

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla[®])

Celgene GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Überblick über die in der Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassenen konventionellen systemischen Therapeutika mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation.....	9
Tabelle 2-4: Überblick über die zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassenen Biologika sowie das zu bewertende Arzneimittel mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation.....	10
Tabelle 2-5: Überblick über die zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassenen konventionellen systemischen Therapeutika (DMARD) mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation	11
Tabelle 2-6: Überblick über die zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassenen Biologika sowie das zu bewertende Arzneimittel mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation.....	12
Tabelle 2-7: Wirkmechanismen der zur Behandlung der Plaque-Psoriasis (Pso) und / oder der Psoriasis-Arthritis (PsA) zugelassenen systemisch wirkenden Arzneimittel.....	15
Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Apremilast.....	7
Abbildung 2-2: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug (krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
FDA	Food and Drug Administration
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
MTX	Methotrexat
PDE	Phosphodiesterase
PKA	Proteinkinase A
PsA	Psoriasis-Arthritis
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
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
ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code	

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	Packungsgröße
10991865	EU/1/14/981/001	10 mg+20 mg+30 mg	27 Filmtabletten
10991871	EU/1/14/981/002	30 mg	56 Filmtabletten
10991888	EU/1/14/981/003	30 mg	168 Filmtabletten

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, oral verabreichter Hemmstoff des zellulären Enzyms Phosphodiesterase 4. Apremilast ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich 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. Apremilast ist weiterhin zugelassen allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

Den beiden entzündlichen Autoimmunerkrankungen Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis liegt eine Fehlregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems zugrunde. Ein bislang unbekannter Auslöser führt zu einer chronischen Aktivierung von Immunzellen gegen körpereigene Antigene und dadurch zu den charakteristischen Haut-Effloreszenzen sowie bei Psoriasis-Arthritis auch zur Entzündung betroffener Gelenke und Sehnenansätze (Nestle et al., 2009; de Vlam et al., 2014).

Eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Immunreaktion nimmt dabei der intrazelluläre sekundäre Botenstoff zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) ein. Eine Erhöhung des cAMP-Spiegels löst eine Aktivierung von Effektorproteinen wie der Proteinkinase A (PKA) aus, was letztlich die Transkription von anti-inflammatorischen Genen fördert und die Transkription von pro-inflammatorischen Genen hemmt (Zambon et al., 2005; Schafer et al., 2010). Diese Änderung der zellulären Genexpression zeigt sich unter anderem in einer vermehrten Produktion und Sekretion von entzündungshemmenden Botenstoffen wie Interleukin (IL)-10. Gleichzeitig verringert sich die Konzentration von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-2, IL-12, IL-17; IL-23, Interferon gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α). Bei Plaque-Psoriasis- und Psoriasis-Arthritis-Patienten ist die cAMP Konzentration in den an den Entzündungsreaktionen beteiligten aktivierten Immunzellen verringert, was die beständige Sekretion entzündungsfördernder Zytokine zur Folge hat, während die Produktion entzündungshemmender Botenstoffe

abnimmt (siehe Abbildung 2-2). Wird eine Erhöhung der cAMP-Konzentration in diesen an der Entzündung beteiligten Zellen bewirkt, so kommt es zu einer Ausschüttung entzündungshemmender Zytokine und damit zu einer Reduktion der Entzündungsreaktionen im Körper der Patienten (Houslay et al., 2005; Schafer et al., 2010; Schafer, 2012; Schafer et al., 2014).

Die intrazelluläre Konzentration von cAMP wird durch die Aktivität zweier Enzymklassen bestimmt: Adenylylcyclasen synthetisieren cAMP aus Adenosintriophosphat (ATP), und Phosphodiesterasen (PDE) bauen cAMP durch Hydrolyse zu Adenosinmonophosphat (AMP) ab (Wittmann und Helliwell, 2013). Es gibt verschiedene Subtypen und mehrere Isoformen der PDE, die teils gewebespezifisch, teils in vielen verschiedenen Zelltypen exprimiert werden (Francis et al., 2011).

