

IQWiG-Berichte – Nr. 302

Apremilast – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-09
Version: 1.0
Stand: 13.05.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Apremilast – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.02.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-19

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Hintergrund

Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2015 übermittelt.

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

Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Apremilast ist für 2 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul dargestellt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Plaque-Psoriasis	I
Psoriasis-Arthritis	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Bewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.

Apremilast

Bewertungsmodul I

Plaque-Psoriasis

Medizinisch-fachliche Beratung:

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Andreas Gerber-Grote
- Gloria Hanke
- Thomas Kaiser
- Cornelia Rüdig
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Apremilast, Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Apremilast, Psoriasis, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	I.vi
Abkürzungsverzeichnis.....	I.vii
I 1 Hintergrund.....	I.1
I 2 Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.2 Fragestellung	I.4
I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.4
I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.5
I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.5
I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	I.6
I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.7
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	I.7
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	I.7
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	I.7
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	I.8
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	I.8
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	I.8
I 2.7.2.3.2 Studienpool	I.9
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	I.10
I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	I.10
I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	I.10
I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	I.10
I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	I.10
I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	I.10
I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	I.11

I 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	I.11
I 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	I.11
I 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	I.11
I 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	I.11
I 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	I.11
I 3	Kosten der Therapie	I.12
I 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)	I.12
I 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	I.12
I 3.1.2	Therapeutischer Bedarf	I.12
I 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.12
Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten		I.14
I 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	I.14
I 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	I.14
I 3.2.1	Behandlungsdauer	I.14
I 3.2.2	Verbrauch	I.14
I 3.2.3	Kosten.....	I.15
I 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	I.15
I 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	I.15
I 3.2.6	Versorgungsanteile	I.16
I 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	I.16
I 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	I.17
I 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	I.17
I 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	I.17
I 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)	I.17
I 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	I.18
I 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	I.18
I 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.18
I 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	I.19
I 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	I.20

I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	I.24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis.....	I.3
Tabelle 2: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis.....	I.5
Tabelle 3: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis.....	I.18
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.19
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	I.20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Apremilast ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Plaque-Psoriasis.

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

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

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zu Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen.

Ergebnisse

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Apremilast bei Patienten mit Plaque-Psoriasis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Ein Zusatznutzen von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) ist damit für Patienten mit Plaque-Psoriasis nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast bei Patienten mit Plaque-Psoriasis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apremilast im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis.

Tabelle 1: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Apremilast bei Plaque-Psoriasis ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zu Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen.

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) durch den G-BA. Er beschränkt seine Aussagen zum Zusatznutzen dabei nicht auf eine der alternativen Vergleichstherapien.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apremilast (bis zum 05.02.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Apremilast (letzte Suche am 13.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Apremilast (letzte Suche am 13.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Apremilast (letzte Suche am 31.03.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU ausschließlich placebokontrollierte Studien [1-8] sowie eine 3-armige Studie [9], in der Apremilast mit Placebo und Etanercept verglichen wurde. Studien mit Patienten mit Plaque-Psoriasis, in denen Apremilast direkt einem der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt wird, liegen nicht vor. Die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast auf Basis direkt vergleichender Studien ist deshalb nicht möglich.

Wenn keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung stehen, besteht die Option, den Zusatznutzen auf Basis indirekter Vergleiche zu untersuchen. Der pU beschreibt im Dossier, dass er sich dagegen entschieden hat, den Zusatznutzen von Apremilast mithilfe indirekter Vergleiche zu prüfen. Er recherchiert dementsprechend auch nicht nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich gegebenenfalls für einen indirekten Vergleich mit Apremilast eignen. Es bleibt damit offen, ob ein indirekter Vergleich möglich gewesen wäre.

Der pU legt auch keine weiteren Unterlagen (nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Untersuchungen) zur Prüfung des Zusatznutzens von Apremilast vor.

Zusammenfassend legt der pU damit im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, den Zusatznutzen von Apremilast bei Plaque-Psoriasis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Apremilast bei Patienten mit Plaque-Psoriasis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Ein Zusatznutzen von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) ist damit für Patienten mit Plaque-Psoriasis nicht belegt.

I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast bei Patienten mit Plaque-Psoriasis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Apremilast bei Plaque-Psoriasis ableitet. Der pU beschreibt, dass er den Zusatznutzen auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien für nicht belegbar hält, weil direkt vergleichende Studien fehlen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, weil der pU im Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, mit denen sich ein Zusatznutzen für Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersuchen lässt.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt dieser Festlegung. Er wählt keine der Alternativen aus, sondern macht Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der gesamten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der gesamten vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiensuche befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU definiert als Ziel des Dossiers, den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen zu bestimmen. Als Vergleichstherapie für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung benennt der pU die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab), beschreibt aber anschließend, dass er für die Studiensuche keine Einschränkung der Vergleichstherapie vornimmt, um alle relevanten Studien mit Apremilast für die Nutzenbewertung zu identifizieren.

