019b. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1575494777000&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0006&auswahltext=&nummer=5&variable=5&name=NAT&werteabruf=Werteabruf>, abgerufen am: 05.12.2019.
98. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019c. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2015 bis 2018*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=3&levelid=1576253943379&downloadname=12411-0006>, abgerufen am: 13.12.2019.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019d. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: Bevölkerungsvorausberechnungen BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421->

0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-02, abgerufen am: 06.12.2019.

100. Stübiger N. und Pleyer U. 2012. *Typische und untypische okuläre Manifestationen beim Morbus Behçet*. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 109 (6), S. 558–562.
101. Studd M., McCance D. J. und Lehner T. 1991. *Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction*. Journal of medical microbiology 34 (1), S. 39–43.
102. Sunderkötter C., Lamprecht P., Mahr A. et al. 2018. *Nomenklatur der kutanen Vaskulitiden - deutschsprachige Definitionen des Dermatologischen Anhangs zur Chapel Hill Consensus Conference*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 16 (12), S. 1425–1433.
103. Tugal-Tutkun I., Onal S., Altan-Yaycioglu R. et al. 2004. *Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients*. American journal of ophthalmology 138 (3), S. 373–380.
104. Türsen Ü., Gürler A. und Boyvat A. 2003. *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease*. International Journal of Dermatology 42 (5), S. 346–351.
105. Uğuz F., Dursun R., Kaya N. et al. 2007. *Quality of life in patients with Behçet's disease: the impact of major depression*. General hospital psychiatry 29 (1), S. 21–24.
106. Woźniacka A., Sysa-Jędrzejowska A., Jurowski P. et al. 2015. *Morbus Behçet - a rare disease in Central Europe*. Archives of medical science : AMS 11 (6), S. 1189–1196.
107. Xenitidis T. und Henes J. C. 2019. *Behçet-Syndrom*. Aktuelle Rheumatologie 44 (04), S. 262–275.
108. Yazici H., Tüzün Y., Pazarli H. et al. 1984. *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome*. Annals of the Rheumatic Diseases 43 (6), S. 783–789.
109. Yilmaz S., Simşek I., Cinar M. et al. 2013. *Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score*. Clinical and experimental rheumatology 31 (3 Suppl 77), S. 77–83.
110. Zare Shahneh F., Mohammadian M., Babaloo Z. et al. 2013. *New approaches in immunotherapy of behçet disease*. Advanced pharmaceutical bulletin 3 (1), S. 9–11.
111. Zhou Z. Y., Chen S. L., Shen N. et al. 2012. *Cytokines and Behçet's Disease*. Autoimmunity Reviews 11 (10), S. 699–704.
112. Zouboulis C. C., Kötter I., Djawari D. et al. 1997. *Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe*. Yonsei medical journal 38 (6), S. 411–422.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast (Otezla®) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	Zweimal täglich 30 mg oral ^a Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	730	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)				
Azathioprin (Imurek) als Monotherapie	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365 bis 3.285	1 Tag
Adalimumab (Humira®) als Monotherapie	Nicht-infektiöse Uveitis ^b	40 mg (1 x 40 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26	1 Tag
Adalimumab (AMGEVITA®; Humira®) in Kombination mit Methotrexat (MTX)	Nicht-infektiöse Uveitis ^b	Adalimumab: 40 mg (1 x 40 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26	1 Tag
		MTX: 15 mg bis 20 mg einmal wöchentlich Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52 bis 416	1 Tag
Ciclosporin (Sandimmun®) als Monotherapie	Behçet-Uveitis ^c	5 mg/kg täglich (aufgeteilt auf zwei Dosen) Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	730	1 Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Prednisolon (Decortin H®) als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^d	5 mg bis 15 mg einmal täglich Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365 bis 5.475	1 Tag
Prednison (Decortin®) als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^d	5 mg bis 15 mg einmal täglich Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365 bis 5.475	1 Tag

a: Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Minute) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Für das hier vorliegende Dossier findet diese abweichende Dosierung keine Berücksichtigung (siehe detaillierte Erläuterungen im Text).

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 und regelhaft eingesetzten 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, EULAR: European League Against Rheumatism; IE: Internationale Einheit(en); mg: Milligramm; ml: Milliliter; Mio: Million(en); MTX: Methotrexat; kg: Kilogramm

Quellen: AbbVie 2019a, 2019b; Amgen 2020a; Aspen Pharma Trading Limited 2019; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundsätzliche Annahmen

Gemäß des G-BA-Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) von Secukinumab bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist (G-BA 2017). Bei Arzneimitteln, die patientenindividuell dosiert eingesetzt werden, wird jeweils eine Spanne des Verbrauchs und dementsprechend auch der Kosten angegeben. Käme es theoretisch zum Verwurf, wird für die Kostenberechnung angenommen, dass die nächsthöhere Dosierung, die den Verbrauch einer vollständigen Einheit darstellt, komplett verbraucht wurde.

Zu bewertendes Arzneimittel: Apremilast (als Monotherapie)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Apremilast stammen aus der Fachinformation zu Otezla®. Apremilast ist als Tablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg sowie 30 mg erhältlich. Die Tabletten in einer Dosierung von 10 mg und 20 mg werden ausschließlich in der initialen Titrationsphase, die Tabletten in der Wirkstärke 30 mg in der Erhaltungsdosierung angewendet (Amgen 2020a). Die Titrationsphase wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Apremilast beträgt 30 mg zweimal täglich, morgens und abends im Abstand von etwa zwölf Stunden und unabhängig von den Mahlzeiten. Bei Apremilast handelt es sich um eine kontinuierliche, tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Laut Fachinformation sollte jedoch bei Patienten, bei denen nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar ist, die Behandlung überdacht werden (Amgen 2020a).

Folglich wird Apremilast zweimal täglich angewendet. Somit ergeben sich 730 Behandlungen im Jahr.

Anmerkung zur Anpassung der Dosierung: Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Minute gemäß Cockcroft-Gault-Formel) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden (Amgen 2020a). Der Anteil dieser Patienten an der gesamten Zielpopulation ist jedoch sehr gering. Ozel und Kollegen berichten, dass sich die Blutharnstoff- sowie Kreatinin-Werte bei Behçet-Patienten innerhalb der Referenzwerte befinden (Ozel 2016). Da es sich hier um eine spezielle Patientengruppe mit geringer Populationsgröße handelt, wird diese in den folgenden Abschnitten nicht weiter betrachtet.

zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Als zVT wurde im AWG eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ festgelegt (G-BA 2019). Von den seitens des G-BA benannten Möglichkeiten sind in Deutschland bisher Adalimumab, Azathioprin und Ciclosporin, Prednisolon und Prednison für die Behandlung von Manifestationen des Behçet-Syndroms zugelassen (AbbVie 2019a, 2019b; Aspen Pharma Trading Limited 2019; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015). 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. Es wurden weitere Optionen als potentielle klinische Komparatoren benannt, für die jedoch keine Zulassung für Deutschland besteht. Für die Berechnung der Kosten einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ werden daher die Kosten Adalimumab, Azathioprin und Ciclosporin, Prednisolon und Prednison herangezogen.

Die Kostenberechnungen für alle Wirkstoffe, die grundsätzlich für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet Syndrom assoziiert sind und

für die eine systemische Therapie infrage kommt, erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die dem Dossier in Anlage 5 beigefügt ist (Amgen 2020b).

Azathioprin (als Monotherapie)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Azathioprin stammen aus der Fachinformation zu Imurek. Azathioprin ist als Tablette und als Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung verfügbar. Die Applikation via Infusion oder Injektion sollte gemäß Fachinformation jedoch nur dann angewendet werden, wenn die orale Azathioprin-Behandlung nicht möglich ist. Zudem sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt auf Filmtabletten umgestellt werden (Aspen Pharma Trading Limited 2019). Deshalb wird die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten auf Basis der oralen Applikationsform berechnet und dargestellt.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit Morbus-Beçet, wenn Glucokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glucokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann, beträgt 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Nach dem aktuellen Mikrozensus 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines erwachsenen Deutschen 77,0 kg (Destatis 2018). Dies entspricht einer Tagesdosierung von 77 mg bis 231 mg. Da Azathioprin als Tablette in den Wirkstärken 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg erhältlich ist und in der Fachinformation keine Aussagen zu einer Bruchkante enthalten sind, wird von einem täglichen Verbrauch von 100 mg bis 250 mg und einem entsprechenden Verwurf von 23 mg bzw. 19 mg ausgegangen. Azathioprin sollte mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden. Weiterhin handelt es sich um eine kontinuierliche, tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist (Aspen Pharma Trading Limited 2019). Infolgedessen erhält der Patient 365 bis 3.285 Behandlungen im Jahr.

Die in der im AWG vorliegenden Studie angewendete Dosierung von Azathioprin betrug 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Yazici 1990). Die obere Angabe der Spanne gemäß Fachinformation entspricht somit in etwa der in der klinischen Studie verwendeten Dosierung. Die untere Angabe der Spanne stellt eine Unterschätzung des tatsächlichen Verbrauchs dar.

Adalimumab (als Monotherapie)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Adalimumab stammen aus der Fachinformation zu Humira®. Adalimumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze sowie im Fertigpen in Dosierungen von 20 mg, 40 mg und 80 mg verfügbar. Adalimumab ist subkutan zu injizieren (AbbVie 2019a, 2019b, 2019c).

Die empfohlene Erhaltungsdosierung 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, beträgt gemäß Fachinformation 40 mg alle zwei Wochen. Die Zulassung umfasst damit auch eine Uveitis, die mit dem Beçet-Syndrom einhergehen kann (Xenitidis 2019). Dadurch überschneidet sich das AWG mit dem von Apremilast.

Die Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten mit Adalimumab in der Dosierung von 20 mg ist nicht in der Fachinformation enthalten (AbbVie 2019a). Die Fachinformation der 80 mg Dosierung weist darauf hin, dass für die Erhaltungsdosierung von 40 mg Adalimumab 40 mg Injektionslösung als Fertigspritze und/oder Fertigpen zur Verfügung steht (AbbVie 2019c). Daher wird im vorliegenden Dossier nur die Applikationsform 40 mg weiter betrachtet.

Bei Adalimumab handelt es sich um eine kontinuierliche, zweiwöchentliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist (AbbVie 2019b). Infolgedessen erhält der Patient 26 Behandlungen im Jahr.

Adalimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Adalimumab stammen aus der Fachinformation zu Humira®. Neben der Anwendung als Monotherapie ist Adalimumab auch als Kombinationstherapie mit MTX zugelassen. Adalimumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze sowie im Fertigpen in Dosierungen von 20 mg, 40 mg und 80 mg verfügbar. Adalimumab ist subkutan zu injizieren (AbbVie 2019a, 2019b, 2019c).