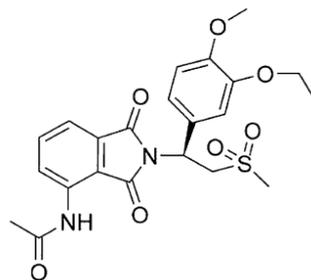


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Apremilast (Schafer et al., 2010)

Apremilast, der membrangängige niedermolekulare Wirkstoff von Otezla[®] (siehe Abbildung 2-1), hemmt spezifisch alle zellulären Isoformen der PDE 4 (Schafer et al., 2014). Dieser PDE-Subtyp ist hauptsächlich in den an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Zelltypen (Immunzellen, vaskuläre Endothelzellen, Keratinozyten, synoviale Zellen) aktiv (Francis et al., 2011; Schafer, 2012; Schafer et al., 2014). Apremilast greift durch eine kompetitive, reversible Inhibierung von PDE 4 in das Entzündungsgeschehen ein, bewirkt eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels und führt damit zu den bereits beschriebenen anti-entzündlichen 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 2-2). Dabei zeigt Apremilast einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem bei gleichzeitig geringem Einfluss auf die adaptive Immunantwort (Schafer et al., 2014). So verringert Apremilast durch die selektive Hemmung der PDE 4 die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine in plasmazytoiden Dendritischen Zellen, Natürlichen Killerzellen und T-Zellen, wohingegen die antigeninduzierte klonale Vermehrung von T- und B-Zellen (und deren Antikörperproduktion) im Rahmen der adaptiven Immunantwort unbeeinflusst bleibt (Schafer et al., 2010; Schafer et al., 2014). Durch Apremilast werden Entzündungsreaktionen reduziert, wobei gleichzeitig die Fähigkeit des Immunsystems erhalten bleibt, auf Erreger zu reagieren (Schafer et al., 2014).

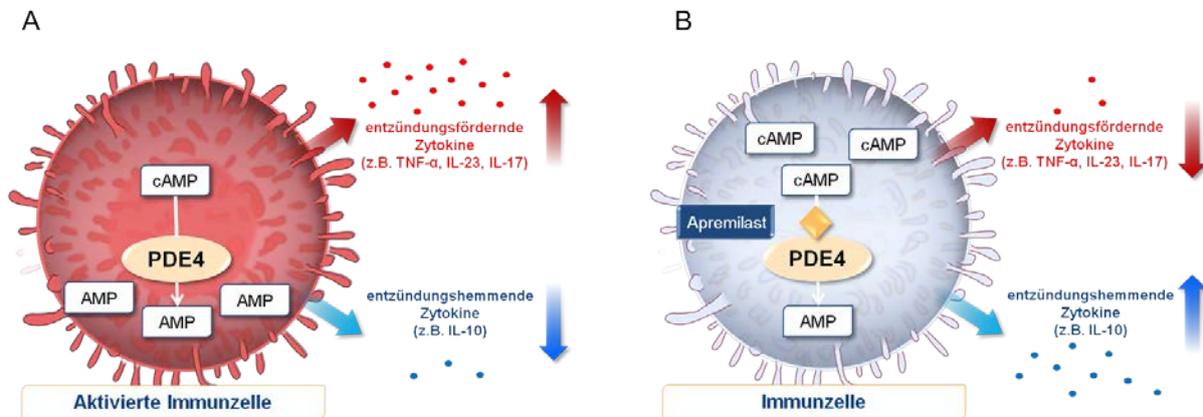


Abbildung 2-2: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast (modifiziert nach (Schafer, 2012)).

(A) In aktivierten Immunzellen wird cAMP durch PDE 4 zu AMP abgebaut. Die geringe cAMP-Konzentration führt zu einer vermehrten Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine. (B) Die Hemmung der PDE 4 durch Apremilast bewirkt einen Anstieg der cAMP-Konzentration, wodurch die Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine reduziert wird und vermehrt entzündungshemmende Zytokine ausgeschüttet werden.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Therapie der beiden Indikationen Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, für die Apremilast (Otezla[®]) zugelassen ist, ist der Wirkmechanismus von Apremilast einzigartig, da keine der bisher verfügbaren Therapieoptionen eine intrazellulär immunmodulierende Intervention durch die spezifische Hemmung der PDE 4 ermöglicht.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die zur Behandlung der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis eingesetzten Wirkstoffe gegeben. Daran schließt sich eine vergleichende Beschreibung der Wirkmechanismen von Apremilast und den anderen eingesetzten Wirkstoffen an. Hier wird nach Indikation und nach Substanzklassen differenziert, wobei einige Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen in beiden Anwendungsgebieten eingesetzt werden.

Plaque-Psoriasis

Für die systemische Therapie der Plaque-Psoriasis sind in Deutschland die konventionellen systemischen Arzneimittel Acitretin, Ciclosporin A, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) sowie die Biologika Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®])

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und Ustekinumab (Stelara[®]) zugelassen. Einen Überblick über die jeweiligen Anwendungsgebiete dieser konventionellen systemischen Therapeutika und Biologika sowie des zu bewertenden Arzneimittels geben Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4.