Das Vorgehen des pU bei der Formulierung der Fragestellung und der Studiensuche bleibt in Teilen unklar. Bei der Nutzenbewertung soll geprüft werden, ob für Apremilast ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe in welchem Ausmaß belegt ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wurde. Der Nachweis eines Zusatznutzens kann sowohl aus direkt vergleichenden Studien als auch aus indirekten Vergleichen von Studien, die für einen solchen Vergleich geeignet sind, erbracht werden. Das Vorgehen des pU, bei der Studiensuche keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie vorzunehmen, so alle Studien mit Apremilast im relevanten Anwendungsgebiet zu identifizieren und damit sowohl die Verfügbarkeit von Studien für einen direkten als auch für einen indirekten Vergleich zu ermitteln, ist daher zunächst nachvollziehbar. Unklar bleibt aber,

warum der pU nach dieser Erweiterung der Studienselektion für die identifizierten Studien nicht prüft, ob ein indirekter Vergleich von Apremilast mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist (siehe Abschnitt I 2.7.2.3.2).

Da der pU keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorlegt, werden die weiteren Kriterien für den Studieneinschluss nicht kommentiert.

I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden nicht kommentiert, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt I 2.3).

I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise auf eine Unvollständigkeit der Studienliste.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Der pU hat sich dagegen entschieden, den Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mithilfe von indirekten Vergleichen (oder weiteren Unterlagen) zu untersuchen. Es bleibt deshalb unklar, warum er Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie selektiert.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Die Informationsbeschaffung des pU identifiziert ausschließlich placebokontrollierte Studien sowie eine 3-armige Studie, die Apremilast mit Placebo und Etanercept vergleicht. Der pU stellt fest, dass in diesem Studienpool kein direkter Vergleich von Apremilast mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und dass der Nachweis eines Zusatznutzens durch einen direkten Vergleich somit nicht möglich ist. Diese Feststellung ist nachvollziehbar.

Der pU führt keinen indirekten Vergleich durch. Er beschreibt, dass indirekte Vergleiche in ihrer praktischen Anwendung limitiert seien und nennt als Begründung die methodischen Anforderungen wie die Ähnlichkeit der Studien oder die Konsistenz der Ergebnisse.

Es ist richtig, dass an einen adjustierten indirekten Vergleich methodische Anforderungen gestellt werden müssen, um ein aussagekräftiges Ergebnis sicherzustellen. Es bleibt aber unklar, ob diese Anforderungen im vorliegenden Fall nicht hätten erfüllt werden können. Der pU recherchiert keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und prüft nicht, ob die Studien zu Apremilast bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Da der pU offensichtlich auf einen indirekten Vergleich verzichten möchte, bleibt unklar, warum er seine Studienselektion auf alle Studien mit Apremilast erweitert hat (siehe Abschnitt I 2.7.2.1).

Als weiteren Grund für einen Verzicht auf einen indirekten Vergleich gibt der pU an, dass die Methodik des indirekten Vergleichs noch nicht hinreichend entwickelt sei und zitiert für diese Aussage das Methodenpapier des IQWiG. Dazu ist anzumerken, dass das Methodenpapier explizit darauf hinweist, dass es bei der Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

erforderlich sein kann, indirekte Vergleiche einzubeziehen und daraus Aussagen für die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung einer geringeren Ergebnissicherheit abzuleiten [10].

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Die vom pU vorgelegten placebokontrollierten Studien eignen sich nicht zur direkten Untersuchung eines Zusatznutzens. Auch der pU leitet aus den placebokontrollierten Studien keine Aussage zum Zusatznutzen ab. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht kommentiert.

I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass ein Zusatznutzen von Apremilast im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden kann, da keine Daten für einen direkten Vergleich vorliegen und er auf einen indirekten Vergleich verzichtet habe. Da der pU keine relevanten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast vorlegt, erfolgt keine Kommentierung der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast weder einen direkten Vergleich noch einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor. Er bringt auch keine weiteren Unterlagen zum Vergleich von Apremilast mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei.

Im Abschnitt 4.4.2 (Modul 4A) des Dossiers beschreibt der pU vielmehr die Ergebnisse eines Vergleichs von Apremilast mit Placebo und macht auf Basis dieser Ergebnisse Aussagen zum Nutzen des Wirkstoffs.

In einem Abschnitt zum Zusatznutzen unterstreicht der pU noch einmal den Nutzen von Apremilast bei Plaque-Psoriasis, beschreibt aber ebenso erneut, dass keine Daten zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast eingesetzt.

I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

I 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

I 3 Kosten der Therapie

I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

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

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Apremilast „ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.“ [11].

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für Patienten, die auf eine systemische Therapie angewiesen sind, ist laut pU der Einsatz der verfügbaren Arzneimittel für die Langzeittherapie limitiert. Der therapeutische Bedarf liege in der Behandlung solcher Patienten.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beauftragte die Gesundheitsforen Leipzig GmbH mit einer Analyse von GKV-Routinedaten [12]. Analysiert wurden Daten von 7 gesetzlichen Krankenkassen, die für das Jahr 2012 rund 2,9 Mio. Versicherte umfassen. Ergänzend führt der pU eine Literaturrecherche durch. Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in 5 Schritten:

1) Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung

Aus der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich für die Psoriasis (ICD-10-Codes L40.-) eine Prävalenz von 2,08 % [12]. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert der pU die PsoCare-Studie, welche ebenfalls Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse präsentiert. Diese gibt für das Jahr 2009 eine Prävalenz von 2,36 % [13] an, die der pU als Obergrenze für die Berechnung einer Spanne heranzieht. Hochgerechnet weist der pU 1 674 894 bis 1 900 360 Patienten mit Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2012 aus.

2) Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung $\geq$ 18 Jahre

Auf Grundlage der in der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse [12] und der PsoCare-Studie [13] ermittelten Prävalenz für über 18-Jährige gibt der pU an, dass 1 646 224 bis 1 870 974 der Patienten mit Psoriasis erwachsen sind.

3) Anzahl der Patienten mit Plaque-Psoriasis $\geq$ 18 Jahre

Anhand der im Rahmen der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenzrate berechnet der pU für das Jahr 2012 als Untergrenze 1 491 047 erwachsene Patienten, die in Deutschland an einer Plaque-Psoriasis leiden. Dazu gehören alle erwachsene Patienten mit Psoriasis (ICD-10-Codes L40.-) außer denen mit Psoriasis-Arthritis (ICD-10-Code L40.5). Folglich enthält die vom pU ausgewiesene Population auch Patienten mit weiteren Formen der Psoriasis. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass es sich dabei um Mischformen bzw. atypische Erscheinungsformen handele, die klinisch zumeist mit einer Plaque-Psoriasis einhergingen. Des Weiteren nimmt er an, dass die Therapie der Patienten mit Plaque-Psoriasis teilweise als nicht näher bezeichnete Psoriasis (ICD-10-Code L40.9) abgerechnet wird. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert der pU eine webbasierte Gesundheitsstudie aus dem Jahr 2007 [14]. In dieser wurden 15 000 Erwachsene befragt, von denen 2,5 % angaben, an einer ärztlich bestätigten Diagnose der Plaque-Psoriasis zu leiden. Hochgerechnet ergeben sich als Obergrenze 1 686 705 erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2012.

4) Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis $\geq$ 18 Jahre

Von den in Schritt 3 ermittelten Patienten weist der pU auf Grundlage der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse 10,57 % aus, die einen mittelschweren bis schweren chronischen Verlauf der Plaque-Psoriasis haben [12]. Diese zieht der pU als Untergrenze für die Berechnung einer Spanne heran. Dieser Anteil entspricht den Patienten, die im Jahr 2012 mindestens ein systemisches Arzneimittel verordnet bekamen, das gemäß Leitlinie eine Therapieoption zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis darstellt [15]. Die Analyse zum Schweregrad der Erkrankung wurde ausschließlich auf Grundlage des für die Plaque-Psoriasis spezifischen ICD-10-Codes L40.0 vorgenommen. Der webbasierten Gesundheitsstudie aus dem Jahr 2007 entnimmt der pU einen Anteil von 28 % [14], die der pU als Obergrenze für die Berechnung einer Spanne heranzieht. Dieser Wert ergibt sich aus der Selbstauskunft der Patienten.

5) Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Als Nächstes ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die auf eine systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. Ausgehend von der in Schritt 4 berechneten Patientenzahl, identifiziert er jene, die innerhalb der systemischen Therapie das Arzneimittel wechselten oder bereits mit einem Biologikum therapiert wurden. Die beauftragte GKV-Routinedatenanalyse gibt dazu einen Anteil von 23,51 % an [12]. Unter Berücksichtigung der Entwicklung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland und unter der Annahme einer konstanten Prävalenz der Plaque-Psoriasis sowie einem GKV-Anteil von 86,56 % weist der pU für das Jahr 2015 32 408 bis 97 113 gesetzlich versicherte Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar und plausibel vor, die einzelnen Schritte beschreibt er transparent. Neben den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse nutzt der pU Angaben aus der Literatur. Dabei wird Unsicherheit ausführlich diskutiert und mit Angabe einer Spanne berücksichtigt.

Zu 4) Wie der pU bereits diskutiert, ist der Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit Unsicherheit behaftet. Die Spanne von 10,57 % bis 28 % zeigt eine Diskrepanz zwischen Abrechnungsdaten der GKV und Angaben von befragten Patienten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren konstant bleibt.

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.5 zu entnehmen.

I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Apremilast, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab sind kontinuierlich zu verabreichen. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [11,16-18].

I 3.2.2 Verbrauch

Die Fachinformationen sehen eine anfängliche Auftitrierung bzw. Anfangsdosierung vor. Der pU macht ausschließlich Angaben zum Verbrauch im ersten Jahr, die den Fachinformationen entsprechen [11,16-18]. Bei den Neuberechnungen wird die Induktionsdosis nicht berücksichtigt, dies führt bei Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab zu einem geringeren Verbrauch.

Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg) [18]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten von 85 kg. Dies ist nicht nachvollziehbar. Der Mikrozensus von 2013 gibt ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg an [19].

I 3.2.3 Kosten

Apremilast ist mit Stand vom 15.02.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Apremilast geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2015 wieder.

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Behandlung mit Apremilast sollte von einem Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden [11]. Der pU nimmt an, dass die Behandlung anschließend durch den Hausarzt erfolgt. Er setzt Kosten für die einmalige Behandlung durch den Facharzt und für die quartalsweise Folgebehandlung durch den Hausarzt an. Da die Fachinformation jedoch lediglich die Einleitung, nicht aber die Überwachung der Behandlung mit Apremilast vorsieht, ist die hausärztliche Versichertenpauschale dem Arzneimittel nicht direkt zuzuordnen.