Die empfohlene Erhaltungsdosierung 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, beträgt gemäß Fachinformation 40 mg alle zwei Wochen. Die Zulassung umfasst damit auch eine Uveitis, die mit dem Behçet-Syndrom einhergehen kann (Xenitidis 2019). Dadurch überschneidet sich das AWG mit dem von Apremilast.

Die Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten mit Adalimumab in der Dosierung von 20 mg ist nicht in der Fachinformation enthalten (AbbVie 2019a). Die Fachinformation der 80 mg Dosierung weist darauf hin, dass für die Erhaltungsdosierung von 40 mg Adalimumab 40 mg Injektionslösung als Fertigspritze und/oder Fertigpen zur Verfügung steht (AbbVie 2019c). Daher wird im vorliegenden Dossier nur die Applikationsform 40 mg weiter betrachtet.

Bei Adalimumab handelt es sich um eine kontinuierliche, zweiwöchentliche, Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist (AbbVie 2019b). Infolgedessen erhält der Patient 26 Behandlungen im Jahr.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen.

MTX Tabletten werden als generisches Präparat von zahlreichen Herstellern angeboten. Aufgrund der Festbetragsregelung spielt die Auswahl des Anbieters für die Kostenberechnung keine Rolle. So stammen die folgenden Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von MTX aus der Fachinformation zu Lantarel® Tabletten (Pfizer 2019).

MTX ist als Tablette in den Wirkstärken 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg und 15 mg erhältlich. Die empfohlene durchschnittliche wöchentliche Dosis liegt zwischen 15 mg und 20 mg. Bei MTX handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Infolgedessen erhält ein Patient bei einer einmaligen wöchentlichen Gabe an einem spezifischen Wochentag 52 bis 416 Behandlungen pro Jahr (Pfizer 2019).

Anmerkung zur Anpassung der Dosierung: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min soll die MTX-Dosis reduziert werden (Pfizer 2019). Wie im Abschnitt zu „Apremilast (als Monotherapie)“ erläutert, handelt es sich hierbei um eine spezielle Patientengruppe mit äußerst geringem Anteil und wird daher nicht separat dargestellt.

Ciclosporin (als Monotherapie)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Ciclosporin stammen aus der Fachinformation zu Sandimmun[®]. Ciclosporin ist als Weichkapsel, Lösung zum Einnehmen und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Gemäß Fachinformation ist die normale Form der Anwendung die orale Anwendung. Daher wird im Folgenden nur diese betrachtet (Novartis Pharma GmbH 2015).

Für die Erhaltungstherapie einer Behçet-Uveitis mit wiederholtem entzündlichem Retinabefall bei Patienten ohne neurologische Manifestation ist die niedrigste wirksame und gut verträgliche Dosis auf individueller Basis zu bestimmen. Die maximale Erhaltungsdosierung zur Behandlung einer Behçet-Uveitis mit wiederholtem entzündlichem Retinabefall bei Patienten ohne neurologische Manifestation beträgt 5 mg/kg pro Tag. Nach dem aktuellen Mikrozensus 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines erwachsenen Deutschen 77,0 kg (Destatis 2018). Dies entspricht einer Tagesdosierung von 385 mg. Da Ciclosporin als Weichkapsel in den Wirkstärken 10 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg erhältlich ist und keine Bruchkanten vorhanden sind, wird von einer täglichen Dosierung von 390 mg und einem Verwurf von 5 mg ausgegangen. Es handelt sich um eine kontinuierliche, zweimal tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Infolgedessen erhält der Patient 730 Behandlungen im Jahr.

Bei Patienten, für die innerhalb einer vorgegebenen Zeit (ohne nähere Spezifikation) kein entsprechendes Therapieansprechen erreicht wird oder bei denen mit der therapeutisch wirksamen Dosis die gültigen Sicherheitsrichtlinien nicht erfüllt werden können, ist die Behandlung mit Ciclosporin abzusetzen (Novartis Pharma GmbH 2015).

Prednisolon (als Monotherapie)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Prednisolon stammen aus der Fachinformation zu Decortin[®] H. Prednisolon ist als Tablette, Injektionssuspension, Zylinderampullen, Suppositorien, Rektalkapseln, Lösung, Ampullen sowie Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung verfügbar (Merck Serono GmbH 2017a). Die wirtschaftlichste Applikationsform stellen Tabletten dar (siehe Abschnitt 3.3.3). Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier nur die Applikationsform der Tabletten weiter betrachtet.

Die empfohlene Erhaltungsdosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucokortikoiden behandelt werden können (dazu gehört: Morbus Behçet), beträgt 5 mg bis 15 mg einmal täglich. Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis (im Allgemeinen zwischen 5 und 15 mg Prednisolon täglich) reduziert werden. Speziell bei chronischen Erkrankungen, wie dem Behçet-Syndrom, ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich. Prednisolon als Tablette ist in den Wirkstärken 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg und 100 mg erhältlich. Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Es handelt sich um eine kontinuierliche, tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist (Merck Serono GmbH 2017a). Infolgedessen erhält der Patient 365 bis 5.475 Behandlungen im Jahr.

Prednison (als Monotherapie)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Prednison stammen aus der Fachinformation zu Decortin®. Prednison ist als Tablette, Retard-Tablette, Dilution und Suppositorien verfügbar (Merck Serono GmbH 2017b). Die wirtschaftlichste Applikationsform stellen Tabletten dar (siehe Abschnitt 3.3.3). Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier nur die Applikationsform der Tabletten weiter betrachtet.

Die empfohlene Erhaltungsdosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucokortikoiden behandelt werden können (dazu gehört: Morbus Behçet), beträgt 5 mg bis 15 mg einmal täglich. Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis (im Allgemeinen zwischen 5 und 15 mg Prednison täglich) reduziert werden. Speziell bei chronischen Erkrankungen, wie dem Behçet-Syndrom, ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich. Prednison als Tablette ist in den Wirkstärken 5 mg, 20 mg und 50 mg erhältlich. Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Es handelt sich um eine kontinuierliche, tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist (Merck Serono GmbH 2017b). Infolgedessen erhält der Patient 365 bis 5.475 Behandlungen im Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast (Otezla®) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	2x täglich 30 mg oral Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)			
Azathioprin (Imurek) als Monotherapie	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365
Adalimumab (Humira®) als Monotherapie	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	40 mg (1 x 40 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26
Adalimumab (Humira®) in Kombination mit Methotrexat (MTX)	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	Adalimumab: 40 mg (1 x 40 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	26
		MTX: 15 mg bis 20 mg einmal wöchentlich Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	52
Ciclosporin (Sandimmun®) als Monotherapie	Behçet-Uveitis ^b	5 mg/kg täglich (aufgeteilt auf zwei Dosen) Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Prednisolon (Decortin H [®]) als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	5 mg bis 15 mg einmal täglich Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365
Prednison (Decortin [®]) als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	5 mg bis 15 mg einmal täglich Kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Begrenzung	365
<p>a: 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.</p> <p>b: 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 und regelhaft eingesetzten Wirkstoff dar.</p> <p>c: Das Behçet-Syndrom wird unter dermatologischen Erkrankungen bzw. einer Uveitis erwähnt. Prednison und Prednisolon stellen somit im AWG des Behçet-Syndroms zugelassene Wirkstoffe dar.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet, kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MTX: Methotrexat</p> <p>Quellen: AbbVie 2019b; Amgen 2020a; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019</p>			

Zu bewertendes Arzneimittel: Apremilast (als Monotherapie)

Gemäß Fachinformation von Apremilast gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen oralen Aphthen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Apremilast, bei einer Dosis von 30 mg zweimal täglich, 365 Behandlungstage im Jahr (Amgen 2020a).

zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Azathioprin (als Monotherapie)

Gemäß Fachinformation von Azathioprin gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Azathioprin, bei einer Dosis von 100 mg bis 250 mg täglich, 365 Behandlungstage im Jahr (Aspen Pharma Trading Limited 2019).

Adalimumab (als Monotherapie)

Gemäß Fachinformation von Adalimumab gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Adalimumab, bei einer Dosis von 40 mg alle zwei Wochen, 26 Behandlungstage im Jahr (AbbVie 2019b).

Adalimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)

Gemäß Fachinformation von Adalimumab gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Adalimumab, bei einer Dosis von 40 mg alle zwei Wochen, 26 Behandlungstage im Jahr (AbbVie 2019b).

Gemäß Fachinformation von MTX gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für MTX, bei einer Dosis von 15 mg bis 20 mg einmal wöchentlich, 52 Behandlungstage im Jahr (Pfizer 2019).

Ciclosporin (als Monotherapie)

Gemäß Fachinformation von Ciclosporin gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Ciclosporin, bei einer Dosis von 5 mg/kg pro Tag, 365 Behandlungstage im Jahr (Novartis Pharma GmbH 2015).

Prednisolon (als Monotherapie)

Gemäß Fachinformation von Prednisolon gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Prednisolon, bei einer Dosis von 5 mg bis 15 mg pro Tag, 365 Behandlungstage im Jahr (Merck Serono GmbH 2017a).

Prednison (als Monotherapie)