Apremilast (Otezla[®]) wird angewendet 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 (Celgene Europe Limited, 2015).

In diesem Anwendungsgebiet von Apremilast stehen die Biologika Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Ustekinumab (Stelara[®]) für die Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zur Verfügung, wie in Tabelle 2-4 zusammenfassend dargestellt (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; Pfizer Pharma GmbH, 2014).

Tabelle 2-3: Überblick über die in der Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassenen konventionellen systemischen Therapeutika mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkstoffgruppe	Anwendungsgebiet (relevanter Text aus der Fachinformation, Abschnitt 4.1)
Konventionelle systemische Therapeutika		
Acitretin ¹ (Acicutan [®])	Antipsoriatika; Retinoide zur Behandlung der Psoriasis	Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis, Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen. (Dermapharm AG, 2012)
Ciclosporin ¹ (Ciclosporin Pro [®])	Immunsuppressiva; Calcineurin-Inhibitoren	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (TEVA GmbH, 2014)
Fumarsäureester (Fumaderm [®])	systemische Antipsoriatika	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich. (Biogen Idec GmbH, 2013)
Methotrexat ¹ (metex [®])	Folsäureanalogon; Gruppe der Antimetabolite	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica. (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014)
¹ als Generikum verfügbar; ein Hersteller exemplarisch dargestellt		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Überblick über die zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassenen Biologika sowie das zu bewertende Arzneimittel mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkstoffgruppe	Anwendungsgebiet (relevanter Text aus der Fachinformation, Abschnitt 4.1)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apremilast (Otezla®)	Immunmodulator; PDE4-Inhibitor	Apremilast (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. (Celgene Europe Limited, 2015)
Biologika		
Adalimumab (Humira®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. (Abbvie GmbH & Co KG, 2014)
Etanercept (Enbrel®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1). (Pfizer Pharma GmbH, 2014)
Infliximab (Remicade®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1). (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a)
Ustekinumab (Stelara®)	Immunsuppressiva; IL-12/23-Inhibitor	STELARA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (siehe Abschnitt 5.1). (Janssen-Cilag GmbH, 2014)
IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PDE 4: Phosphodiesterase 4; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A; TNF- α : Tumornekrosefaktor α		

Psoriasis-Arthritis

Für die systemische Therapie der Psoriasis-Arthritis mit DMARD haben die konventionellen systemischen Arzneimittel (antirheumatische Basistherapeutika) MTX, Leflunomid und Natriumaurothiomalat sowie die Biologika Adalimumab (Humira[®]), Certolizumab pegol (Cimzia[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Golimumab (Simponi[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Ustekinumab (Stelara[®]) eine Zulassung.

Einen Überblick über die jeweiligen Anwendungsgebiete dieser konventionellen antirheumatischen Basistherapeutika (krankheitsmodifizierende Antirheumatika, DMARD), der Biologika und des zu bewertenden Arzneimittels geben Tabelle 2-5 und Tabelle 2-6.

Apremilast (Otezla[®]) wird allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

In diesem Anwendungsgebiet von Apremilast werden die Biologika Adalimumab (Humira[®]), Certolizumab pegol (Cimzia[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Golimumab (Simponi[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Ustekinumab (Stelara[®]) als systemische Therapien eingesetzt, wie in Tabelle 2-6 zusammenfassend dargestellt (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014; UCB Pharma GmbH, 2014).

