

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Konzentrations-Zeit-Kurve
AWG	Anwendungsgebiet
BS	Behçet-Syndrom
BSA	Body Surface Area
bzw.	Beziehungsweise
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DMARD	Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification Code
inkl.	Inklusive
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSOR	Plaque-Psoriasis
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
ScPGA	Scalp Physician's Global Assessment
sPGA-G	Static Physician Global Assessment of Genitalia
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UVA	Ultraviolett A
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Apremilast
Handelsname:	Otezla®
ATC-Code:	L04AA32
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	33869
Pharmazentralnummer (PZN)	10991865 10991871 10991888
ICD-10-GM-Code	L40.0, Zusatzschlüssel: L40.70
Alpha-ID	I126143 Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris I109655 Plaque-Psoriasis I28542 Psoriasis anularis I28540 Psoriasis capitis I28543 Psoriasis circinata I28544 Psoriasis geographica I28545 Psoriasis gyrata I28546 Psoriasis nummularis I28547 Psoriasis serpiginea I28539 Psoriasis vulgaris I28541 Psoriasis vulgaris exsudativa
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification Code; PZN: Pharmazentralnummer.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	21.10.2024	D
a: Angabe „A“ bis „Z“. kg: Kilogramm.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).	15.01.2015
Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis (PSOR) bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	15.01.2015
Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.	08.04.2020
BS: Behçet-Syndrom; DMARD: Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); PSOR: Plaque-Psoriasis; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht; PsA: Psoriasis-Arthritis; UVA: Ultraviolett A.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Pädiatrische Plaque-Psoriasis	Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 11. April 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie mit Apremilast infrage kommt, die Therapieoptionen Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt.

Amgen stimmt der vom G-BA bestimmten ZVT zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassungsstudie SPROUT, eine multizentrische Phase III Studie, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen, da sie nicht die definierten Einschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche erfüllt. Mittels Literatur- und Studienregisterrecherche konnten zusätzlich keine weiteren relevanten Studien für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zum Vergleich von Apremilast gegenüber der vom G-BA benannten ZVT, identifiziert werden.

Die SPROUT Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg wurden nach erfolgter Titrationsphase mit 20 mg Apremilast oral behandelt, Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg mit 30 mg Apremilast oral. Hierbei zeigte Apremilast nach 16 Wochen signifikante Vorteile gegenüber Placebo: Patientinnen und Patienten unter Apremilast erlebten eine dreimal so große Reduktion der Krankheitsschwere gemessen mittels Static Physician Global Assessment, (sPGA) gegenüber den Patientinnen und Patienten unter Placebo (33,1 % vs. 11,5 %, p-Wert < 0,0001). Zudem erreichten fast dreimal so viele Apremilast-Patientinnen und Patienten gemäß Psoriasis Area Severity Index (PASI)-75 im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine deutliche Minderung der Hautläsionen und ihrer Schwere (45,4 % vs. 16,1 %, p-Wert < 0,0001). Auch die Reduktion der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) war unter Apremilast signifikant größer als unter Placebo (56,6 % vs. 21,8 %, p-Wert < 0,0001). Bei der Bewertung der Kopfhautpsoriasis (Scalp Physician's Global Assessment, ScPGA) und der Symptome im Genitalbereich (Static Physician Global Assessment of Genitalia, sPGA-G) zeigten sich deutliche Verbesserungen unter Apremilast im Vergleich zu Placebo, was auf eine effektive Linderung der Beschwerden hinweist (ScPGA: 36,4 % vs. 18,8 %, p-Wert = 0,0091; sPGA-G: 39,2 % vs. 25,0 %).

Das Sicherheitsprofil von Apremilast in der SPROUT-Studie war konsistent mit den bisherigen Studien bei Erwachsenen. In der Gruppe der mit Apremilast behandelten Patientinnen und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten traten bei 72,5 % (Apremilast 20 mg) bzw. 61,4 % (Apremilast 30 mg) unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber 41,3 % in der Placebo-Gruppe auf. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 2,5 % der Patientinnen und Patienten, die mit 20 mg Apremilast behandelt wurden, beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten, die 30 mg Apremilast erhielten, traten keine SUE auf. In der Placebo Gruppe lag der Anteil an SUE bei 1,2 %. Behandlungsbezogene UE traten bei 45 % der Patientinnen und Patienten, die mit 20 mg Apremilast behandelt wurden und bei 41 % der Patientinnen und Patienten, die mit 30 mg Apremilast behandelt wurden, auf. In der Placebo Gruppe hatten 15 % der Patientinnen und Patienten behandlungsbezogene UE. Die gute Verträglichkeit von Apremilast wurde für Kinder und Jugendliche im Anwendungsgebiet (AWG) durch diese Studie bestätigt. Es zeigten sich keine weiteren Sicherheitssignale.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Pädiatrische Plaque-Psoriasis	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegt im Vergleich zur vom G-BA benannten ZVT keine relevante Studie vor.