Des Weiteren fallen bei der Anwendung von Apremilast zusätzlich Kosten zum Ausschluss einer Schwangerschaft an [11]. Dies wird vom pU vernachlässigt.

Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt die Einleitung der Behandlung ebenfalls durch den Facharzt. Folglich liegt für die Initiierung der Therapie kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung vor, deren Kosten der pU jedoch berücksichtigt. Abweichend zu Apremilast sehen die Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien eine fachärztliche Überwachung der Behandlung vor [16-18]. Der pU setzt diese Kosten für die Inanspruchnahme der fachärztlichen Folgebehandlung für 3 Quartale an. Dies ist nachvollziehbar.

Die weiteren vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11,16-18].

Für Infliximab fällt ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung an [18]. Die Kosten der Hilfstaxe werden in der vorliegenden Dossierbewertung gesondert dargestellt.

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Apremilast mit 16 896,23 €. Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab mit 23 410,08 €. Bei Neuberechnungen ergeben sich dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 21 586,53 €. Die Abweichung resultiert im Wesentlichen aus geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da für die Initiierung der Therapie kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung vorliegt. Des Weiteren wird die Induktionsdosis nicht berücksichtigt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab mit 35 493,89 €. Bei Neuberechnungen ergeben sich dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 23 277,95 € (zuzüglich 526,50 € nach Hilfstaxe). Die Abweichung resultiert im Wesentlichen aus einem geringeren Verbrauch und geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da für die Initiierung der Therapie kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung vorliegt. Des Weiteren wird die Induktionsdosis nicht berücksichtigt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Ustekinumab mit 23 811,01 €. Das Institut berechnet dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 20 639,20 €. Die Abweichung ergibt sich aufgrund geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da für die Initiierung der Therapie kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung vorliegt. Des Weiteren wird die Induktionsdosis nicht berücksichtigt.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass einige Patienten sowohl an Plaque-Psoriasis als auch an Psoriasis-Arthritis erkranken. Somit reduzieren sich die Gesamtausgaben für Apremilast.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Der pU bezieht sich mit seinen Angaben auf Kosten, die im ersten Behandlungsjahr anfallen. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Apremilast sind in der Größenordnung plausibel. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient neu berechnet. Diese sind unter Berücksichtigung eines geringeren Verbrauchs und geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger.

I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten I 2.7, I 3.1, I 3.2, I 4.2 und I 4.3 sowie in Kapitel I 5 dieses Dokuments.

I 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Apremilast und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

I 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. In Abschnitt 3.4.1 des Dossiers sind einzelne Abschnitte im Vergleich zur Fach- und Gebrauchsinformation verkürzt oder zusammengefasst dargestellt. Insgesamt aber sind die Angaben des pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers im Abgleich mit den Inhalten der angegebenen Quellen umfassend.

I 5 Zusammenfassung der Bewertung

I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 3: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Apremilast	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	32 408 bis 97 113 ^a	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht			

I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 5: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Apremilast	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	16 896,23 ^a	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Adalimumab		23 410,08 ^a	Aufgrund des geringeren Verbrauchs und geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich abweichende Jahrestherapiekosten in Höhe von 21 586,53 €.
Infliximab		35 493,89 ^a	Aufgrund des geringeren Verbrauchs und geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich abweichende Jahrestherapiekosten in Höhe von 23 277,95 € (zuzüglich 526,50 € nach Hilfstaxe).
Ustekinumab		23 811,01 ^a	Aufgrund des geringeren Verbrauchs und geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich abweichende Jahrestherapiekosten in Höhe von 20 639,20 €.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht			

I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt I 4.3 zu entnehmen.

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

Die Behandlung mit Apremilast sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden.

Dosierung und Anwendung

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Apremilast oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

I 6 Literatur

1. Celgene. Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of CC-10004 in subjects with moderate to severe plaque type psoriasis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2013 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606450>.
2. Celgene. Efficacy and safety study of apremilast (CC-10004) in subjects with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (Core Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00773734>.
3. Celgene. Efficacy and safety study of apremilast (CC-10004) in subjects with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (Core Study): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00773734>.
4. Celgene. Study to evaluate safety and effectiveness of oral apremilast (CC-10004) in patients with moderate to severe plaque psoriasis (ESTEEM 1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2015 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01194219>.
5. Celgene. Study to evaluate safety and effectiveness of oral apremilast (CC-10004) in patients with moderate to severe plaque psoriasis (ESTEEM 1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2015 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194219>.
6. Celgene. Study to evaluate safety and effectiveness of oral apremilast (CC-10004) in patients with moderate to severe plaque psoriasis: (ESTEEM 2); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.201 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01232283>.
7. Celgene. Study to evaluate safety and effectiveness of oral apremilast (CC-10004) in patients with moderate to severe plaque psoriasis: (ESTEEM 2); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.201 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01232283>.
8. Celgene. Efficacy and safety study of two doses of apremilast (CC-10004) In Japanese subjects with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.09.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988103>.
9. Celgene. Phase 3b safety and efficacy study of apremilast to treat moderate to severe plaque-plaque psoriasis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.02.2015 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01690299>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

11. Celgene. Otezla 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 20.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie der Psoriasis, Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis: Value Dossier [unveröffentlicht]. 2014.
13. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kämpfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C et al. Drug supply for children with psoriasis in Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11: 751-755.
14. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. Aktuelle Derm 2011; 37(10): 353-359.
15. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011 [online]. 23.02.2011 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf.
16. Abbvie. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Janssen. Stelara 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. MSD. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