Tabelle 2-5: Überblick über die zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassenen konventionellen systemischen Therapeutika (DMARD) mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkstoffgruppe	Anwendungsgebiet (relevanter Text aus der Fachinformation, Abschnitt 4.1)
Konventionelle systemische Therapeutika (antirheumatische Basistherapeutika)		
Leflunomid ¹ (Arava [®])	Selektiv wirkendes Immunsuppressivum	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit (...) aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica). (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014)
Methotrexat ¹ (metex [®])	Folsäureanalogon aus der Gruppe der Antimetabolite	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris (...) und der Psoriasis arthropathica. (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014)
Natriumaurothiomalat (Tauredon [®])	Langsam und lang wirkendes Anti- rheumatikum (Basis- Antirheumatikum)	Arthritis psoriatica. (Takeda GmbH, 2012)
¹ als Generikum verfügbar; ein Hersteller exemplarisch dargestellt DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug (krankheitsmodifizierende Antirheumatika)		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Überblick über die zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassenen Biologika sowie das zu bewertende Arzneimittel mit den jeweiligen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkstoffgruppe	Anwendungsgebiet (Text aus der Fachinformation, Abschnitt 4.1)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apremilast (Otezla®)	Immunmodulator; PDE 4 Inhibitor	Apremilast (Otezla®) allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Celgene Europe Limited, 2015)
Biologika		
Adalimumab (Humira®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Abbvie GmbH & Co KG, 2014)
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDS ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. Für Details zum therapeutischen Effekt, siehe Abschnitt 5.1. (UCB Pharma GmbH, 2014)
Etanercept (Enbrel®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. (Pfizer Pharma GmbH, 2014)
Golimumab (Simponi®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkstoffgruppe	Anwendungsgebiet (Text aus der Fachinformation, Abschnitt 4.1)
Infliximab (Remicade®)	Immunsuppressiva; TNF- α -Inhibitor	Remicade ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade sollte verabreicht werden in Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtyp der Krankheit belegt wurde (siehe Abschnitt 5.1). (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a)
Ustekinumab (Stelara®)	Immunsuppressiva; IL-12/23-Inhibitor	STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1). (Janssen-Cilag GmbH, 2014)
DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug (krankheitsmodifizierende Antirheumatika); IL: Interleukin; PDE 4: Phosphodiesterase 4; MTX: Methotrexat; TNF- α : Tumornekrosefaktor α		

Wirkmechanismen der zur systemischen Behandlung der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis verwendeten (konventionellen und biologischen) Therapeutika

Die konventionellen systemischen Arzneimittel, die in der Versorgung von Plaque-Psoriasis- und Psoriasis-Arthritis-Patienten üblicherweise eingesetzt werden, weisen unterschiedliche Wirkmechanismen auf: eine allgemein immunsuppressive Wirkung bei Ciclosporin (TEVA GmbH, 2014), eine anti-proliferative und damit ebenfalls immunsuppressive Wirkung bei MTX, Fumarsäureestern und Leflunomid (Biogen Idec GmbH, 2013; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014), sowie bislang noch nicht vollständig aufgeklärte Wirkmechanismen bei Acitretin und Natriumaurothiomalat (Dermapharm AG, 2012; Takeda GmbH, 2012). Therapien mit biologischen Antikörpern oder Fusionsproteinen in der Behandlung der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis wirken über die direkte Inhibierung von TNF- α oder dessen Rezeptor bzw. über die Inhibierung der Zytokine IL-12/23 durch Bindung an deren gemeinsame Untereinheit p40. Die Wirkmechanismen sind entsprechend den Fachinformationen ausführlich in Tabelle 2-7 dargestellt und im Folgenden zusammengefasst.

Konventionelle systemische Therapeutika mit immunsuppressiver oder anti-proliferativer Wirkung: Ciclosporin, Fumarsäureester, Leflunomid und Methotrexat

Methotrexat (Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis) und Leflunomid (Psoriasis-Arthritis) wirken über sekundäre Effekte immunsuppressiv. Sie hemmen durch Störung der

Nukleinsäuresynthese (mittels kompetitiver Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase durch das Folsäure-Analogon Methotrexat bzw. Inhibierung der Dihydroorotat-Dehydrogenase durch Leflunomid) die Zellteilung und hindern damit Zellen mit erhöhter Proliferationsrate, wie z. B. aktivierte Immunzellen und Epithelzellen in psoriatischen Läsionen, an der Proliferation (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014).

Ciclosporin (ein Calcineurin-Inhibitor; Plaque-Psoriasis) gehört ebenfalls zu den Immunsuppressiva und wurde ursprünglich für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Organtransplantationen entwickelt (Starzl et al., 1985). Es wirkt den verfügbaren Erkenntnissen zufolge spezifisch und reversibel auf die Lymphozyten und hemmt die T-Zell-abhängige Antikörperbildung sowie die Produktion und Freisetzung von Lymphokinen wie IL-2 (TEVA GmbH, 2014).

Fumarsäureester (Plaque-Psoriasis) haben eine anti-proliferative Wirkung. Sie hemmen die Proliferation von Keratinozyten, möglicherweise bedingt durch einen vorübergehenden Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Dadurch verringert sich die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen, was von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose begleitet wird. Unter Fumarsäureestertherapie erfolgt eine gesteigerte Sekretion der anti-inflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 (Biogen Idec GmbH, 2013).

Konventionelle systemische Therapeutika mit unklarem Wirkmechanismus: Acitretin und Natriumaurothiomalat

Acitretin (Plaque-Psoriasis) führt durch einen bisher noch nicht aufgeklärten Mechanismus zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle (Dermapharm AG, 2012).