Gemäß Fachinformation von Prednison gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen rezidivierenden und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Manifestationen wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Somit ergeben sich für Prednison, bei einer Dosis von 5 mg bis 15 mg pro Tag, 365 Behandlungstage im Jahr (Merck Serono GmbH 2017b).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast (Otezla®) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	365	60 mg Tagesdosis 30 mg Tabletten = 2 Tabletten pro Tag	60 mg Tagesdosis 30 mg Tabletten 365 Tage: 21.900 mg = 730 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Azathioprin (Imurek) als Monotherapie	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	365	Untergrenze 1 mg/kg Körpergewicht Tagesdosis 25 mg Tabletten = 100 mg pro Tag (77 mg + 23 mg Verwurf) ^b = 4 Tabletten pro Tag	1 mg/kg Körpergewicht Tagesdosis 25 mg Tabletten 365 Tage: 36.500 mg (28.105 mg + 8.395 mg Verwurf) ^b = 1.460 Tabletten
			50 mg Tabletten = 2 Tabletten pro Tag	50 mg Tabletten 365 Tage: 36.500 mg (28.105 mg + 8.395 mg Verwurf) = 730 Tabletten
			100 mg Tabletten = 1 Tablette pro Tag	100 mg Tabletten 365 Tage: 36.500 mg (28.105 mg + 8.395 mg Verwurf) = 365 Tabletten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
			Weitere Kombinationen: = 1 x 75 mg Tablette + 1 x 25 mg Tablette pro Tag	75 mg Tabletten + 25 mg Tabletten 365 Tage: 365 Tabletten à 75 mg + 365 Tabletten à 25 mg
			Obergrenze 3 mg/kg Körpergewicht Tagesdosis 25 mg Tabletten = 250 mg pro Tag (231 mg + 19 mg Verwurf) ^b = 10 Tabletten pro Tag	3 mg/kg Körpergewicht Tagesdosis 25 mg Tabletten 365 Tage: 91.250 mg (84.315 mg + 6.935 mg Verwurf) ^b = 3.650 Tabletten
			50 mg Tabletten = 5 Tabletten pro Tag	50 mg Tabletten 365 Tage: 91.250 mg (84.315 mg + 6.935 mg Verwurf) = 1.825 Tabletten
			Weitere Kombinationen: = 2 x 100 mg Tablette + 2 x 25 mg Tablette pro Tag	100 mg Tabletten + 25 mg Tabletten 365 Tage: 730 Tabletten à 100 mg + 730 Tabletten à 25 mg
			Weitere Kombinationen: = 2 x 100 mg Tablette + 1 x 50 mg Tablette pro Tag	100 mg Tabletten + 50 mg Tabletten 365 Tage: 730 Tabletten à 100 mg + 365 Tabletten à 50 mg
			Weitere Kombinationen: = 3 x 75 mg Tablette + 1 x 25 mg Tablette pro Tag	75 mg Tabletten + 25 mg Tabletten 365 Tage: 1.095 Tabletten à 75 mg + 365 Tabletten à 25 mg
			Weitere Kombinationen: = 2 x 75 mg Tablette + 2 x 50 mg Tablette pro Tag	75 mg Tabletten + 50 mg Tabletten 365 Tage: 730 Tabletten à 75 mg + 730 Tabletten à 50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
Adalimumab (Humira®) als Monotherapie	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	26	40 mg Tagesdosis alle zwei Wochen 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Fertigpen = 1 Fertigspritze/Fertigpen pro Gabe	40 mg Tagesdosis alle zwei Wochen 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Fertigpen 365 Tage: 1.040 mg = 26 Fertigspritzen/Fertigpens
Adalimumab (Humira®) in Kombination mit MTX (Lantarel®)	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	26	Adalimumab: 40 mg Tagesdosis alle zwei Wochen 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Fertigpen = 1 Fertigspritze/Fertigpen pro Gabe	40 mg Tagesdosis alle zwei Wochen 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Fertigpen 365 Tage: 1.040 mg = 26 Fertigspritzen/Fertigpens
		52	MTX: Untergrenze 15 mg einmal wöchentlich z.B.: 2,5 mg Tabletten = 6 Tabletten pro Gabe	15 mg einmal wöchentlich z.B.: 2,5 mg Tabletten 365 Tage: 312 Tabletten (780 mg)
			Obergrenze 20 mg einmal wöchentlich z.B.: 2,5 mg Tabletten = 8 Tabletten pro Gabe	20 mg einmal wöchentlich z.B.: 2,5 mg Tabletten 365 Tage: 416 Tabletten (1.040 mg)
			Obergrenze 5 mg/kg alle sechs Wochen (= 385 mg pro Gabe ¹) 1 Durchstechflasche à 100 mg = 4 Durchstechflaschen + Verwurf: 15 mg	5 mg/kg alle sechs Wochen 1 Durchstechflasche à 100 mg 365 Tage: 3.080 mg (31 Durchstechflaschen + Verwurf: 20 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
Ciclosporin (Sandimmun®) als Monotherapie	Behçet-Uveitis ^c	365	5 mg/kg Tagesdosis 10 mg Weichkapseln = 390 mg (385 mg + 5 mg Verwurf) ^b = 39 Weichkapseln pro Tag	5 mg/kg Tagesdosis 10 mg Weichkapseln 365 Tage: 142.525 mg (140.525 mg + 1.825 mg Verwurf) ^b = 14.235 Weichkapseln
			Weitere Kombinationen: = 3 x 100 mg Weichkapseln + 1 x 50 mg Weichkapsel + 4 x 10 mg Weichkapseln pro Tag	100 mg Weichkapseln + 50 mg Weichkapseln + 10 mg Weichkapseln 365 Tage: 1.095 Weichkapseln à 100 mg + 365 Weichkapseln à 50 mg + 1.460 Weichkapseln à 10 mg
			Weitere Kombinationen: = 7 x 50 mg Weichkapsel + 4 x 10 mg Weichkapsel pro Tag	100 mg Weichkapseln + 50 mg Weichkapseln + 10 mg Weichkapseln 365 Tage: 2.555 Weichkapseln à 50 mg + 1.460 Weichkapseln à 10 mg
			Weitere Kombinationen: = 14 x 25 mg Weichkapsel + 4 x 10 mg Weichkapsel pro Tag	100 mg Weichkapseln + 50 mg Weichkapseln + 10 mg Weichkapseln 365 Tage: 5.110 Weichkapseln à 25 mg + 1.460 Weichkapseln à 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
Prednisolon (Decortin H®) als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^d	365	Untergrenze 5 mg Tagesdosis 1 mg Tabletten = 5 mg pro Tag = 5 Tabletten pro Tag	5 mg Tagesdosis 1 mg Tabletten 365 Tage: 1.825 mg = 1.825 Tabletten
			5 mg Tabletten = 1 Tablette pro Tag	5 mg Tabletten 365 Tage: 1.825 mg = 365 Tabletten
			Obergrenze 15 mg Tagesdosis 1 mg Tabletten = 15 mg pro Tag = 15 Tabletten pro Tag	15 mg Tagesdosis 1 mg Tabletten 365 Tage: 5.475 mg = 5.475 Tabletten
			5 mg Tabletten = 3 Tabletten pro Tag	5 mg Tabletten 365 Tage: 5.475 mg = 1.095 Tabletten
			Weitere Kombinationen: = 1 x 10 mg Tablette + 5 x 1 mg Tablette pro Tag	10 mg Tabletten + 1 mg Tabletten 365 Tage: 365 Tabletten à 10 mg + 1.825 Tabletten à 1 mg
			Weitere Kombinationen: = 1 x 10 mg Tablette + 1 x 5 mg Tablette pro Tag	10 mg Tabletten + 5 mg Tabletten 365 Tage: 365 Tabletten à 10 mg + 365 Tabletten à 5 mg
Prednison (Decortin®) als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^d	365	Untergrenze 5 mg Tagesdosis 1 mg Retard-Tabletten = 5 mg pro Tag = 5 Retard-Tabletten pro Tag	5 mg Tagesdosis 1 mg Retard-Tabletten 365 Tage: 1.825 mg = 1.825 Retard-Tabletten
			5 mg Tabletten = 1 Tablette pro Tag	5 mg Tabletten 365 Tage: 1.825 mg = 365 Tabletten
			Obergrenze 15 mg Tagesdosis 1 mg Retard-Tabletten = 15 mg pro Tag = 15 Retard-Tabletten pro Tag	15 mg Tagesdosis 1 mg Retard-Tabletten 365 Tage: 5.475 mg = 5.475 Retard-Tabletten
			5 mg Tabletten = 3 Tabletten pro Tag	5 mg Tabletten 365 Tage: 5.475 mg = 1.095 Tabletten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
			Weitere Kombinationen: = 1 x 10 mg Tablette + 5 x 1 mg Tablette pro Tag	10 mg Tabletten + 1 mg Retard-Tabletten 365 Tage: 365 Tabletten à 10 mg + 1.825 Retard- Tabletten à 1 mg
			Weitere Kombinationen: = 1 x 10 mg Tablette + 1 x 5 mg Tablette pro Tag	10 mg Tabletten + 5 mg Tabletten 365 Tage: 365 Tabletten à 10 mg + 365 Tabletten à 5 mg
<p>a: 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.</p> <p>b: Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung im Alter ≥ 18 Jahre (2017): 77,0 kg (Destatis 2018)</p> <p>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 und regelhaft eingesetzten Wirkstoff dar.</p> <p>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.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet, kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MTX: Methotrexat</p> <p>Quellen: AbbVie 2019b; Amgen 2020a; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Apremilast (als Monotherapie)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Apremilast aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 365 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 30 mg, die zweimal täglich eingenommen wird, ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 730 Tabletten à 30 mg. Dies entspricht 21.900 mg pro Behandlungsjahr (Amgen 2020a).

$$2 \times 30 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 21.900 \text{ mg}$$

zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Azathioprin (als Monotherapie)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Azathioprin aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 365 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 1 mg/kg bis 3 mg/kg, die täglich eingenommen wird, ergibt sich bei einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg für die untere Angabe der Spanne ein Jahresverbrauch von 1.460 Tabletten à 25 mg, 730 Tabletten à 50 mg, 365 Tabletten à 100 mg oder 365 Tabletten à 75 mg in Kombination mit 365 Tabletten à 25 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 28.105 mg und einem dabei entstehenden Verwurf von 8.395 mg pro Behandlungsjahr.

$$4 \times 25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 36.500 \text{ mg}$$

bzw.

$$2 \times 50 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 36.500 \text{ mg}$$

bzw.

$$1 \times 100 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 36.500 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 75 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 36.500 \text{ mg}$$

Für die obere Angabe der Spanne ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3.650 Tabletten à 25 mg, 1.825 Tabletten à 50 mg, 730 Tabletten à 100 mg in Kombination mit 730 Tabletten à 25 mg, 730 Tabletten à 100 mg in Kombination mit 365 Tabletten à 50 mg, 1.095 Tabletten à 75 mg in Kombination mit 365 Tabletten à 25 mg oder 730 Tabletten à 75 mg in Kombination mit 730 Tabletten à 50 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 84.315 mg und einem dabei entstehendem Verwurf von 6.935 mg pro Behandlungsjahr (Aspen Pharma Trading Limited 2019; Destatis 2018).

$$10 \times 25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 91.250 \text{ mg}$$

bzw.

$$5 \times 50 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 91.250 \text{ mg}$$

bzw.

$$(2 \times 100 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (2 \times 25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 91.250 \text{ mg}$$

bzw.

$$(2 \times 100 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 50 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 91.250 \text{ mg}$$

bzw.

$$(3 \times 75 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 91.250 \text{ mg}$$

bzw.

$$(2 \times 75 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (2 \times 50 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 91.250 \text{ mg}$$

Adalimumab (als Monotherapie)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Adalimumab aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 26 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 40 mg, die alle zwei Wochen gegeben wird, ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 26 Fertigspritzen/Fertigpens à 40 mg. Dies entspricht 1.040 mg (1 x 40 mg x 26) pro Behandlungsjahr (AbbVie 2019b).

$$1 \times 40 \text{ mg} \times 26 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$$

Adalimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Adalimumab aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 26 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 40 mg, die alle zwei Wochen gegeben wird, ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 26 Fertigspritzen/Fertigpens à 40 mg. Dies entspricht 1.040 mg (1 x 40 mg x 26) pro Behandlungsjahr (AbbVie 2019b).

