

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Signaltransduktion der Adenylatcyclase.....	9
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Apremilast.....	10
Abbildung 2-3: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
BS	Behçet-Syndrom
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
DMARD	Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug)
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EU	Europäische Union (European Union)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleukin(e)
PDE	Phosphodiesterase
PDE4	Phosphodiesterase 4
PKA	Proteinkinase A
PsA	Psoriasis-Arthritis
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
Th1	Typ1-T-Helferzelle(n)
Th17	Typ17-T-Helferzelle(n)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UVA	Ultraviolett A

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke(n)	Packungsgröße
10991865	EU/1/14/981/001	Mehrere: 10 mg 20 mg 30 mg	27 Filmtabletten, davon 4 à 10 mg. 4 à 20 mg und 19 à 30 mg
10991871	EU/1/14/981/002	30 mg	56 Filmtabletten
10991888	EU/1/14/981/003	30 mg	168 Filmtabletten
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Apremilast (Handelsname Otezla[®]) ist ein niedermolekularer Hemmstoff des zellulären Enzyms Phosphodiesterase 4 (PDE4) zur oralen Anwendung. Die Erstzulassung von Apremilast erfolgte am 15.01.2015 und umfasste bisher folgende Anwendungsgebiete (AWG):

- 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 haben oder diese nicht vertragen haben.
- 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 (Amgen 2020).

Seit dem 08.04.2020 ist Apremilast zusätzlich für folgendes AWG zugelassen:

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

Dieses AWG ist Gegenstand der Bewertung des Zusatznutzen auf Basis des vorliegenden Nutzendossiers (Amgen 2020; EC 2020).

Krankheitsbild des Behçet-Syndroms

Das Behçet-Syndrom (ICD M35.2) ist eine entzündliche Krankheit, die zu chronisch-rezidivierenden systemischen und lokalen Gefäßentzündungen führt. Die Pathogenese des Behçet-Syndroms ist nicht vollständig geklärt. Es werden sowohl autoinflammatorische als auch autoimmunologische Prozesse diskutiert, die durch einen infektiösen oder umweltbedingten Auslöser bei genetisch veranlagten Personen zum Krankheitsbild führen (Bulur 2017; Sunderkötter 2018).

Die Krankheit wird durch eine Fehlreaktion zentraler Zellen des Immunsystems hervorgerufen. Auf immunologischer Ebene scheinen dafür insbesondere T-Zellen, neutrophile Granulozyten und antigenpräsentierende Zellen von hoher Bedeutung im Rahmen der Entstehung der Krankheitssymptomatik zu sein. Es wird von einer Typ1-T-Helferzellen (Th1)- und Typ17-T-Helferzellen (Th17)-vermittelten entzündlichen Erkrankung ausgegangen, die durch erhöhte Serumspiegel von entzündungsfördernden Zytokinen gekennzeichnet ist. Hierbei sind insbesondere die Spiegel der Interleukine (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23 sowie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interferon gamma (IFN- γ) erhöht (Bulur 2017; Türsen 2012; Zhou 2012).

Zentrale Bedeutung des Botenstoffes „zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)“

Eine Schlüsselrolle in der Kontrolle von Immunreaktionen nimmt der intrazelluläre sekundäre Botenstoff „zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)“ ein (Taskén 2004):

Als Übersetzer von extrazellulären Reizen in intrazelluläre Signale nimmt cAMP eine Schlüsselrolle im Zellzyklus ein. Diese Signalkaskade reguliert die Expression einer Vielzahl von Genen und in der Folge physiologische Prozesse wie auch Entzündungsreaktionen.

Auf molekularer Ebene läuft dieser Prozess wie folgt ab: Durch Bindung von Entzündungsmediatoren (u. a. Chemokine, Leukotriene, Prostaglandine) an G-Proteingekoppelte Rezeptoren wird ein membrangebundenes Enzym, die Adenylatcyclase, aktiviert. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von cAMP aus Adenosintriphosphat (ATP). Ein Anstieg der cAMP-Konzentration innerhalb der Zelle löst eine Aktivierung von Effektorproteinen wie der Proteinkinase A (PKA) aus, was letztlich die Transkription antiinflammatorischer Gene fördert und proinflammatorischer Gene hemmt (Raker 2016; Schafer 2012; Schafer 2014). Diese Änderung der zellulären Genexpression zeigt sich unter anderem in einer gesteigerten Produktion und Ausschüttung von entzündungshemmenden Botenstoffen wie IL-10. Gleichzeitig verringert sich die Konzentration von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-2, IL-12, IL-17, IL-23, TNF- α und IFN- γ . Diese Vorgänge führen schließlich zu einer Gegenregulation von Entzündungsreaktionen (Houslay 2005; Schafer 2010; Schafer 2012; Schafer 2014). Sinkt die cAMP-Konzentration hingegen, kann es wieder zur Expression proinflammatorischer Zytokine und somit zu einer Inflammation kommen (Schafer 2012; Schafer 2014).