Goldsalze (Natriumaurothiomalat; Psoriasis-Arthritis) verbessern durch einen ebenfalls nicht völlig geklärten Mechanismus arthritische Symptome. Sie scheinen die Antigenpräsentation durch Makrophagen herabzusetzen, die TNF- α -Freisetzung zu hemmen sowie die Immunglobulinsynthese zu beeinflussen (Takeda GmbH, 2012).

TNF- α -Inhibitoren bzw. IL-Antagonisten (Biologika): Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab bzw. Ustekinumab

In den beiden Anwendungsgebieten von Apremilast sind die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab (Humira[®]), Etanercept (Enbrel[®]), und Infliximab (Remicade[®]) sowie der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara[®]) zugelassen; im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis sind zusätzlich die TNF- α -Inhibitoren Certolizumab pegol (Cimzia[®]) und Golimumab (Simponi[®]) zugelassen. All diese Biologika wirken durch die Neutralisation von TNF- α -Molekülen bzw. von IL-12/23-Molekülen immunsuppressiv (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014; UCB Pharma GmbH, 2014). Es handelt sich hierbei um rekombinant hergestellte monoklonale Antikörper bzw. bei Etanercept um ein Fusionsprotein aus dem natürlichen TNF- α -Rezeptor mit dem konstanten Teil eines Antikörpers, welche

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

extrazellulär an TNF- α bzw. IL-12/23 binden und diese neutralisieren. Die Wirkung der Biologika ist auf den interzellulären Raum beschränkt, da sie durch ihr durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 145 kDa, im Gegensatz zu niedermolekularen Wirkstoffen wie Apremilast, nicht zellmembrängängig sind.

Tabelle 2-7: Wirkmechanismen der zur Behandlung der Plaque-Psoriasis (Pso) und / oder der Psoriasis-Arthritis (PsA) zugelassenen systemisch wirkenden Arzneimittel