$$1 \times 40 \text{ mg} \times 26 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für MTX wurde gemäß der Fachinformation von MTX aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 52 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 15 mg bis 20 mg, die einmal wöchentlich gegeben wird, ergibt sich für die untere Angabe der Spanne ein Jahresverbrauch pro Patient von 312 Tabletten à 2,5 mg, 156 Tabletten à 5 mg, 104 Tabletten à 7,5 mg, 52 Tabletten à 15 mg oder 52 Tabletten à 10 mg in Kombination mit 52 Tabletten à 5 mg. Dies entspricht 780 mg pro Behandlungsjahr.

$$6 \times 2,5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 780 \text{ mg}$$

bzw.

$$3 \times 5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 780 \text{ mg}$$

bzw.

$$2 \times 7,5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 780 \text{ mg}$$

bzw.

$$1 \times 15 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 780 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 10 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage}) = 780 \text{ mg}$$

Für die obere Angabe der Spanne ergibt sich ein Jahresverbrauch von 416 Tabletten à 2,5 mg, 208 Tabletten à 5 mg, 104 Tabletten à 10 mg, 52 Tabletten à 15 mg in Kombination mit 52 Tabletten à 5 mg oder 104 Tabletten à 7,5 mg in Kombination mit 52 Tabletten à 5 mg. Dies entspricht 1.040 mg pro Behandlungsjahr (Pfizer 2019).

$$8 \times 2,5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$$

bzw.

$$4 \times 5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$$

bzw.

$$2 \times 10 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 15 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage}) = 1.040 \text{ mg}$$

bzw.

$$(2 \times 7,5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 5 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage}) = 1.040 \text{ mg}$$

Ciclosporin (als Monotherapie)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Ciclosporin aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 365 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 5 mg/kg, die täglich aufgeteilt auf zwei Dosen gegeben wird, ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 14.235 Weichkapseln à 10 mg, 1.095 Weichkapseln à 100 mg in Kombination mit 365 Weichkapseln à 50 mg und 1.460 Weichkapseln à 10 mg, 2.555 Weichkapseln à 50 mg in Kombination mit 1.460 Weichkapseln à 10 mg oder 5.110 Weichkapseln à 25 mg in Kombination mit 1.460 Weichkapseln à 10 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 140.525 mg und einem dabei entstehendem Verwurf von 1.825 mg pro Behandlungsjahr (Novartis Pharma GmbH 2015).

$$39 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 142.350 \text{ mg}$$

bzw.

$$(3 \times 100 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 50 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (4 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 142.350 \text{ mg}$$

bzw.

$$(7 \times 50 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (4 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 142.350 \text{ mg}$$

bzw.

$$(14 \times 25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (4 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 142.350 \text{ mg}$$

Prednisolon (als Monotherapie)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Prednisolon aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 365 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg, die einmal täglich gegeben wird, ergibt sich für die untere Angabe der Spanne ein Jahresverbrauch pro Patient von 1.825 Tabletten à 1 mg oder 365 Tabletten à 5 mg. Dies entspricht 1.825 mg pro Behandlungsjahr.

$$5 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.825 \text{ mg}$$

bzw.

$$1 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.825 \text{ mg}$$

Für die obere Angabe der Spanne ergibt sich ein Jahresverbrauch von 5.475 Tabletten à 1 mg, 1.095 Tabletten à 5 mg, 365 Tabletten à 10 mg in Kombination mit 1.825 Tabletten à 1 mg oder 365 Tabletten à 10 mg in Kombination mit 365 Tabletten à 5 mg. Dies entspricht 5.475 mg pro Behandlungsjahr (Merck Serono GmbH 2017a).

$$15 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 5.475 \text{ mg}$$

bzw.

$$3 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 5.475 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (5 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 5.475 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 5.475 \text{ mg}$$

Prednison (als Monotherapie)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Prednison aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 365 Behandlungstagen entspricht.

Bei einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 5 mg bis 15 mg, die einmal täglich gegeben wird, ergibt sich für die untere Angabe der Spanne ein Jahresverbrauch pro Patient von 1.825 Retard-Tabletten à 1 mg oder 365 Tabletten à 5 mg. Dies entspricht 1.825 mg pro Behandlungsjahr.

$$5 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.825 \text{ mg}$$

bzw.

$$1 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.825 \text{ mg}$$

Für die obere Angabe der Spanne ergibt sich ein Jahresverbrauch von 5.475 Retard-Tabletten à 1 mg, 1.095 Tabletten à 5 mg, 365 Tabletten à 10 mg in Kombination mit 1.825 Retard-Tabletten à 1 mg oder 365 Tabletten à 10 mg in Kombination mit 365 Tabletten à 5 mg. Dies entspricht 5.475 mg pro Behandlungsjahr (Merck Serono GmbH 2017b).

$$15 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 5.475 \text{ mg}$$

bzw.

$$3 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 5.475 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (5 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 5.475 \text{ mg}$$

bzw.

$$(1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) + (1 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage}) = 5.475 \text{ mg}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apremilast (Otezla [®] , Celgene)	1.117,65 €(30 mg Filmtabletten, 56 St)	1.115,88 €[1,77 €; 0 €]
PZN 10991871 PZN 10991888	3.275,81 €(30 mg Filmtabletten, 168 St)	3.274,04 €[1,77 €; 0 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)		
Azathioprin (AZATHIOPRIN [®] Stadapharm, betapharm, AZAFALK [®] , Falk)	23,97 €(25 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 29,50 €	22,20 €[1,77 €; 0 €]
	29,98 €(50 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 40,40 €	28,21 €[1,77 €; 0 €]
PZN 02588747 PZN 03184911	49,55 €(75 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 49,55 €	47,78 €[1,77 €; 0 €]
PZN 09534938 PZN 09534996	57,74 €(100 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 57,74 €	55,97 €[1,77 €; 0 €]
Adalimumab (IDACIO [®] , Fresenius Kabi)	2.804,72 €(40 mg Injektionslösung, 6 St)	2.646,05 €[1,77 €; 156,90 €]
PZN 15434514		
MTX (MTX [®] , METEX [®] , Hexal, Medac)	17,14 €(2,5 mg Tabletten, 30 St), FB: 17,97 €	15,37 €[1,77 €; 0 €]
	25,78 €(5 mg Tabletten, 30 St), FB: 25,78 €	24,01 €[1,77 €; 0 €]
PZN 04939116 PZN 04946607	23,28 €(7,5 mg Tabletten, 24 St), FB: 28,74 €	21,51 €[1,77 €; 0 €]
PZN 05850016 PZN 05850074	27,75 €(10 mg Tabletten, 24 St), FB: 34,89 €	25,98 €[1,77 €; 0 €]
PZN 04946659	57,51 €(15 mg Tabletten, 30 St), FB: 57,51 €	55,74 €[1,77 €; 0 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ciclosporin (SANDIMMUN [®] , Novartis Pharma, (DEXIMUNE [®] , Dexcel) PZN 08775746 PZN 06056349 PZN 06056409 PZN 06056473	48,66 €(10 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 48,66 €	46,89 €[1,77 €; 0 €]
	85,91 €(25 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 105,91 €	84,14 €[1,77 €; 0 €]
	163,43 €(50 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 202,10 €	161,66 €[1,77 €; 0 €]
	321,23 €(100 mg Weichkapseln, 100 St), FB: 395,77 €	319,46 €[1,77 €; 0 €]
Prednisolon (PREDNISOLON [®] , Mibe, Stadapharm) PZN 04821484 PZN 07625973 PZN 07626010	12,36 €(1 mg Tabletten, 100 St), FB: 12,53 €	10,48 €[1,77 €; 0,11 €]
	14,01 €(5 mg Tabletten, 100 St), FB: 15,16 €	12,24 €[1,77 €; 0 €]
	16,71 €(10 mg Tabletten, 100 St), FB: 17,54 €	14,94 €[1,77 €; 0 €]
Prednison (LODOTRA [®] , Mundipharma, PREDNISON [®] , Galenpharma) PZN 09065952 PZN 00745898 PZN 11518970	96,02 €(1 mg Retard-Tabletten, 100 St)	89,55 €[1,77 €; 4,70 €]
	16,37 €(5 mg Tabletten, 100 St), FB: 16,47 €	14,60 €[1,77 €; 0 €]
	23,32 €(10 mg Tabletten, 100 St), FB: 20,96 €	19,19 €[1,77 €; 0 €]
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V FB: Festbetrag, mg: Milligramm, MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer, St: Stück Quelle: Lauer Fischer 2020		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-16 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packungsgröße und Wirkstärke gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 16.03.2020 (Lauer Fischer 2020). Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der AVP niedriger liegen.

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10 %ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität entfällt.

Entsprechend der Angaben in der Dossiervorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV die zweckmäßigste, wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Apremilast

Um die in der Berechnung vorgesehenen Erhaltungsdosis zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination zwei Tabletten à 30 mg Apremilast erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 168 Tabletten à 30 mg Apremilast 3.274,04 € (Lauer Fischer 2020).

zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Azathioprin

Um die in der Berechnung vorgesehenen Dosisspanne zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination eine Tablette à 100 mg Azathioprin bis zwei Tabletten à 100 mg Azathioprin plus eine Tablette à 50 mg Azathioprin erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 100 Tabletten à 100 mg Azathioprin 55,97 € eine Packung mit 100 Tabletten à 50 mg Azathioprin 28,21 € (Lauer Fischer 2020).

Adalimumab

Um die in der Berechnung vorgesehenen Dosisspanne zu erreichen, ist als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination eine Injektionslösungen in Fertigspritzen oder Fertigpens à 40 mg Adalimumab erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit sechs Injektionslösungen à 40 mg Adalimumab 2.646,05 €(Lauer Fischer 2020).

MTX (als Kombinationstherapie mit Adalimumab)

Um die in der Berechnung vorgesehenen Dosisspanne zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination zwei Tabletten à 7,5 mg MTX bis zwei Tabletten à 10 mg MTX erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 24 Tabletten à 7,5 mg MTX 21,51 €und eine Packung mit 24 Tabletten à 10 mg 25,98 €(Lauer Fischer 2020).

Ciclosporin

Um die in der Berechnung vorgesehenen Dosisspanne zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination drei Weichkapseln à 100 mg, eine Weichkapsel à 50 mg und vier Weichkapseln à 10 mg Ciclosporin erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 100 Weichkapseln à 100 mg Ciclosporin 319,46 €, eine Packung mit 100 Weichkapseln à 50 mg Ciclosporin 161,66 €und eine Packung mit 100 Weichkapseln à 10 mg Ciclosporin 46,89 €(Lauer Fischer 2020).

Prednisolon

Um die in der Berechnung vorgesehenen Dosisspanne zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination eine Tablette à 5 mg Prednisolon bis eine Tablette à 10 mg Prednisolon plus eine Tablette à 5 mg Prednisolon erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 100 Tabletten à 5 mg Prednisolon 12,24 €und eine Packung mit 100 Tabletten à 10 mg Prednisolon 14,94 €(Lauer Fischer 2020).