Im Laufe der weiteren Erforschung dieses essentiellen, zellulären Prozesses konnte gezeigt werden, dass eine Verhinderung des Abbaus von cAMP bei inflammatorischen Erkrankungen aufgrund der oben geschilderten Prozesse eine Verbesserung der Symptome bewirken kann.

Regulation der zellulären cAMP-Konzentration

Die intrazelluläre Konzentration von cAMP wird durch die Aktivität zweier Enzymklassen bestimmt: Adenylatcyclasen synthetisieren cAMP aus ATP. Phosphodiesterasen (PDE) bauen cAMP durch Hydrolyse zu Adenosinmonophosphat (AMP) ab (siehe Abbildung 2-1) (Schafer 2014; Wittmann 2013). Es gibt elf verschiedene PDE-Subtypen (PDE1 – PDE11). Innerhalb der Subtypen gibt es wiederum zahlreiche Isoformen, die sich in ihrer Substratspezifität und ihrer Verteilung in bestimmten Zellen und Geweben unterscheiden (Francis 2011; Li 2018). Bei entzündlichen Erkrankungen ist allerdings die spezifisch in Immunzellen vorkommende PDE4 von zentraler Bedeutung (Schafer 2012).

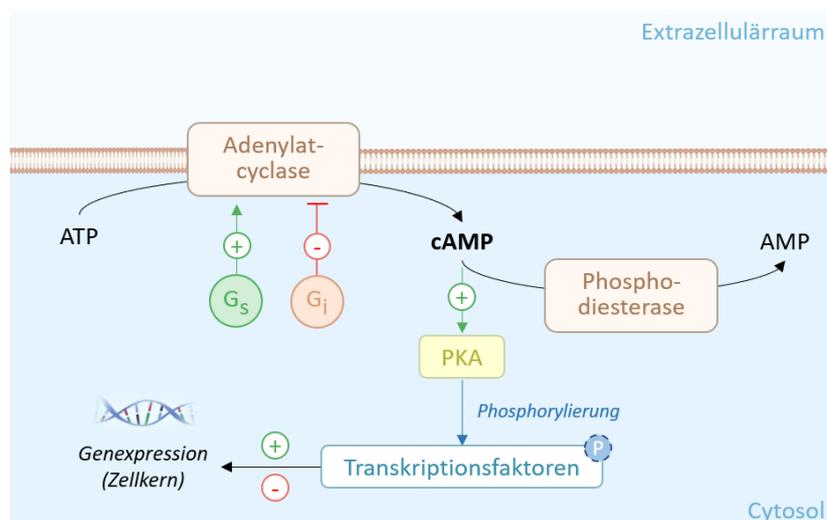


Abbildung 2-1: Signaltransduktion der Adenylatcyclase

Quelle: modifiziert nach AMBOSS 2019; Schafer 2014

Nach Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren stimulieren G_s-Proteine die Adenylatcyclase, die wiederum cAMP aus ATP synthetisiert. cAMP aktiviert daraufhin die PKA, die wiederum über eine Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren eine veränderte Genexpression im Zellkern bewirkt. Beendet wird die Signalwirkung durch eine Phosphodiesterase, die cAMP zu AMP umwandelt. Adenylatcyclasen werden durch G_i-Proteine inhibiert.

AMP: Adenosinmonophosphat; ATP: Adenosintriphosphat; cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate); PKA: Proteinkinase A

Wirkmechanismus von Apremilast

Apremilast, der membrangängige niedermolekulare Wirkstoff von Otezla[®] (siehe Abbildung 2-2), hemmt spezifisch alle zellulären Isoformen der PDE4 (Schafer 2014). Dieser PDE-Subtyp ist cAMP-spezifisch und wird in den meisten Entzündungszellen produziert (Hatemi 2017). Dabei handelt es sich um Immunzellen, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Darunter fallen z. B. T-Zellen, Monozyten, Makrophagen, neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie dendritische Zellen (Li 2018).