Wirkstoff (Handelsname, ATC-Code)	eingesetzt bei		Wirkmechanismus (relevante Informationen aus Abschnitt 5.1 und ggf. Abschnitt 2 der jeweiligen Fachinformation)
	Pso	PsA	
Konventionelle systemische Therapeutika			
Acitretin ¹ (Acicutan [®] , D05BB02)	ja	nein	Retinol (Vitamin A) ist unverzichtbar für das normale Wachstum und die Differenzierung von Epithelzellen, wenngleich diese Wirkweise bis jetzt noch nicht nachgewiesen wurde. Sowohl Retinol als auch Retinsäure können hyperkeratotische Veränderungen der Haut bzw. Metaplasien günstig beeinflussen. Allerdings sind diese Effekte nur mit Dosen erreichbar, die mit einer ausgeprägten lokalen bzw. systemischen Toxizität einhergehen. Acitretin, der Wirkstoff von Acicutan, ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure und der Hauptmetabolit von Etretinat, das über eine Reihe von Jahren erfolgreich zur Behandlung von Psoriasis und anderen Verhornungsstörungen eingesetzt wurde. In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Acitretin bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle führt, und zwar in Dosen, deren Nebenwirkungen im Allgemeinen gut beherrschbar sind. Die Wirkung von Acicutan ist rein symptomatisch: Ihr Mechanismus ist bisher weitgehend ungeklärt. Im Falle von Verhornungsstörungen liegen Erfahrungen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren vor. (Dermapharm AG, 2012)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname, ATC-Code)	eingesetzt bei		Wirkmechanismus (relevante Informationen aus Abschnitt 5.1 und ggf. Abschnitt 2 der jeweiligen Fachinformation)
	Pso	PsA	
Ciclosporin ¹ (Ciclosporin Pro [®] , L04AD01)	ja	nein	<p>Ciclosporin (auch unter der Bezeichnung Cyclosporin A bekannt) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, das im Tierversuch die Lebensdauer allogener Transplantate von Haut, Herz, Niere, Pankreas, Knochenmark, Dünndarm oder Lunge verlängert. Untersuchungen lassen vermuten, dass Ciclosporin die Entwicklung zellvermittelter Reaktionen hemmt, einschließlich Allotransplantat-Immunität, verzögerter kutaner Hypersensibilität, experimenteller allergischer Enzephalomyelitis, Freund-Adjuvans-Arthritis, Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und auch T-Zellenabhängiger Antikörperbildung. Auf zellulärer Ebene hemmt es die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 (T-Zellen-Wachstumsfaktor, TCGF). Ciclosporin blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen.</p> <p>Alle vorliegenden Daten lassen vermuten, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf Lymphozyten wirkt. Im Gegensatz zu Zytostatika unterdrückt es die Hämatopoese nicht und hat keinen Einfluss auf die Funktion von Phagozyten.</p> <p>Beim Menschen wurde Ciclosporin bei Organ- und Knochenmarkstransplantationen erfolgreich zur Vermeidung und Behandlung von Abstoßungsreaktionen und GvHD eingesetzt. Ciclosporin wurde sowohl bei Hepatitis-C-Virus(HCV)-positiven als auch bei HCV-negativen Lebertransplantatpatienten erfolgreich angewendet. Die nützlichen Wirkungen von Ciclosporin zeigten sich auch bei einer Reihe von anderen Erkrankungen, von denen man weiß oder annimmt, dass es sich um Autoimmunerkrankungen handelt. (TEVA GmbH, 2014)</p>
Fumarsäureester (Fumaderm [®] / Fumaderm initial [®] , D05BX51)	ja	nein	<p>Präklinische Studien liegen in Ermangelung geeigneter Tiermodelle nicht vor. Die Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Fumarsäureester bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris basieren derzeit auf folgenden wissenschaftlichen Ergebnissen: Fumarsäureester beeinflussen die Regulationsstelle der Succinatdehydrogenase im Zitronensäurezyklus. Dimethylfumarat, Monomethylfumarat (Metabolit von Dimethylfumarat) sowie Monoethylfumarat hemmen die Proliferation von Keratinozyten, möglicherweise bedingt durch einen vorübergehenden Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentrationen. Unter Therapie mit FUMADERM initial/FUMADERM wird die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen verringert, was begleitet wird von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose. Monomethylfumarat beeinflusst das Zytokinsekretionsmuster von T-Helferzellen. Es erfolgt eine gesteigerte Sekretion der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10. (Biogen Idec GmbH, 2013)</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname, ATC-Code)	eingesetzt bei		Wirkmechanismus (relevante Informationen aus Abschnitt 5.1 und ggf. Abschnitt 2 der jeweiligen Fachinformation)
	Pso	PsA	
Leflunomid ¹ (Arava [®] , L04AA13)	nein	ja	<i>Humanpharmakologie</i> Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) mit antiproliferativen Eigenschaften. <i>Tierpharmakologie</i> Leflunomid ist in Tiermodellen bei Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen sowie Transplantation wirksam, hauptsächlich wenn es während der Sensibilisierungsphase verabreicht wird. Es besitzt immunmodulatorische/immunsuppressive Merkmale, wirkt antiproliferativ und zeigt antiphlogistische Eigenschaften. Leflunomid zeigte in Tiermodellen von Autoimmunerkrankungen die beste schützende Wirkung, wenn es in der Frühphase des Krankheitsverlaufs verabreicht wurde. In vivo wird es rasch und fast vollständig zu A771726 metabolisiert, das in vitro aktiv ist und für die therapeutische Wirkung als verantwortlich gilt. <i>Wirkmechanismus</i> A771726, der aktive Metabolit von Leflunomid, hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) und zeigt eine antiproliferative Wirkung. (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2014)
Methotrexat ¹ (metex [®] , L01BA01)	ja	ja	Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetabolite. Es wird verwendet als Basistherapeutikum bei chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits) auf einem antiphlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht. (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014)