Prednison

Um die in der Berechnung vorgesehenen Dosisspanne zu erreichen, sind als patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination eine Tablette à 5 mg Prednison bis eine Tablette à 10 mg Prednison plus eine Tablette à 5 mg Prednison erforderlich.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet eine Packung aus GKV-Perspektive mit 100 Tabletten à 5 mg Prednison 14,60 €und eine Packung mit 100 Tabletten à 10 mg Prednison 19,19 €(Lauer Fischer 2020).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)				
Azathioprin (Imurek)	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	Blutbild	Monatlich	12
		Bestimmung der Leberfunktion	Monatlich	12
Adalimumab (Humira®)	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB	Monatlich	12
		Hautuntersuchungen	Jährlich	1
MTX (Lantarel®) in Kombination mit Adalimumab	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	Blutbild	Monatlich	12
		Inspektion der Mundhöhle	Monatlich	12
		Bestimmung der Leberfunktion	Monatlich	12
		Kontrolle der Nierenfunktion	Monatlich	12
		Beobachtung des MTX-Spiegels im Serum	Monatlich	12
Ciclosporin (Sandimmun®)	Behçet-Uveitis ^b	Kontrolle der Nierenfunktion	Monatlich	12
		Bestimmung der Leberfunktion	Monatlich	12
		Bestimmung der Serumlipide	Monatlich	12
		Kalium-Bestimmung	Monatlich	12
		Magnesium-Bestimmung	Monatlich	12
		Harnsäure-Bestimmung	Monatlich	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Prednisolon (Decortin® H)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	Augenärztliche Untersuchung	Einmal pro Quartal	4
Prednison (Decortin®)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	Augenärztliche Untersuchung	Einmal pro Quartal	4

a 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.

b: 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 und regelhaft eingesetzten Wirkstoff dar.

c: 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, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; TB: Tuberkulose
Quellen: AbbVie 2019b; Amgen 2020a; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es wurden ausschließlich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, die entsprechend der Fachinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT aufweisen. Nur Kosten, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen, wurden berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Apremilast

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Apremilast entnommen (Amgen 2020a). Für Apremilast fallen keine zusätzlichen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten.

zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes**Azathioprin**

Gemäß Fachinformation wird unter Anwendung von Azathioprin empfohlen, monatlich komplette Blutbilder (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM 32122) zu wiederholen sowie die Leberfunktion zu bestimmen (EBM 32058, -068, -069, -070, -071, -075, -435) (Aspen Pharma Trading Limited 2019).

Adalimumab

Gemäß der Fachinformation von Adalimumab müssen Patienten während der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden (EBM 32051, 32069-32071, 32575). Unter Anwendung von Adalimumab müssen Patienten zusätzlich auf TB überwacht werden (EBM 2200). Da die Häufigkeit des Leistungsanspruches jedoch nicht weiter spezifiziert wird, wurde davon ausgegangen, dass die Leistung einmal pro Monat in Anspruch genommen wird. Weiterhin wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen geraten (EBM 1745). Dabei wird angenommen, dass eine Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs einmal jährlich in Anspruch genommen wird (AbbVie 2019b).

MTX (als Kombinationstherapie mit Adalimumab)

Gemäß der Fachinformation für MTX ist die Kontrolle des Blutbildes (EBM 32122), der Leberfunktion (EBM 32058, -068, -069, -070, -071, -075, -435), der Nierenfunktion (EBM 32065, -066, 32197) als auch die Inspektion der Mundhöhle (EBM 01320) engmaschig, d.h. in der Erhaltungsphase ca. monatlich, erforderlich. Während der Therapie ist zusätzlich der MTX-Spiegel im Serum (EBM 32344) engmaschig zu beobachten. Diese Leistungen werden somit einmal monatlich abgerechnet (Pfizer 2019).

Ciclosporin

Gemäß der Fachinformation von Ciclosporin ist es notwendig, die Nierenfunktion häufig zu überprüfen (EBM 32065, -066, 32197). Weiterhin wird empfohlen, die Leberfunktion eng zu überwachen (EBM 32058, -068, -069, -070, -071, -075, -435). Dazu ist die Bestimmung von Serumlipiden, Kalium, Magnesium und Harnsäure regelmäßig während der Behandlung empfehlenswert (EBM 32060, -063, -081, -248, -064). Die Fachinformation macht keine Angaben zur Häufigkeit der Untersuchungen. Daher wird von einem monatlichen Zyklus der notwendigen GKV-Leistungen ausgegangen (Novartis Pharma GmbH 2015).

Prednisolon

Gemäß der Fachinformation von Prednisolon sind bei einer langandauernden Therapie augenärztliche Untersuchungen angezeigt (EBM 06211 bzw. EBM 06212) (Merck Serono GmbH 2017a). Die augenärztliche Grundpauschale wird einmal pro Quartal berücksichtigt.

Prednison

Gemäß der Fachinformation von Prednison sind bei einer langandauernden Therapie augenärztliche Untersuchungen angezeigt (EBM 06211 bzw. EBM 06212) (Merck Serono GmbH 2017b). Die augenärztliche Grundpauschale wird einmal pro Quartal berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kontrolle der Nierenfunktion:	10,50 €
- Harnstoff (EBM: 32065)	0,25 €
- Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM: 32066)	0,25 €
- Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (EBM: 32197)	10,00 €
Bestimmung der Leberfunktion:	4,90 €
- Bilirubin gesamt (EBM: 32058)	0,25 €
- AP (EBM: 32068)	0,25 €
- GOT (EBM: 32069)	0,25 €
- GPT (EBM: 32070)	0,25 €
- Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25 €
- LDH (EBM: 32075)	0,25 €
- Albumin (EBM: 32435)	3,40 €
Untersuchung auf Infektionen:	6,59 €
- HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper – Immunassay (EBM: 32575)	4,45 €
- Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)	0,40 €
- GOT (EBM: 32069)	0,25 €
- GPT (EBM: 32070)	0,25 €
- Gamma-GT (EBM: 32071)	0,25 €
- Tuberkulintestung ^a (EBM: 2200)	0,99 €
Bestimmung der Serumlipide:	0,50 €
- Cholesterin (EBM: 32060)	0,25 €
- Triglyzeride (EBM 32063)	0,25 €
Weitere zusätzliche GKV-Leistungen:	
Inspektion der Mundhöhle (EBM: 01320)	10,11 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM: 32122)	1,10 €
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 1745)	23,51 €
Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels (MTX) (EBM: 32344)	23,90 €
Kalium-Bestimmung (EBM: 32081)	0,25 €
Magnesium-Bestimmung (EBM: 32248)	1,40 €
Harnsäure-Bestimmung (EBM: 32064)	0,25 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Augenärztliche Untersuchung:	
- Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM: 06211)	14,17 €
- Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM: 06212)	16,48 €
a: Bei Adalimumab soll laut Fachinformation zusätzlich auf TB getestet werden AP: Alkalische Phosphatase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDH: Lactatdehydrogenase; MTX: Methotrexat; TB: Tuberkulose Quelle: KBV 2020	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten und die Punktzahlen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen EBM der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2020 (KBV 2020).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Azathioprin (Imurek)	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	Blutbild	13,20 €
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80 €
Adalimumab (Humira®)	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	Untersuchung auf Infektionen einschließlich TB	79,08 €
		Hautuntersuchungen	23,51 €
MTX (Lantarel®) in Kombination mit Adalimumab	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	Blutbild	13,20 €
		Inspektion der Mundhöhle	121,32 €
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80 €
		Kontrolle der Nierenfunktion	126,00 €
		Beobachtung des MTX-Spiegels im Serum	286,80 €
Ciclosporin (Sandimmun®)	Behçet-Uveitis ^b	Kontrolle der Nierenfunktion	126,00 €
		Bestimmung der Leberfunktion	58,80 €
		Bestimmung der Serumlipide	6,00 €
		Kalium-Bestimmung	3,00 €
		Magnesium-Bestimmung	16,80 €
		Harnsäure-Bestimmung	3,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Prednisolon (Decortin® H)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	Augenärztliche Untersuchung	56,68 € bis 65,92 € ^d
Prednisolon (Decortin®)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	Augenärztliche Untersuchung	56,68 € bis 65,92 € ^d
<p>a: 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.</p> <p>b: 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 und regelhaft eingesetzten Wirkstoff dar.</p> <p>c: Das Behçet-Syndrom wird unter dermatologischen Erkrankungen bzw. einer Uveitis erwähnt. Prednison und Prednisolon stellen somit im AWG des Behçet-Syndroms zugelassene Wirkstoffe dar.</p> <p>d: Die Spanne ergibt sich durch unterschiedliche Pauschalen in Abhängigkeit vom Alter.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet, MTX: Methotrexat; TB: Tuberkulose</p> <p>Quellen: AbbVie 2019b; Amgen 2020a; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019</p>			

Die zusätzlich anfallenden Kosten pro Patient pro Jahr wurden gemäß der in Tabelle 3-17 gelisteten Anzahl der Leistungen pro Jahr und der in Tabelle 3-18 gelisteten Kosten je Leistung berechnet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apremilast (Otezla®)	Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt	14.226,48 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	14.226,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)					
Azathioprin als Monotherapie	Schwere Manifestationen des Morbus Behçet	204,29 €bis 511,55 €	72,00 €	Nicht zutreffend	276,29 €bis 583,55 €
Adalimumab als Monotherapie	Nicht-infektiöse Uveitis ^a	11.466,22 €	102,59 €	Nicht zutreffend	11.568,81 €
Adalimumab in Kombination mit MTX		11.559,43 € bis 11.578,80 €	708,71 €	Nicht zutreffend	12.268,14 € bis 12.287,51 €
Ciclosporin als Monotherapie	Behçet-Uveitis ^b	4.772,74 €	213,60 €	Nicht zutreffend	4.986,34 €
Prednisolon als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	44,68 €bis 99,21 €	56,68 €bis 65,92 €	Nicht zutreffend	101,36 €bis 165,13 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Prednison als Monotherapie	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucokortikoiden bedürfen ^c	53,29 €bis 123,33 €	56,68 €bis 65,92 €	Nicht zutreffend	109,97 €bis 189,25 €

a: 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.

b: 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 und regelhaft eingesetzten Wirkstoff dar.

c: 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

Quellen: AbbVie 2019b; Amgen 2020a; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019

Der Rechenweg für die in Tabelle 3-20 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel: Apremilast (als Monotherapie)

Die Arzneimittelkosten für Apremilast pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 730 Behandlungen und einer Dosierung von 30 mg je Behandlung (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs werden 4,3 Packungen mit je 168 Tabletten à 30 mg benötigt.

$$(21.900 \text{ mg} / (168 \times 30 \text{ mg})) = 4,3 \text{ Packungen à } 30 \text{ mg Apremilast.}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Apremilast Kosten in Höhe von 3.274,04 € für eine Packung mit der Wirkstärke 30 mg. Die Arzneimittelkosten von Apremilast pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

$$4,3 \times \text{wirtschaftlichste Packung (30 mg, 168 Tabletten)}: 4,3 \times 3.274,04 \text{ €} = 14.226,48 \text{ €}$$