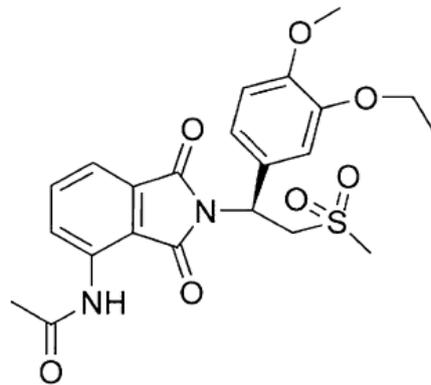


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Apremilast

Quelle: Schafer 2010

Apremilast greift durch eine kompetitive, reversible Inhibierung der PDE4 in das Entzündungsgeschehen ein, bewirkt eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels und führt damit zu den bereits beschriebenen antientzündlichen Effekten: Hemmung der Produktion entzündungsfördernder Zytokine (z. B. IL-12, IL-17, IL-23 und TNF- α) und gleichzeitig vermehrte Sekretion entzündungshemmender Botenstoffe wie IL-10 (siehe Abbildung 2-3). Dabei zeigt Apremilast einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem bei gleichzeitig geringem Einfluss auf die adaptive Immunantwort (Schafer 2014). So verringert Apremilast durch die selektive Hemmung der PDE4 die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine in plasmazytoiden dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen und T-Zellen, wohingegen die Vermehrung von T- und B-Zellen (und deren Antikörperproduktion) im Rahmen der adaptiven Immunantwort unbeeinflusst bleibt (Schafer 2010; Schafer 2014).

Durch Apremilast werden Entzündungsreaktionen reduziert, gleichzeitig bleibt jedoch die Fähigkeit des Immunsystems auf Erreger zu reagieren erhalten (Schafer 2014). Dieser Wirkmechanismus von Apremilast wird auch als verantwortlich für die Wirksamkeit bei oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind, postuliert (Hatemi 2015).

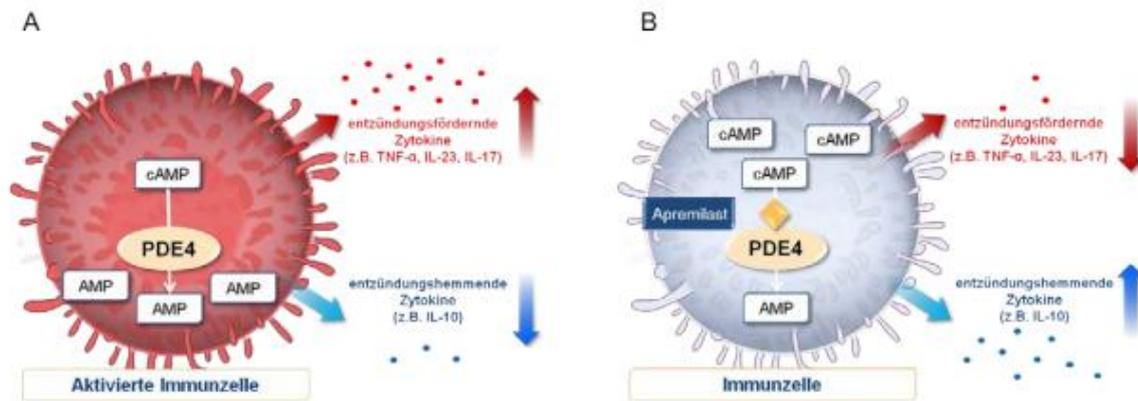


Abbildung 2-3: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast

Quelle: modifiziert nach Schafer 2012

(A) In aktivierten Immunzellen wird cAMP durch PDE4 zu AMP abgebaut. Die geringe cAMP-Konzentration führt zu einer vermehrten Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine. (B) Die Hemmung der PDE4 durch Apremilast bewirkt einen Anstieg der cAMP-Konzentration, wodurch die Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine reduziert wird und vermehrt entzündungshemmende Zytokine ausgeschüttet werden.

AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate); IL: Interleukin(e); PDE4: Phosphodiesterase 4; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha

In der Therapie des Behçet-Syndroms ist der Wirkmechanismus von Apremilast einzigartig. Keine der bisher wenigen verfügbaren Behandlungsoptionen ermöglicht eine intrazellulär immunmodulierende Intervention durch die spezifische Hemmung der PDE4. Durch die dominierende Produktion von PDE4 in Immunzellen wirkt Apremilast gezielt auf die an der Entzündungsreaktion beteiligten Zellen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Apremilast und der kompetitiven, selektiven Inhibition der PDE4 wird die Produktion entzündungsfördernder Zytokine in Immunzellen reversibel gehemmt und damit direkt eine Immunmodulation erreicht, ohne das Immunsystem komplett zu supprimieren (Schafer 2014).

Im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem wird das adaptive Immunsystem durch Apremilast nur in geringer Weise beeinflusst, wodurch dessen Funktionsfähigkeit somit weitestgehend erhalten bleibt (Schafer 2014). Die meisten Therapieprinzipien, die eine Immunsuppression bewirken, führen zu opportunistischen Infektionen. Diese unerwünschte Wirkung blieb im Rahmen klinischer Studien unter Apremilast-Behandlung aus, wodurch die selektive Wirkung von Apremilast bestätigt wird (Salzberger 2019; Schafer 2014).