Apremilast bietet für diese vulnerable Patientenpopulation durch die orale Anwendung und das beherrschbare Nebenwirkungsprofil einen versorgungsrelevanten Nutzen. Negative Folgen einer subkutanen Applikation können durch die orale Anwendung vermieden werden, was zu einer Steigerung der Therapieadhärenz führen kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wird kein Zusatznutzen beansprucht. Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

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

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

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

Gemäß Fachinformation ist Apremilast im vorliegenden AWG indiziert zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Die Psoriasis ist eine nicht infektiöse, chronisch verlaufende, lebenslange, systemische Autoimmunerkrankung, die sich bezüglich Morphologie, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei 2 % bis 3 %, wobei die Erkrankung bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten bereits im Kindesalter auftritt. Zudem zeigt sich, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigt. Etwa 28 % aller Psoriasis-Patientinnen und -Patienten leiden an einer mittelschweren bis schweren Form.

Bei einem Großteil der Kinder und Jugendlichen ist die Entwicklung der Psoriasis genetisch bedingt. Umweltfaktoren tragen sowohl zum Ausbruch als auch zur Verschlechterung der Erkrankung bei. Die Plaque-Psoriasis, die mit fast 74 % die häufigste Form der Psoriasis darstellt, ist durch erhabene und scharf begrenzte erythematöse Plaques gekennzeichnet, die häufig symmetrisch am Körper auftreten. Zu den typischen Symptomen der Plaque-Psoriasis gehören u. a. starker Juckreiz, Empfindlichkeit und Unwohlsein der Haut bis hin zu psychischen Störungen. Kinder und Jugendliche weisen aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und der damit einhergehenden zahlreichen schwerwiegenden Komorbiditäten (u. a. Psoriasis-Arthritis, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen) eine hohe Krankheitslast auf. Dies führt zu einer starken Beeinträchtigung der Entwicklung, des Alltags und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Patientinnen und Patienten im AWG bedeutet die chronische Erkrankung bereits im jungen Alter eine immense körperliche, psychische, emotionale und gesellschaftliche Belastung, unter der die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich leidet.

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis werden die in Deutschland zugelassenen biologischen Wirkstoffe Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab und Etanercept als mögliche Behandlungsoptionen von Leitlinien empfohlen. Appliziert werden sie jeweils als subkutane Injektion. Systemische Therapien verfügen über keine Zulassung im hier relevanten AWG. Zusätzlich werden konventionelle, systemische Therapien oftmals als nicht mehr ausreichend wirksam zum Erreichen der Therapieziele in der Behandlung der Plaque-Psoriasis angesehen, wodurch der Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen erhöht ist. Da die Auswahl an zugelassenen Medikamenten für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis im Vergleich zu Erwachsenen begrenzt ist, kann diese vulnerable Patientengruppe von zielgerichteteren Therapieoptionen erheblich profitieren.

Apremilast wird oral angewendet und kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Hierdurch entfallen die häufig bei einer subkutanen Anwendung eintretenden Infusions- bzw. Injektionsreaktionen. Eine orale Anwendung kann zusätzlich die Akzeptanz bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu einer subkutanen Anwendung erhöhen, wodurch die Therapieadhärenz gesteigert werden kann. Hierdurch trägt Apremilast dazu bei, dass die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden kann.

Apremilast ist ein bei der Psoriasis-Therapie von Erwachsenen bewährter Wirkstoff mit einem, immunmodulierendem Wirkmechanismus. Die bekannte Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden für Kinder und Jugendlichen im AWG durch klinische Studien bestätigt. Zudem adressiert Apremilast, als nicht-invasiver Wirkstoff, den therapeutischen Bedarf durch die orale Einnahme und stellt eine weitere wichtige Behandlungsoption dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Pädiatrische Plaque-Psoriasis	358 bis 434
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Pädiatrische Plaque-Psoriasis	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Kein Zusatznutzen	358 bis 434
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Pädiatrische Plaque-Psoriasis	7.752,08 € bis 11.317,61 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Pädiatrische Plaque-Psoriasis.	Adalimumab	Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	6.320,73 € bis 12.361,39 €
		Etanercept		2.728,66 € bis 5.275,50 €
		Secukinumab		4.852,92 € bis 18.608,12 €
		Ustekinumab		14.338,88 € bis 19.081,67 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. kg: Kilogramm.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Apremilast für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis basiert auf dem Körpergewicht. Die empfohlene Dosis von Apremilast für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 50 kg beträgt 20 mg zweimal täglich oral und 30 mg zweimal täglich oral für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg, gemäß dem in der Fachinformation dargestellten initialen Titrationsschema.

Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich. Die empfohlene Dosis von Apremilast ist zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden (morgens und abends) einzunehmen, unabhängig von den Mahlzeiten.

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

Art der Anwendung

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

Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml pro Minute, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel) wird eine Dosisanpassung empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 50 kg auf 20 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration in diesen Gruppen wird empfohlen, Apremilast nur entsprechend des Dosierungsschemas für morgens entsprechend der jeweiligen Körpergewichtskategorie zu titrieren und die Abenddosis auszulassen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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