Es fallen keine Kosten für zusätzliche oder sonstige GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Apremilast von **14.226,48 €** pro Patient.

zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes**Azathioprin (als Monotherapie)**

Die Arzneimittelkosten für Azathioprin pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 365 bis 3.285 Behandlungen und einer Dosierung von 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht bzw. 100 mg bis 250 mg pro Tag (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg bis 91.250 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 36.500 mg werden 3,7 der wirtschaftlichsten Packungen mit je 100 Tabletten à 100 mg benötigt.

$$(36.500 \text{ mg} / (100 \times 100 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 100 \text{ mg Azathioprin.}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauchs von 91.250 mg wird in Form von zwei Tabletten à 100 mg und einer Tablette à 50 mg pro Tag gedeckt. Infolgedessen werden jeweils 7,3 Packungen mit je 100 Tabletten à 100 mg sowie 3,7 Packungen mit je 100 Tabletten à 50 mg benötigt.

$$(73.000 \text{ mg} / (100 \times 100 \text{ mg})) = 7,3 \text{ Packungen à } 100 \text{ mg Azathioprin.}$$

bzw.

$$(18.250 \text{ mg} / (100 \times 50 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 50 \text{ mg Azathioprin.}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Azathioprin Kosten in Höhe von 55,97 € für eine Packung mit der Wirkstärke 100 mg und 28,21 € für eine Packung mit der Wirkstärke 50 mg. Die Arzneimittelkosten von Azathioprin pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

Untergrenze (= 100 mg Tagesdosis):

$$3,7 \times \text{wirtschaftlichste Packung (100 mg, 100 Tabletten): } 3,7 \times 55,97 \text{ €} = 204,29 \text{ €}$$

Obergrenze (= 250 mg Tagesdosis):

$$7,3 \times \text{wirtschaftlichste Packung (100 mg, 100 Tabletten): } 7,3 \times 55,97 \text{ €} = 408,58 \text{ €} +$$

$$3,7 \times \text{wirtschaftlichste Packung (50 mg, 100 Tabletten): } 3,7 \times 28,21 \text{ €} = 102,97 \text{ €}$$

$$\text{Summe Obergrenze: } 408,58 \text{ €} + 102,97 \text{ €} = 511,55 \text{ €}$$

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Azathioprin wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 72,00 € (= 13,20 € + 58,80 €) ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Azathioprin von **276,29 € bis 583,55 €** pro Patient.

Die in der im AWG vorliegenden Studie verabreichte Dosierung von Azathioprin betrug 2,5 mg/kg Körpergewicht, entsprechend 192,5 mg, pro Tag (= 77,0 kg x 2,5 mg/kg) (Destatis

2018; Yazici 1990). Die obere Angabe der Spanne von 583,55 € stellt somit eine leichte Überschätzung der in der klinischen Praxis anfallenden Jahrestherapiekosten dar, während die untere Angabe der Spanne eine Unterschätzung darstellt.

Adalimumab (als Monotherapie)

Die Arzneimittelkosten für Adalimumab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 26 Behandlungen und einer Dosierung von 40 mg je Behandlung (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.040 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 1.040 mg werden 4,3 Packungen mit je 6 Fertigspritzen à 40 mg benötigt.

$$(1.040 \text{ mg} / (6 \times 40 \text{ mg})) = 4,3 \text{ Packungen à } 40 \text{ mg Adalimumab.}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Adalimumab Kosten in Höhe von 2.646,05 € für eine Packung mit der Wirkstärke 40 mg. Die Arzneimittelkosten von Adalimumab pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

$$4,3 \times \text{wirtschaftlichste Packung (40 mg, 6 Fertigspritzen): } 4,3 \times 2.646,05 \text{ €} = 11.466,22 \text{ €}$$

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Adalimumab wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 102,59 € (= 79,08 € + 23,51 €) ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Adalimumab von **11.567,81 €** pro Patient.

Adalimumab (als Kombinationstherapie mit MTX)

Die Arzneimittelkosten für Adalimumab pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 26 Behandlungen und einer Dosierung von 40 mg je Behandlung (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.040 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 1.040 mg werden 4,3 Packungen mit je 6 Fertigspritzen à 40 mg benötigt

$$(1.040 \text{ mg} / (6 \times 40 \text{ mg})) = 4,3 \text{ Packungen à } 40 \text{ mg Adalimumab.}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Adalimumab Kosten in Höhe von 2.646,05 € für eine Packung mit der Wirkstärke 40 mg. Die Arzneimittelkosten von Adalimumab pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

$$4,3 \times \text{wirtschaftlichste Packung (40 mg, 6 Fertigspritzen): } 4,3 \times 2.646,05 \text{ €} = 11.466,22 \text{ €}$$

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Adalimumab wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 102,59 € (= 79,08 € + 23,51 €) ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Adalimumab von **11.567,81 €** pro Patient.

Die Arzneimittelkosten für MTX pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 52 bis 416 Behandlungen und einer Dosierung von 15 mg bis 20 mg pro Tag (Tabelle 3-13).

Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 780 mg bis 1.040 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 780 mg werden 4,3 Packungen mit je 24 Tabletten à 7,5 mg benötigt.

$$(780 \text{ mg} / (24 \times 7,5 \text{ mg})) = 4,3 \text{ Packungen à } 7,5 \text{ mg MTX}$$

Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 1.040 mg werden 4,3 Packungen mit je 24 Tabletten à 10 mg benötigt.

$$(1.040 \text{ mg} / (24 \times 10 \text{ mg})) = 4,3 \text{ Packungen à } 10 \text{ mg MTX}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für MTX Kosten in Höhe von 21,45 € für eine Packung mit der Wirkstärke 7,5 mg und 25,92 € für eine Packung mit der Wirkstärke 10 mg. Die Arzneimittelkosten von MTX pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

$$4,3 \times \text{wirtschaftlichste Packung (7,5 mg, 24 Tabletten): } 4,3 \times 21,51 \text{ €} = 93,21 \text{ €}$$

$$4,3 \times \text{wirtschaftlichste Packung (10 mg, 24 Tabletten): } 4,3 \times 25,98 \text{ €} = 112,58 \text{ €}$$

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Adalimumab als Kombinationstherapie mit MTX wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 708,71 € (= 102,59 € + 13,20 € + 121,32 € + 58,80 € + 126,00 € + 286,80 €) ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Adalimumab in Kombination mit MTX von **12.268,14 € bis 12.287,51 €** pro Patient.

Ciclosporin (als Monotherapie)

Die Arzneimittelkosten für Ciclosporin pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 365 Behandlungen und einer Dosierung von 5 mg/kg je Behandlung (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 142.350 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 142.350 mg werden 11,0 Packungen mit je 100 Weichkapseln à 100 mg, 3,7 Packungen mit je 100 Weichkapseln à 50 mg und 14,6 Packungen mit je 100 Weichkapseln à 10 mg benötigt.

$$(109.500 \text{ mg} / (100 \times 100 \text{ mg})) = 11,0 \text{ Packungen à } 100 \text{ mg Cyclosporin}$$

bzw.

$$(18.250 \text{ mg} / (100 \times 50 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 50 \text{ mg Cyclosporin}$$

bzw.

$$(14.600 \text{ mg} / (100 \times 10 \text{ mg})) = 14,6 \text{ Packungen à } 10 \text{ mg Cyclosporin}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Cyclosporin Kosten in Höhe von 319,46 € für eine Packung mit der Wirkstärke 100 mg. Die Arzneimittelkosten von Cyclosporin pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

$$11,0 \times \text{wirtschaftlichste Packung (100 mg, 100 Weichkapseln): } 11,0 \times 319,46 \text{ €} = 3.498,09 \text{ €}+$$

$$3,7 \times \text{wirtschaftlichste Packung (50 mg, 100 Weichkapseln): } 3,7 \times 161,66 \text{ €} = 590,06 \text{ €}+$$

$$14,6 \times \text{wirtschaftlichste Packung (10 mg, 100 Weichkapseln): } 14,6 \times 46,89 \text{ €} = 684,59 \text{ €}+$$

$$\text{Summe: } 3.498,09 \text{ €} + 590,06 \text{ €} + 684,59 \text{ €} = 4.772,74 \text{ €}$$

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Cyclosporin wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 213,60 € (= 126,00 € + 58,80 € + 6,00 € + 3,00 € + 16,80 € + 3,00 €) ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Cyclosporin von **4.986,34 €** pro Patient.

Prednisolon (als Monotherapie)

Die Arzneimittelkosten für Prednisolon pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 365 bis 5.475 Behandlungen und einer Dosierung von 5 mg bis 15 mg pro Tag (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.825 mg bis 5.475 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 1.825 mg werden 3,7 der wirtschaftlichsten Packungen mit je 100 Tabletten à 5 mg benötigt.

$$(1.825 \text{ mg} / (100 \times 5 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 5 \text{ mg Prednisolon}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauchs von 5.475 mg wird in Form von einer Tablette à 10 mg und einer Tablette à 5 mg pro Tag gedeckt. Infolgedessen werden 3,7 Packungen mit je 100 Tabletten à 10 mg sowie 3,7 Packungen mit je 100 Tabletten à 5 mg benötigt.

$$(3.650 \text{ mg} / (100 \times 10 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 10 \text{ mg Prednisolon}$$

bzw.

$$(1.825 \text{ mg} / (100 \times 5 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 5 \text{ mg Prednisolon}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Prednisolon Kosten in Höhe von 14,94 € für eine Packung mit der Wirkstärke 10 mg und 12,24 € für eine Packung mit der Wirkstärke 5 mg. Die Arzneimittelkosten von Prednisolon pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

Untergrenze (= 5 mg Tagesdosis):

$$3,7 \times \text{wirtschaftlichste Packung (5 mg, 100 Tabletten): } 3,7 \times 12,24 \text{ €} = 44,68 \text{ €}$$

Obergrenze (= 15 mg Tagesdosis):

$$3,7 \times \text{wirtschaftlichste Packung (10 mg, 100 Tabletten): } 3,7 \times 14,94 \text{ €} = 54,53 \text{ €} +$$

$$3,7 \times \text{wirtschaftlichste Packung (5 mg, 100 Tabletten): } 3,7 \times 12,24 \text{ €} = 44,68 \text{ €}$$

$$\text{Summe Obergrenze: } 54,53 \text{ €} + 44,68 \text{ €} = 99,21 \text{ €}$$

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Prednisolon wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 56,68 € bis 65,92 € ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Prednisolon von **101,36 € bis 165,13 €** pro Patient.