Mit Apremilast steht somit ein neuer Wirkstoff zur Behandlung des Behçet-Syndroms zur Verfügung, der sich sowohl durch die Spezifität seiner Wirkung auf das Immunsystem auszeichnet als auch den Vorteil einer oralen Anwendung mit sich bringt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.	nein	08.04.2020	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BS: Behçet-Syndrom Quelle: Fachinformation Otezla® (Amgen 2020)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen AWG in Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) entnommen (Amgen 2020).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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 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
DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht; PsA: Psoriasis-Arthritis; UVA: Ultraviolett A Quelle: Fachinformation Otezla® (Amgen 2020)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zu den weiteren zugelassenen AWG in Tabelle 2-4 entstammen der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) (Amgen 2020).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel in Abschnitt 2.1 entstammen der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) sowie firmeninternen Daten des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus beruht auf den Angaben der Fachinformation sowie den in einer ergänzenden Freihandsuche identifizierten Originalartikeln. Alle verwendeten Quellen sind zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

Die Informationen zum zugelassenen AWG, auf das sich das Dossier bezieht, sowie zu den weiteren in Deutschland zugelassenen AWG, wurden der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) entnommen (Amgen 2020).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AMBOSS - Fachwissen für Mediziner (AMBOSS) 2019. *Signaltransduktion: Intrazelluläre Signaltransduktion - cAMP (Zyklisches Adenosinmonophosphat) und Proteinkinase A*. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/Signaltransduktion>, abgerufen am: 01.04.2020.
2. Amgen Europe B. V. (Amgen) 2020. *Fachinformation Otezla® Filmtabletten: Stand: April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 29.04.2020.
3. Bulur I. und Onder M. 2017. *Behçet disease: New aspects*. Clinics in dermatology 35 (5), S. 421–434.
4. European Commission (EC) 2020. *Adoption of Commission Implementing Decision amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)220(final) for “Otezla - apremilast”, a medicinal product for human use EU/1/14/981 - EMEA/H/C/003746/II/0029*. Data on file.
5. Francis S. H., Blount M. A. und Corbin J. D. 2011. *Mammalian Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecular Mechanisms and Physiological Functions*. Physiological Reviews 91 (2), S. 651–690.
6. Hatemi G., Melikoğlu M., Tunc R. et al. 2015. *Apremilast for Behçet's Syndrome - A Phase 2, Placebo-Controlled Study*. The New England Journal of Medicine 372 (16), S. 1510–1518.
7. Hatemi G. und Yazici Y. 2017. *Apremilast for the treatment of Behcet's syndrome*. Expert Opinion on Orphan Drugs 5 (8), S. 677–681.
8. Houslay M. D., Schafer P. und Zhang K. Y.J. 2005. *Keynote review: Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target*. Drug Discovery Today 10 (22), S. 1503–1519.
9. Li H., Zuo J. und Tang W. 2018. *Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases*. Frontiers in Pharmacology 9 (Article 1048), S. 1–21.
10. Raker V. K., Becker C. und Steinbrink K. 2016. *The cAMP Pathway as Therapeutic Target in Autoimmune and Inflammatory Diseases*. Frontiers in Immunology 7 (Article 123), S. 1–11.
11. Salzberger B. und Witzke O. 2019. *Opportunistische Infektionen*. Der Internist 60 (7), S. 667–668.
12. Schafer P. 2012. *Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis*. Biochemical Pharmacology 83 (12), S. 1583–1590.

13. Schafer P. H., Parton A., Capone L. et al. 2014. *Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity*. Cellular Signalling 26 (9), S. 2016–2029.
14. Schafer P. H., Parton A., Gandhi A. K. et al. 2010. *Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis*. British Journal of Pharmacology 159 (4), S. 842–855.
15. Sunderkötter C., Lamprecht P., Mahr A. et al. 2018. *Nomenklatur der kutanen Vaskulitiden - deutschsprachige Definitionen des Dermatologischen Anhanges zur Chapel Hill Consensus Conference*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 16 (12), S. 1425–1433.
16. Taskén K. und Aandahl E. M. 2004. *Localized Effects of cAMP Mediated by Distinct Routes of Protein Kinase A*. Physiological Reviews 84 (1), S. 137–167.
17. Türsen Ü. 2012. *Pathophysiology of the Behçet's Disease*. Pathology Research International 2012 (Article ID 493015), S. 1–11.
18. Wittmann M. und Helliwell P. S. 2013. *Phosphodiesterase 4 Inhibition in the Treatment of Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Other Chronic Inflammatory Diseases*. Dermatology and therapy 3 (1), S. 1–15.
19. Zhou Z. Y., Chen S. L., Shen N. et al. 2012. *Cytokines and Behcet's Disease*. Autoimmunity Reviews 11 (10), S. 699–704.