Natriumaurothiomalat (Tauredon [®] , M01CB01)	nein	ja	Natriumaurothiomalat ist ein Wirkstoff, der bei Langzeitanwendung den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits) auch bis zu einer Remission modifizieren kann. Der Wirkmechanismus der Goldsalze bei der rheumatoiden Arthritis ist bis heute nicht ganz geklärt. Goldsalze zeigen in vitro und in vivo gewisse antimikrobielle Effekte. Sie entfalten ihre therapeutische Wirkung über vielfältige Einflüsse auf das Immunsystem: Makrophagen sind für die Pathogenese der chronischen Polyarthritits von zentraler Bedeutung, da sie nicht nur die wesentlichen antigen-präsentierenden Zellen darstellen, sondern auch der Hauptproduzent pro-inflammatorischer Zytokine sind. Gold reichert sich in den Lysosomen der Makrophagen an und hemmt die proteolytische Spaltung der antigenen Peptide (Antigen-Prozessierung) und die Antigen-Präsentation an die zugehörigen (antigenspezifischen) T-Zellen. Der bekannten Hemmwirkung des Natriumaurothiomalats auf die Expression von Adhäsionsmolekülen in den Gefäßendothelien und auf die Freisetzung der Kollagenasen und anderer proteolytischer Enzyme liegt möglicherweise die Hemmung der TNF- α -Freisetzung zugrunde. Gold beeinflusst die Immunglobulinsynthese. Immunkomplexe werden unter einer Goldbehandlung herabgesetzt. Der Rheumafaktor-Titer fällt parallel zu anderen Entzündungsparametern wie BSG und CRP ab. (Takeda GmbH, 2012)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname, ATC-Code)	eingesetzt bei		Wirkmechanismus (relevante Informationen aus Abschnitt 5.1 und ggf. Abschnitt 2 der jeweiligen Fachinformation)
	Pso	PsA	
Biologika: TNF- α -Inhibitoren			
Adalimumab (Humira [®] , L04AB04)	ja	ja	Adalimumab ist ein rekombinant hergestellter, humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF. Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC ₅₀ von 0,1-0,2 nM). (Abbvie GmbH & Co KG, 2014)
Certolizumab pegol (Cimzia [®] , L04AB05)	nein	ja	Certolizumab ist ein an Polyethylenglykol (PEG) konjugiertes, rekombinantes humanisiertes Antikörper Fab' Fragment gegen TNF- α . Cimzia verfügt über eine hohe Affinität für humanen TNF α und bindet mit einer Dissoziationskonstante (KD-Wert) von 90 pM. TNF α ist ein wesentliches proinflammatorisches Zytokin mit zentraler Rolle in Entzündungsprozessen. Cimzia neutralisiert selektiv TNF α (IC90 von 4 ng/ml für die Hemmung von humanem TNF α im in vitro L929-Maus-Fibrosarkoma-Zytotoxizitätsassay), neutralisiert aber nicht Lymphotoxin α (TNF β). Cimzia neutralisiert nachweislich dosisabhängig membranassoziierten und löslichen TNF α . Die Inkubation von Monozyten mit Cimzia führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der Lipopolysaccharid- (LPS-)induzierten TNF α - und IL-1 β -Produktion in humanen Monozyten. Cimzia enthält keine fragment-kristallisierbare (Fc)-Region, wie sie normalerweise in einem vollständigen Antikörper vorhanden ist, und bewirkt in vitro daher weder Komplementfixierung noch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zelltoxizität. Es induziert in vitro weder eine Apoptose in aus humanem peripheren Blut gewonnenen Monozyten oder Lymphozyten noch eine neutrophile Degranulation. (UCB Pharma GmbH, 2014)
Etanercept (Enbrel [®] , L04AB01)	ja	ja	Etanercept ist ein rekombinant hergestelltes, humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein. Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden. (Pfizer Pharma GmbH, 2014)
Golimumab (Simponi [®] , L04AB06)	nein	ja	Golimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF-alpha hochaffine, stabile Komplexe bildet und so die Bindung von TNF-alpha an die entsprechenden Rezeptoren verhindert. (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b)
Infliximab (Remicade [®] , L04AB02)	ja	ja	Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF α , aber nicht an Lymphotoxin- α (TNF β) bindet. (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname, ATC-Code)	eingesetzt bei		Wirkmechanismus (relevante Informationen aus Abschnitt 5.1 und ggf. Abschnitt 2 der jeweiligen Fachinformation)
	Pso	PsA	
Biologikum: Interleukin-12/23-Inhibitor			
Ustekinumab (Stelara [®] , L04AC05)	ja	ja	<p>Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12Rβ1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12Rβ1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher trägt Ustekinumab wahrscheinlich nicht zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität der Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren bei. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, sezerniert werden. Beide Zytokine wirken an Immunfunktionen mit: IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und vermittelt die Differenzierung von CD4+ T-Zellen zum Phänotyp T-Helferzelle 1 (Th1), IL-23 induziert den T-Helfer-17(Th17)-Pfad. Eine anomale IL-12- und IL-23-Regulierung wurde mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis und psoriatischer Arthritis assoziiert.</p> <p>Es wird angenommen, dass Ustekinumab durch Bindung an die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 seine klinischen Effekte sowohl bei Psoriasis als auch bei psoriatischer Arthritis durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade ausübt, die beide eine zentrale Rolle in der Pathologie dieser Krankheiten spielen. (Janssen-Cilag GmbH, 2014)</p>
<p>¹ als Generikum verfügbar, ein Hersteller exemplarisch dargestellt</p> <p>BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ELAM-1: endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül 1); IC₅₀: mittlere inhibitorische Konzentration; ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül 1); IL: Interleukin; PsA: Psoriasis-Arthritis; Pso: Plaque-Psoriasis; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1)</p>			