Prednison (als Monotherapie)

Die Arzneimittelkosten für Prednison pro Patient pro Jahr errechnen sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 365 bis 5.475 Behandlungen und einer Dosierung von 5 mg bis 15 mg pro Tag (Tabelle 3-13). Es ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.825 mg bis 5.475 mg (Tabelle 3-15). Zur Deckung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 1.825 mg werden 3,7 der wirtschaftlichsten Packungen mit je 100 Tabletten à 5 mg benötigt.

$$(1.825 \text{ mg} / (100 \times 5 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 5 \text{ mg Prednison}$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauchs von 5.475 mg wird in Form von einer Tablette à 10 mg und einer Tablette à 5 mg pro Tag gedeckt. Infolgedessen werden 3,7 Packungen mit je 100 Tabletten à 10 mg sowie 3,7 Packungen mit je 100 Tabletten à 5 mg benötigt.

$$(3.650 \text{ mg} / (100 \times 10 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 10 \text{ mg Prednisolon}$$

bzw.

$$(1.825 \text{ mg} / (100 \times 5 \text{ mg})) = 3,7 \text{ Packungen à } 5 \text{ mg Prednisolon}$$

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Prednison Kosten in Höhe von 19,19 € für eine Packung mit der Wirkstärke 10 mg und 14,60 € für eine Packung mit der Wirkstärke 5 mg. Die Arzneimittelkosten von Prednison pro Patient pro Jahr berechnen sich somit wie folgt:

Untergrenze (= 5 mg Tagesdosis):

3,7 x wirtschaftlichste Packung (5 mg, 100 Tabletten): 3,7 x 14,60 € = 53,29 €

Obergrenze (= 15 mg Tagesdosis):

3,7 x wirtschaftlichste Packung (10 mg, 100 Tabletten): 3,7 x 19,19 € = 70,04 € +

3,7 x wirtschaftlichste Packung (5 mg, 100 Tabletten): 3,7 x 14,60 € = 53,29 €

Summe Obergrenze: 70,04 € + 53,29 € = 123,33 €

Die Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen für Prednison wurden in Abschnitt 3.3.4 mit 56,68 € bis 65,92 € ermittelt (Tabelle 3-19).

Somit ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Prednison von **109,97 € bis 189,25 €** pro Patient.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 hergeleitet, umfasst die Zielpopulation von Apremilast erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt (Amgen 2020a).

Wie in Abschnitt 3.2.2 aufgeführt, sind die Behandlungsmöglichkeiten oraler Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, sehr begrenzt. Für die systemische Behandlung von oralen Aphthen existiert kein fester Behandlungsalgorithmus, da sich die Therapie stets an der individuellen Situation sowie der Entscheidung des behandelnden Arztes orientieren sollte

(AKOPOM 2016; Hatemi 2018). Hinzu kommt, dass, mit Ausnahme von Apremilast, weder auf europäischer Ebene noch international ein weiteres Arzneimittel verfügbar ist, das zur Behandlung von oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen ist. Bei Patienten, deren orale Aphthen mittels topischer Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können, sollte gemäß der EULAR-Therapieleitlinie die systemische Behandlung mittels immunmodulierender bzw. immunsuppressiver Arzneimittel erfolgen (Hatemi 2018). Die zVT-Festlegung des G-BA deckt sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der EULAR-Therapieleitlinie (G-BA 2019). Für eine Mehrzahl der empfohlenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen besteht keine Zulassung in Deutschland (Hatemi 2018). Von den genannten Möglichkeiten sind in Deutschland bisher Adalimumab, Azathioprin und Ciclosporin für die Behandlung von Manifestationen des Behçet-Syndroms zugelassen. In Deutschland zur systemischen Therapie zugelassen, und nicht in den EULAR-Therapieleitlinien genannt, sind Prednison und Prednisolon (AbbVie 2019a; Aspen Pharma Trading Limited 2019; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015). In Deutschland ist Azathioprin für die Behandlung von schweren Manifestationen 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. Allen Wirkstoffen ist gemein, dass die Datenlage zur Behandlung von oralen Aphthen limitiert ist. In den zugrundeliegenden Fachinformationen sind keine Informationen zur Wirksamkeit bei oralen Aphthen zu finden.

Die in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Recherchen zu epidemiologischen Daten zeigen, dass für orale Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, nur wenige Studien verfügbar sind, die den deutschen Versorgungskontext untersuchen. Im vorliegenden AWG wurden daher Sonderanalysen durchgeführt. Die relevante Patientenpopulation kann somit, auf Basis der zielgerichteten Auswertung des deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e.V. und mittels der GKV-Routinedatenanalyse des WIG2 berechneten sowie in der Literatur identifizierten Prävalenzraten, abgebildet werden.

Auf Basis dieser Quellen wurde eine GKV-Population auf eine Größe von 759 bis 2.203 Patienten geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Patientenpräferenz

Es wurden keine Studien zur Patientenpräferenz von Arzneimitteln im AWG identifiziert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation darf Apremilast nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile vorliegt sowie bei Vorliegen einer Schwangerschaft (Amgen 2020a).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

In den klinischen Studien wurden Überempfindlichkeitsreaktionen nur gelegentlich beobachtet (Amgen 2020a). In der Studie RELIEF wurden während der Placebo-kontrollierten Phase nur bei 2,9 % des Interventionsarmes Therapieabbrüche aufgrund UE beobachtet (siehe Modul 4C, Tabelle 4-63, Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Durch die geringe numerische Bedeutung können diese Aspekte bei der Beurteilung der Versorgungsanteile vernachlässigt werden.

Es wurde keine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung vorgenommen, da aufgrund der oralen Formulierung von Apremilast und der Art der Erkrankung von einer regelhaften ambulanten Therapie auszugehen ist (Amgen 2020a).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für Apremilast gemäß der Versorgungsrealität von den in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten abweichen. Für die Versorgungsanteile der weiteren im AWG zugelassenen Arzneimitteln wurden keine aktuellen Quellen identifiziert. Gemäß eines potentiellen Therapiealgorithmus, der sich an den Empfehlungen der EULAR-Therapieleitlinien orientiert, stellen alle im Rahmen der zVT Festlegung genannten Arzneimittel eine potentielle Möglichkeit zur Behandlung von Manifestationen des Behçet-Syndroms dar. Eine Präferenz lässt sich nicht ableiten, da die Therapie sich zudem nach Ausprägung und Schwere der Manifestationen richten sollte (Xenitidis 2019). Aufgrund dessen und der Tatsache, dass das Behçet-Syndrom hinsichtlich der Manifestationen sehr heterogen ausprägt ist, ist eine Ableitung der Versorgungsanteile einzelner Arzneimittel schwer abzuleiten.

Aufgrund dieser hohen Unsicherheit sind keine belastbaren Angaben und Berechnungen zu den erwarteten Versorgungsanteilen möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Angaben zu Behandlungsmodus und Tagesdosis von Apremilast wurden der aktuell gültigen Fachinformationen von Apremilast mit Stand April 2020 entnommen (Amgen 2020a). Angaben zu Behandlungsmodus und Tagesdosis von Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, MTX, Prednisolon sowie Prednison wurden den aktuell gültigen Fachinformationen des Originalherstellers oder günstigsten Präparates entnommen (AbbVie 2019a, 2019b, 2019c; Aspen Pharma Trading Limited 2019; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019).

Abschnitt 3.3.3: Der Preis- und Produktstand von Apremilast ist der 16.03.2020. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V. Die aufgeführten Festbeträge für Azathioprin, Ciclosporin, MTX, Prednisolon und Prednison entsprechen der offiziellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V des GKV-Spitzenverbandes mit Stand vom 15.03.2020 (GKV-SV 2020).

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben der Fachinformation von Apremilast Stand April 2020 überprüft (Amgen 2020a). Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen für die Wirkstoffe Adalimumab, Azathioprin, Ciclosporin, MTX, Prednisolon und Prednison wurden die Angaben der aktuell gültigen Fachinformationen des jeweils günstigsten Generika- sowie des Originalherstellers überprüft und entnommen (AbbVie 2019a, 2019b, 2019c; Amgen 2020a; Aspen Pharma Trading Limited 2019; Merck Serono GmbH 2017a, 2017b; Novartis Pharma GmbH 2015; Pfizer 2019).

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben und Quellen ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben und Quellen ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 sowie den dem Abschnitt 3.3.5.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2019a. *Fachinformation Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*: Stand: November 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 17.03.2020.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2019b. *Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen*: Stand: November 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) 2019c. *Fachinformation Humira® 80 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 80 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen*: Stand: November 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
4. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020a. *Fachinformation Otezla® Filmtabletten*: Stand: April 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 29.04.2020.
5. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020b. *Kostenberechnungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien - AWG C - Erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt*. Data on file.
6. Aspen Pharma Trading Limited 2019. *Fachinformation Imurek*: Stand: November 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *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 – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf, abgerufen am: 18.09.2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-136* Korrespondenz. Data on file.
9. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) 2020. *Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V*: Stand 15.03.2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2020/festbetrage-20200315.pdf>, abgerufen am: 16.03.2020.

10. 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), S. 808–818.
11. Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) 2016. *Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphtoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut: S2k-Leitlinie (Langversion) - Stand November 2016*. AWMF-Registernummer: 007-101. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-101.html>, abgerufen am: 02.04.2019.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2020*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
13. Lauer Fischer 2020. *Lauer-Taxe*. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 16.03.2020.
14. Merck Serono GmbH 2017a. *Fachinformation Decortin® H Tabletten: Stand: September 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
15. Merck Serono GmbH 2017b. *Fachinformation Decortin® Tabletten: Stand: September 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
16. Novartis Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Sandimmun® Weichkapseln: Stand: September 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
17. Ozel D., Ozel B. D., Ozkan F. et al. 2016. *Evaluation of Renal Involvement in Patients with Behçet Disease: Need to be Aware About Potential Hypertension in Long Term Follow Up?* *Polish journal of radiology* 81 (-), S. 5–9.
18. Pfizer Pharma PFE GmbH (Pfizer) 2019. *Fachinformation Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten: Stand November 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.03.2020.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 16.03.2020.
20. Xenitidis T. und Henes J. C. 2019. *Behçet-Syndrom*. *Aktuelle Rheumatologie* 44 (04), S. 262–275.
21. Yazici H., Pazarli H., Barnes C. G. et al. 1990. *A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome*. *The New England Journal of Medicine* 322 (5), S. 281–285.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Apremilast wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation mit Stand April 2020 und Produktinformation mit Stand Februar 2020 von Otezla® (Apremilast) übernommen (Amgen 2020a, 2020b).

Anforderung an die Diagnostik

Es bestehen keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden, Anforderungen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen

Die Behandlung mit Apremilast sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis, der PsA oder des Behçet-Syndroms eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Anforderungen.

Behandlung und Behandlungsdauer

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 3-21 dargestellt erforderlich. Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich.

Tabelle 3-21: 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.

In zulassungsrelevanten Studien wurde die größte Verbesserung innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung der PsA und der Psoriasis und innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung des BS beobachtet. Ist bei einem Patienten nach diesem Zeitraum noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar, sollte die Behandlung überdacht werden. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden.