I Anhang A– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kunz, Detlef Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Apremilast

Bewertungsmodul II

Psoriasis-Arthritis

Medizinisch-fachliche Beratung:

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Andreas Gerber-Grote
- Gloria Hanke
- Thomas Kaiser
- Cornelia Rüdig
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Apremilast, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung

Keywords: Apremilast, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	II.vi
Abkürzungsverzeichnis.....	II.vii
II 1 Hintergrund.....	II.1
II 2 Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.2 Fragestellung	II.4
II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.4
II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	II.5
II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.5
II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	II.6
II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.7
II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)	II.7
II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)	II.7
II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	II.7
II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	II.8
II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	II.8
II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	II.8
II 2.7.2.3.2 Studienpool.....	II.9
II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	II.10
II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	II.10
II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	II.10
II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.10
II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	II.10
II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	II.10
II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	II.11

II 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.11
II 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	II.11
II 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	II.11
II 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	II.11
II 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	II.11
II 3	Kosten der Therapie	II.12
II 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)	II.12
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation....	II.12
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf.....	II.12
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	II.12
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	II.14
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3).....	II.14
II 3.2.1	Behandlungsdauer	II.14
II 3.2.2	Verbrauch	II.14
II 3.2.3	Kosten.....	II.14
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten	II.15
II 3.2.6	Versorgungsanteile	II.16
II 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	II.16
II 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.17
II 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	II.17
II 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	II.17
II 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3B, Abschnitt 3.4)	II.17
II 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	II.18
II 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	II.18
II 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	II.19
II 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	II.20

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	II.20
II 6 Literatur	II.22
II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ...	II.24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis	II.3
Tabelle 2: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis	II.6
Tabelle 3: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis	II.18
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.19
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	II.20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DMARDs	krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drugs)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF-alpha-Hemmer	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Hemmer

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Apremilast ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Psoriasis-Arthritis.

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

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

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apremilast gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) im Vergleich zu einem Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ergebnisse

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Apremilast bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Ein Zusatznutzen von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] ggf. in Kombination mit Methotrexat) ist damit für Patienten mit Psoriasis-Arthritis nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] ggf. in Kombination mit Methotrexat) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apremilast im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis.

Tabelle 1: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Apremilast bei Psoriasis-Arthritis ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) im Vergleich zu einem TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiven Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Er beschränkt seine Aussagen zum Zusatznutzen dabei nicht auf eine der alternativen Vergleichstherapien.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apremilast (bis zum 05.02.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Apremilast (letzte Suche am 13.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Apremilast (letzte Suche am 13.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Apremilast (letzte Suche am 31.03.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU ausschließlich placebokontrollierte Studien [1-11]. Studien mit Patienten mit Psoriasis-Arthritis, in denen Apremilast direkt einem der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt wird, liegen nicht vor. Die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast auf Basis direkt vergleichender Studien ist deshalb nicht möglich.

Wenn keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung stehen, besteht die Option, den Zusatznutzen auf Basis indirekter Vergleiche zu untersuchen. Der pU beschreibt im Dossier, dass er sich dagegen entschieden hat, den Zusatznutzen von Apremilast mithilfe indirekter Vergleiche zu prüfen. Er recherchiert dementsprechend auch nicht nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich gegebenenfalls für einen indirekten Vergleich mit Apremilast eignen. Es bleibt damit offen, ob ein indirekter Vergleich möglich gewesen wäre.

Der pU legt auch keine weiteren Unterlagen (nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Untersuchungen) zur Prüfung des Zusatznutzens von Apremilast vor.

Zusammenfassend legt der pU damit im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, den Zusatznutzen von Apremilast bei Psoriasis-Arthritis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, Apremilast bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Ein Zusatznutzen von Apremilast (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ein TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] ggf. in Kombination mit Methotrexat) ist damit für Patienten mit Psoriasis-Arthritis nicht belegt.

II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ein TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] ggf. in Kombination mit Methotrexat) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen von Apremilast bei Psoriasis-Arthritis ableitet. Der pU beschreibt, dass er den Zusatznutzen auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien für nicht belegbar hält, weil direkt vergleichende Studien fehlen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, weil der pU im Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, mit denen sich ein Zusatznutzen für Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersuchen lässt.

II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Das Anwendungsgebiet von Apremilast (allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA einen TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt dieser Festlegung. Er wählt keine der Alternativen aus, sondern macht Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der gesamten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der gesamten vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)

II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU definiert als Ziel des Dossiers, den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen zu bestimmen. Als Vergleichstherapie für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung benennt der pU die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ein TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] ggf. in Kombination mit Methotrexat), beschreibt aber anschließend, dass er für die Studiensuche keine Einschränkung der Vergleichstherapie vornimmt, um alle relevanten Studien mit Apremilast für die Nutzenbewertung zu identifizieren.