Art der Anwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für diese Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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 in Tabelle 3-21 angegebenen Schema für morgens zu titrieren und die Abenddosen auszulassen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Schwangerschaft oder eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen

Es liegen nach Markteinführung Berichte über schwere Fälle von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit der Anwendung von Apremilast vor. Die meisten Ereignisse traten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. In manchen Fällen wurden die Patienten in ein Krankenhaus eingewiesen. Bei Patienten ab 65 Jahren besteht möglicherweise ein

erhöhtes Risiko für Komplikationen. Wenn Patienten eine schwere Form von Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln, kann ein Absetzen der Behandlung mit Apremilast erforderlich sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Apremilast ist mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen, wie Schlaflosigkeit und Depression, assoziiert. Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, einschließlich Suizid, wurden bei Patienten mit oder ohne Depression in der Anamnese beobachtet. Risiken und Nutzen der Aufnahme oder des Fortsetzens der Behandlung mit Apremilast sollten sorgfältig abgewogen werden, wenn Patienten über frühere oder bestehende psychiatrische Symptome berichten oder eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich psychiatrische Ereignisse verursachen, beabsichtigt wird. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Suizidgedanken zu informieren. Wenn bei Patienten neue psychiatrische Symptome oder eine Verschlechterung bestehender Symptome auftreten oder Suizidgedanken oder ein Suizidversuch festgestellt werden, wird empfohlen, die Behandlung mit Apremilast abzubrechen.

Stark eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden.

Untergewichtige Patienten

Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei ungeklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Otezla® enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung des starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Enzyminduktors Rifampicin kam es zu einer Abnahme der systemischen Apremilast-Exposition, die zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann. Deshalb wird die Anwendung starker CYP3A4-Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Apremilast mit mehreren Dosen Rifampicin resultierte in einer Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Apremilast um etwa 72 % bzw. 43 %. Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.

In klinischen Studien wurde Apremilast zusammen mit topischer Therapie (darunter Kortikosteroide, Kohlenteer-Shampoo und Salicylsäure-haltige Präparate zur Kopfhautbehandlung) und Ultraviolett B (UVB)-Phototherapie angewendet.

Zwischen Ketoconazol und Apremilast bestand keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol angewendet werden.

Bei Patienten mit PsA bestand zwischen Apremilast und MTX keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit MTX angewendet werden.

Zwischen Apremilast und oralen Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol und Norgestimat enthalten, bestand keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bevor mit der Behandlung begonnen werden kann, ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Apremilast bei Schwangeren vor. Apremilast ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zu den Auswirkungen von Apremilast auf die Trächtigkeit gehörten embryofetale Verluste bei Mäusen und Affen sowie vermindertes fetales Gewicht und verzögerte Ossifikation bei Mäusen bei höheren Dosen als der derzeit höchsten, beim Menschen empfohlenen Dosis. Bei einer Exposition, welche dem 1,3-Fachen der klinischen Exposition entsprach, wurden keine solchen Auswirkungen bei Tieren beobachtet.

Stillzeit

Apremilast wurde in der Milch laktierender Mäuse nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden, daher soll Apremilast während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Beim Menschen liegen keine Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien an Mäusen wurden bei männlichen Tieren beim 3-Fachen der klinischen Exposition und bei weiblichen Tieren beim 1-Fachen der klinischen Exposition keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apremilast hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Apremilast wurde bei gesunden Probanden in einer maximalen Tagesgesamtdosis von 100 mg (eingenommen als 50 mg zweimal täglich) über 4,5 Tage untersucht, ohne dass sich ein Hinweis auf dosislimitierende Toxizitäten ergeben hat. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Wirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Apremilast entnommen worden:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Amgen 2020b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen wurden dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von Apremilast, dem Assessment Report Abschnitt 2.8 sowie der Zusammenfassung des Risikomanagement-Plan (RMP) entnommen (Amgen 2020b; EMA 2020a, 2020b).

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Hypersensitivität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Auflistung als unerwünschtes Ereignis • Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Suizidalität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Suizidalität wird in Abschnitt 4.8 der Fachinformation diskutiert • Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation (oder ähnliches Wording) 	Keine
Depression	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Depression wird in Abschnitt 4.8 der Fachinformation diskutiert • Hinweis für Patienten in der Gebrauchsinformation (oder ähnliches Wording) 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Vaskulitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für Vaskulitis während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Maligne Erkrankungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Nervöse Unruhe und Angstzustände	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für nervöse Unruhe und Angstzustände während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Lebendimpfungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung in Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Schwere Infektionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für schwere Infektionen während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
MACE (Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse)) und Tachyarrhythmie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet, da kein spezifisches Risiko für schwere kardiale Ereignisse und Tachyarrhythmie während der Therapie mit Apremilast erkannt wurde. Dieses Sicherheitsbedenken kann durch aktive Überwachung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz adäquat adressiert werden.	Keine
Pränataler embryo-fetaler Abort und verzögerte fetale Entwicklung (verringerte Ossifikation und fetales Gewicht) in schwangeren Frauen, die Apremilast-exponiert sind	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Kontraindiziert in der Schwangerschaft; Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft und Abschnitt 5.3 präklinische Informationen zu embryofetaler Entwicklung • Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft (einschließlich nicht anzuwenden in der Schwangerschaft) 	Keine
Wichtige fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation heben hervor, dass keine klinischen Erfahrungen bezüglich einer länger als 52 Wochen dauernden Anwendung vorliegen 	Keine
MACE: Schwere kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events)		

Plan zur Pharmakovigilanz

Es gibt keine Studien, die eine Bedingung für die Zulassung darstellen. Der Status der Studien im Pharmakovigilanzplan ist der Tabelle 3-23 bzw. Tabelle 3-24 zu entnehmen.

Tabelle 3-23: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Studien / Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie/Aktivität, Titel und Kategorie¹	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)
Erkrankungs-Register in der EU für Psoriasis-Arthritis und Psoriasis Kategorie 3	Sammlung von Langzeitdaten unter realen Bedingungen	Hypersensitivität Suizidalität Depression Vaskulitis Maligne Erkrankungen Nervöse Unruhe und Angstzustände Schwere Infektionen MACE (schwere kardiale Ereignisse) und Tachyarrhythmie Langzeitsicherheit	geplant	Das finale Protokoll für das PsoBest-Register wird bis zum 30. Juni 2015 zur Verfügung gestellt werden und das Register wird am 01. Juli 2015 beginnen. Das finale Protokoll für das „British Society for Rheumatology Biologics Register“ (BSRBR)-Register wird bis zum 16. Oktober 2018 zur Verfügung gestellt werden und das Register wird im Q4 2018 beginnen
Clinical Practice Research Datalink (CPRD; UK) Datenanalyse für PsA und Psoriasis Kategorie 3	Sammlung von Langzeitdaten unter realen Bedingungen	Hypersensitivität Suizidalität Depression Vaskulitis Maligne Erkrankungen Nervöse Unruhe und Angstzustände Schwere Infektionen MACE (schwere kardiale Ereignisse) und Tachyarrhythmie Langzeitsicherheit	geplant	Auswertung der CPRD-Daten nach 1, 3 und 5 Jahren, beginnend mit dem Zeitpunkt der ersten kommerziellen Verfügbarkeit im Vereinigten Königreich (UK). Ein Protokoll wird bis zum 30. Juni 2015 zur Begutachtung vorgelegt werden. Eine erste Auswertung wird ein Jahr nach der ersten kommerziellen Verfügbarkeit in UK durchgeführt werden
<p>1: Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (von zentraler Bedeutung für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Verpflichtende Pharmakovigilanz-Aktivitäten (spezifische Auflagen) Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>BSRBR: British Society for Rheumatology Biologics Registers; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; EU: Europäische Union; MACE: Schwere kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events); PsA: Psoriasis-Arthritis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom)</p>				

Tabelle 3-24: Übersicht über abgeschlossene Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie/Aktivität, Titel und Kategorie ¹	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Zeitpunkt für die Einreichung vorläufiger oder finaler Berichte (geplant oder tatsächlich)
Renale Pharmakokinetikstudie (CC-10004-CP-029) Kategorie 3	Untersuchung der Pharmakokinetik in Patienten mit milder bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion	Sicherheit in Patienten mit milder und moderater Einschränkung der Nierenfunktion	abgeschlossen	Finaler klinischer Studienbericht (CSR) Juli 2014
<p>1: Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (von zentraler Bedeutung für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Verpflichtende Pharmakovigilanz-Aktivitäten (spezifische Auflagen) Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)</p>				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Fach- und Produktinformation von Apremilast (Otezla®) entnommen (Amgen 2020a, 2020b). Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurden der Assessment Report sowie die Zusammenfassung des RMP verwendet (EMA 2020a, 2020b).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020a. *Fachinformation Otezla® Filmtabletten*:
Stand: April 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 29.04.2020.
2. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020b. *Otezla: EPAR: Product Information Anhänge I-III: EMEA/H/C/003746 - N/0030*. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 29.04.2020.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020a. *CHMP Extension of indication variation assessment report: Invented name: Otezla*. Verfügbar unter:
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/otezla-h-c-003746-ii-0029-epar-assessment-report-variation.pdf>, abgerufen am: 05.05.2020.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020b. *Summary of the risk management plan (RMP) for Otezla (Apremilast)*. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/otezla-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, abgerufen am: 29.04.2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Aus der Fachinformation Apremilast (Stand April 2020)			
1	Klinische Überwachung	Wenn Patienten eine schwere Form von Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln, kann ein Absetzen der Behandlung mit Apremilast erforderlich sein. (Seite 1, Abschnitt 4.4, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen)	nein
2	Klinische Überwachung	Risiken und Nutzen der Aufnahme oder des Fortsetzens der Behandlung mit Apremilast sollten sorgfältig abgewogen werden, wenn Patienten über frühere oder bestehende psychiatrische Symptome berichten oder eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die wahrscheinlich psychiatrische Ereignisse verursachen, beabsichtigt wird. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Suizidgedanken zu informieren. (Seite 1, Abschnitt 4.4, Psychiatrische Erkrankungen)	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Klinische Überwachung	Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis von Otezla® auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. (Seite 1, Abschnitt 4.4, Stark eingeschränkte Nierenfunktion)	nein
3	Klinische Überwachung	Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei ungeklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4, Untergewichtige Patienten)	nein
4	Klinische Überwachung	Bevor mit der Behandlung begonnen werden kann, ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern. (Seite 2, Abschnitt 4.6, Frauen im gebärfähigen Alter)	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand von April 2020 (Amgen 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM-Katalog der KBV mit Stand vom 1. Quartal 2020 verwendet (KBV 2020).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020. *Fachinformation Otezla® Filmtabletten: Stand: April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 29.04.2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2020*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_1._Quartal_2020.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.