Das Vorgehen des pU bei der Formulierung der Fragestellung und der Studiaauswahl bleibt in Teilen unklar. Bei der Nutzenbewertung soll geprüft werden, ob für Apremilast ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe in welchem Ausmaß belegt ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wurde. Der Nachweis eines Zusatznutzens kann sowohl aus direkt vergleichenden Studien als auch aus indirekten Vergleichen von Studien, die für einen solchen Vergleich geeignet sind, erbracht werden. Das Vorgehen des pU, bei der Studiaauswahl keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie vorzunehmen, so alle Studien mit Apremilast im relevanten Anwendungsgebiet zu identifizieren

und damit sowohl die Verfügbarkeit von Studien für einen direkten als auch für einen indirekten Vergleich zu ermitteln, ist daher zunächst nachvollziehbar. Unklar bleibt aber, warum der pU nach dieser Erweiterung der Studienselektion für die identifizierten Studien nicht prüft, ob ein indirekter Vergleich von Apremilast mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist (siehe Abschnitt II 2.7.2.3.2).

Da der pU keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorlegt, werden die weiteren Kriterien für den Studieneinschluss nicht kommentiert.

II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden nicht kommentiert, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt II 2.3).

II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise auf eine Unvollständigkeit der Studienliste.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Der pU hat sich dagegen entschieden, den Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mithilfe von indirekten Vergleichen (oder weiteren Unterlagen) zu untersuchen. Es bleibt deshalb unklar, warum er Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie selektiert.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

II 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Die Informationsbeschaffung des pU identifiziert ausschließlich placebokontrollierte Studien. Der pU stellt fest, dass in diesem Studienpool kein direkter Vergleich von Apremilast mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und dass der Nachweis eines Zusatznutzens durch einen direkten Vergleich somit nicht möglich ist. Diese Feststellung ist nachvollziehbar.

Der pU führt keinen indirekten Vergleich durch. Er beschreibt, dass indirekte Vergleiche in ihrer praktischen Anwendung limitiert seien und nennt als Begründung die methodischen Anforderungen wie die Ähnlichkeit der Studien oder die Konsistenz der Ergebnisse.

Es ist richtig, dass an einen adjustierten indirekten Vergleich methodische Anforderungen gestellt werden müssen, um ein aussagekräftiges Ergebnis sicherzustellen. Es bleibt aber unklar, ob diese Anforderungen im vorliegenden Fall nicht hätten erfüllt werden können. Der pU recherchiert keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und prüft nicht, ob die Studien zu Apremilast bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Da der pU offensichtlich auf einen indirekten Vergleich verzichten möchte, bleibt unklar, warum er seine Studienselektion auf alle Studien mit Apremilast erweitert hat (siehe Abschnitt II 2.7.2.1).

Als weiteren Grund für einen Verzicht auf einen indirekten Vergleich gibt der pU an, dass die Methodik des indirekten Vergleichs noch nicht hinreichend entwickelt sei und zitiert für diese Aussage das Methodenpapier des IQWiG. Dazu ist anzumerken, dass das Methodenpapier explizit darauf hinweist, dass es bei der Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

erforderlich sein kann, indirekte Vergleiche einzubeziehen und daraus Aussagen für die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung einer geringeren Ergebnissicherheit abzuleiten [12].

II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Die vom pU vorgelegten placebokontrollierten Studien eignen sich nicht zur direkten Untersuchung eines Zusatznutzens. Auch der pU leitet aus den placebokontrollierten Studien keine Aussage zum Zusatznutzen ab. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht kommentiert.

II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass ein Zusatznutzen von Apremilast im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden kann, da keine Daten für einen direkten Vergleich vorliegen und er auf einen indirekten Vergleich verzichtet habe. Da der pU keine relevanten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast vorlegt, erfolgt keine Kommentierung der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast weder einen direkten Vergleich noch einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor. Er bringt auch keine weiteren Unterlagen zum Vergleich von Apremilast mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei.

Im Abschnitt 4.4.2 (Modul 4B) des Dossiers beschreibt der pU vielmehr die Ergebnisse eines Vergleichs von Apremilast mit Placebo und macht auf Basis dieser Ergebnisse Aussagen zum Nutzen des Wirkstoffs.

In einem Abschnitt zum Zusatznutzen unterstreicht der pU noch einmal den Nutzen von Apremilast bei Psoriasis-Arthritis, beschreibt aber ebenso erneut, dass keine Daten zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast eingesetzt.

II 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apremilast herangezogen.

II 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

II 3 Kosten der Therapie

II 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)

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

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Psoriasis-Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Apremilast ist allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (disease-modifying anti-rheumatic drugs [DMARDs]) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [13].

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für Patienten, die auf eine systemische Therapie angewiesen sind, ist laut Angabe des pU der Einsatz der verfügbaren Arzneimittel für die Langzeittherapie limitiert. Der therapeutische Bedarf liege in der Behandlung solcher Patienten.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beauftragte die Gesundheitsforen Leipzig GmbH mit einer Analyse von GKV-Routinedaten [14]. Analysiert wurden Daten von 7 gesetzlichen Krankenkassen, die für das Jahr 2012 rund 2,9 Mio. Versicherte umfassen. Ergänzend führt der pU eine Literaturrecherche durch. Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in 5 Schritten:

1) Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung

Aus der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich für die Psoriasis (ICD-10-Codes L40.-) eine Prävalenz von 2,08 % [14]. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert der pU die PsoCare-Studie, welche ebenfalls Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse präsentiert. Diese gibt für das Jahr 2009 eine Prävalenz von 2,36 % an [15], die der pU als Obergrenze für die Berechnung einer Spanne heranzieht. Hochgerechnet weist der pU 1 674 894 bis 1 900 360 Patienten mit Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2012 aus.

2) Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung $\geq$ 18 Jahre

Auf Grundlage der in der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse [14] und in der PsoCare-Studie [15] ermittelten Prävalenz für über 18-Jährige gibt der pU an, dass 1 646 224 bis 1 870 974 der Patienten mit Psoriasis erwachsen sind.

3) Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis ≥ 18 Jahre

Anhand der im Rahmen der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse [14] ermittelten Prävalenzrate berechnet der pU als Untergrenze 151 123 erwachsene Patienten, die im Jahr 2012 in Deutschland an einer Psoriasis-Arthritis leiden. Ermittelt werden diese Patienten anhand des ICD-10-Code L40.5. Der pU weist darauf hin, dass dieser Wert aufgrund einer Unterdiagnose der Psoriasis-Arthritis wahrscheinlich eine Unterschätzung darstellt. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert der pU die PsoHealth-2-Studie [16], welche Ergebnisse einer Fragebogenerhebung in dermatologischen Praxen und Klinikambulanzen aus dem Jahr 2007 präsentiert. Anhand des ermittelten Anteilswerts berechnet er als Obergrenze 355 485 entsprechende Patienten. Der pU erläutert, dass dieser obere Wert tendenziell eine Überschätzung darstellt, da in spezialisierten Einrichtungen insbesondere schwere Krankheitsverläufe therapiert werden.

4) Anzahl der Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis ≥ 18 Jahre, die mit DMARDs behandelt wurden

Von den in Schritt 3 ermittelten Patienten weist der pU auf Grundlage der beauftragten GKV-Routinedatenanalyse 41,84 % aus, die im Jahr 2012 mit DMARDs behandelt werden [14].

5) Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Als Nächstes ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Ausgehend von der in Schritt 4 berechneten Patientenzahl identifiziert er jene, die innerhalb der DMARD-Therapie das Arzneimittel wechselten oder bereits mit einem Biologikum therapiert wurden. Die beauftragte GKV-Routinedatenanalyse gibt dazu einen Anteil von 33,36 % an [14]. Unter Berücksichtigung der Entwicklung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland und unter der Annahme einer konstanten Prävalenz der Psoriasis-Arthritis sowie einem GKV-Anteil von 86,56 % weist der pU für das Jahr 2015 18 449 bis 43 398 gesetzlich versicherte Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar und plausibel vor, die einzelnen Schritte beschreibt er transparent. Neben den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse nutzt der pU Angaben aus der Literatur. Dabei wird Unsicherheit ausführlich diskutiert und mit Angabe einer Spanne berücksichtigt.

Wie der pU bereits in Schritt 3 diskutiert, kann der untere Wert der Spanne aufgrund einer möglichen Unterdiagnose der Psoriasis-Arthritis eine Unterschätzung darstellen. Der obere Wert hingegen kann tendenziell eine Überschätzung darstellen, da anzunehmen ist, dass in spezialisierten Einrichtungen insbesondere schwere Krankheitsverläufe therapiert werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren konstant bleibt.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Apremilast (+ Methotrexat), Etanercept, Adalimumab, Infliximab (+ Methotrexat) und Golimumab (+ Methotrexat) sind kontinuierlich zu verabreichen. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [13,17-21].

II 3.2.2 Verbrauch

Für Apremilast, Adalimumab und Infliximab sehen die Fachinformationen eine anfängliche Auftitrierung bzw. Anfangsdosierung vor. Der pU macht ausschließlich Angaben zum Verbrauch im ersten Jahr, die den Fachinformationen entsprechen [13,17,19]. Bei den Neuberechnungen wird die Induktionsdosis nicht berücksichtigt, dies führt bei Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab zu einem geringeren Verbrauch. Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Arzneimittel Etanercept und Golimumab entsprechen ebenfalls den Fachinformationen [20,21].

Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg) [19]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten von 85 kg. Dies ist nicht nachvollziehbar. Der Mikrozensus von 2013 gibt ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg an [22].

Für Methotrexat nimmt der pU einen durchschnittlichen Verbrauch von 25 mg pro Woche an. Dies ist nicht nachvollziehbar, die Fachinformation sieht eine patientenindividuelle Dosierung mit einer maximalen Wochendosis von 30 mg vor [18]. Für die Neuberechnung der Jahrestherapiekosten wird eine Spanne von 7,5 mg bis 30 mg zugrunde gelegt.

II 3.2.3 Kosten

Apremilast ist mit Stand vom 15.02.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Apremilast geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2015 wieder.

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Behandlung mit Apremilast sollte von einem Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden [13]. Der pU nimmt an, dass die Behandlung anschließend durch den Hausarzt erfolgt. Er setzt Kosten für die einmalige Behandlung durch den Facharzt und für die quartalsweise Folgebehandlung durch den Hausarzt an. Da die Fachinformation jedoch lediglich die Einleitung, nicht aber die Überwachung der Behandlung mit Apremilast vorsieht, ist die hausärztliche Versichertenpauschale dem Arzneimittel nicht direkt zuzuordnen.

Des Weiteren fallen bei der Anwendung von Apremilast zusätzlich geringfügige Kosten zum Ausschluss einer Schwangerschaft an [13]. Dies wird vom pU vernachlässigt.

Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt die Einleitung der Behandlung ebenfalls durch den Facharzt. Folglich liegt für die Initiierung der Therapie kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung vor, deren Kosten der pU jedoch berücksichtigt. Abweichend zu Apremilast sehen die Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien eine fachärztliche Überwachung der Behandlung vor [17-21]. Der pU setzt diese Kosten für die Inanspruchnahme der fachärztlichen Folgebehandlung für 3 Quartale an. Dies ist nachvollziehbar.

Die weiteren vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [17,18,20,21].

Für Infliximab fällt ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung an [19]. Die Kosten der Hilfstaxe werden gesondert dargestellt.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Apremilast als Monotherapie mit 16 945,02 € und für Apremilast in Kombination mit Methotrexat mit 17 737,45 €. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Etanercept als Monotherapie mit 21 631,60 €. Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab als Monotherapie mit 21 631,60 €. Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

Für Infliximab weist der pU ausschließlich Jahrestherapiekosten pro Patient für die Kombinationstherapie mit Methotrexat aus. Diese beziffert er mit 36 207,32 €. Bei Neuberechnungen ergeben sich dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von

23 759,17 € bis 23 888,74 € (zuzüglich 526,50 € nach Hilfstaxe). Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund des Verbrauchs, welcher bei einem Körpergewicht von 76,3 kg geringer ist. Außerdem aufgrund geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da für die Initiierung der Therapie kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung vorliegt. Des Weiteren wird die Induktionsdosis nicht berücksichtigt. Die Kosten für Infliximab als Monotherapie lassen sich mit 23 277,95 € (zuzüglich 526,50 € nach Hilfstaxe) beziffern.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Golimumab als Monotherapie mit 20 444,09 € und für Golimumab in Kombination mit Methotrexat mit 20 962,36 €. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass einige Patienten sowohl an Plaque-Psoriasis als auch an Psoriasis-Arthritis erkranken. Somit reduzieren sich die Gesamtausgaben für Apremilast.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Der pU bezieht sich mit seinen Angaben auf Kosten, die im ersten Behandlungsjahr anfallen. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Apremilast, Etanercept, Adalimumab und Golimumab sind in der Größenordnung plausibel. Für Infliximab wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient neu berechnet. Diese sind unter Berücksichtigung eines geringeren Verbrauchs und geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger.

II 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten II 2.7, II 3.1, II 3.2, II 4.2 und II 4.3 sowie in Kapitel II 5 dieses Dokuments.

II 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Apremilast und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

II 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3B, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. In Abschnitt 3.4.1 des Dossiers sind einzelne Abschnitte im Vergleich zur Fach- und Gebrauchsinformation verkürzt oder zusammengefasst dargestellt. Insgesamt aber sind die Angaben des pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers im Abgleich mit den Inhalten der angegebenen Quellen umfassend.

II 5 Zusammenfassung der Bewertung

II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung (allein oder in Kombination mit krankheits-modifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 3: Apremilast – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung (allein oder in Kombination mit krankheits-modifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln [DMARDs]) der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Apremilast	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	18 449 bis 43 398 ^a	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 5: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Apremilast	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	16 945,02 ^a	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Apremilast + Methotrexat		17 737,45 ^a	
Etanercept		21 631,60 ^a	
Adalimumab		21 631,60 ^a	
Infliximab		k. A.	Aufgrund des geringeren Verbrauchs und geringerer Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich abweichende Jahrestherapiekosten in Höhe von 23 277,95 € bis 23 888,74 € (zuzüglich 526,50 € nach Hilfstaxe).
Infliximab + Methotrexat	36 207,32 ^a		
Golimumab		20 444,09 ^a	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Golimumab + Methotrexat		20 962,36 ^a	
a: Angaben des pU DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt II 4.3 zu entnehmen.

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

Die Behandlung mit Apremilast sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden.

Dosierung und Anwendung

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Apremilast oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

II 6 Literatur

1. Celgene. Phase II study with CC-10004 in psoriatic arthritis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.11.2013 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00456092>.
2. Celgene. Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE-1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01172938>.
3. Celgene. Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE-1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01172938>.
4. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Ann Rheum Dis 2014; 73(6): 1020-1026.
5. Celgene. PALACE 2: efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01212757>.
6. Celgene. PALACE 2: efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212757>.
7. Celgene. PALACE 3: efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01212770>.
8. Celgene. PALACE 3: efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212770>.
9. Celgene. Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PsA) (PALACE4): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01307423>.
10. Celgene. Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PsA) (PALACE4): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01307423>.
11. Celgene. Safety and efficacy study of apremilast to treat psoriatic arthritis [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925768>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

13. Celgene. Otezla 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 20.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie der Psoriasis, Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis: Value Dossier [unveröffentlicht]. 2014.
15. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kämpfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C et al. Drug supply for children with psoriasis in Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11: 751-755.
16. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(6): 683-691.
17. Abbvie. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Hexal. MTX Hexal Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_154_ws_methotrexat_med_mtx-hexal.php.
19. MSD. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. MSD. Simponi 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Pfizer. Enbrel 25 mg: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

II Anhang A– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kunz, Detlef Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein
Clausen, Jürgen Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	ja/nein	nein/nein	nein/nein	ja	nein
Faubel, Ursula Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	nein/nein	nein/nein	nein/nein	ja	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?