Gegenüberstellung des Wirkmechanismus von Apremilast

Alle im vorigen Abschnitt beschriebenen Wirkmechanismen unterscheiden sich deutlich von der intrazellulären immunmodulierenden Wirkung, die Apremilast als membrangängiger, niedermolekularer Inhibitor der PDE 4 ausübt. Apremilast stellt eine neue, innovative Therapiemöglichkeit dar und greift intrazellulär regulierend in die Entzündungsreaktion ein. Durch eine kurze Halbwertszeit von Apremilast und die kompetitive, selektive Hemmung der PDE 4 wird die Produktion entzündungsfördernder Zytokine in Immunzellen reversibel gehemmt und damit direkt eine Immunmodulation erreicht, ohne das Immunsystem komplett zu inhibieren (Schafer et al., 2014).

Apremilast weist überwiegend einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem auf, und hat nur geringen Einfluss auf die adaptive Immunantwort. So wurde gezeigt, dass die antigeninduzierte klonale Vermehrung von T- und B-Zellen (sowie deren Antikörperproduktion) von Apremilast nicht verändert wird (Schafer et al., 2014). Die

weiterhin funktionierende adaptive Immunantwort ist ursächlich für das in den klinischen Studien unter Apremilast-Behandlung beobachtete geringe Risiko schwerer Infektionen (Gottlieb et al., 2008; Schett et al., 2012; Papp et al., 2013). Demgegenüber bergen Therapien mit TNF- α -Inhibitoren die Gefahr opportunistischer Infektionen, weshalb diese von der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) ein sogenanntes „boxed warning“ zugeteilt bekommen haben, das vor diesem Risiko explizit warnt (Food and Drug Administration, 2011; Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014; UCB Pharma GmbH, 2014; Celgene Europe Limited, 2015).

Des Weiteren ist Apremilast als niedermolekularer Inhibitor nicht immunogen; deshalb ist kein Wirkungsverlust durch die Bildung neutralisierender Antikörper zu erwarten. In diesem Punkt unterscheidet sich Apremilast von den Biologika, bei denen es zu einer Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff kommen kann. Diese Antikörper können neutralisierend wirken und damit die Wirksamkeit der Therapie vermindern, sowie zusätzlich das Risiko von Infusionsreaktionen erhöhen (Abbvie GmbH & Co KG, 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014a; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014b; Pfizer Pharma GmbH, 2014; UCB Pharma GmbH, 2014; Celgene Europe Limited, 2015).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-8: 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
Apremilast (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.	nein	15.01.2015	A
Apremilast (Otezla [®]) allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden anti-rheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).	nein	15.01.2015	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug (krankheitsmodifizierende Antirheumatika); PUVA: Psoralen und UVA; PsA: Psoriasis-Arthritis</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten in Tabelle 2-8 entstammen der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) (Celgene Europe Limited, 2015).

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 2-9 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 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 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.

Nicht zutreffend.

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.

Informationsbeschaffung für 2.1

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation von Apremilast (Otezla[®]) sowie firmeninternen Daten des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Beschreibung der Wirkmechanismen beruht auf den Angaben der jeweiligen Fachinformationen (abgerufen unter www.fachinfo.de) sowie den in einer ergänzenden Freihandsuche identifizierten Originalartikeln. Alle verwendeten Quellen sind zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

Informationsbeschaffung für 2.2

Die Information zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurde der Fachinformation von Apremilast (Otezla[®]) entnommen.

Es gibt keine weiteren Anwendungsgebiete, für die Apremilast in Deutschland zugelassen ist.

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] Abbvie GmbH & Co KG. 2014. Fachinformation Humira[®] 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [2] Biogen Idec GmbH. 2013. Fachinformation FUMADERM[®] initial / FUMADERM[®]. Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [3] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla[®] 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [4] de Vlam, K., Gottlieb, A. B. & Mease, P. J. 2014. Current Concepts in Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Management. *Acta dermato-venereologica*.
- [5] Dermapharm AG. 2012. Fachinformation Acicutan 10 mg Hartkapseln / Acicutan 25 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [6] Food and Drug Administration. 2011. FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria. Verfügbar: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [Aufgerufen am 02.12.2014].
- [7] Francis, S. H., Blount, M. A. & Corbin, J. D. 2011. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions. *Physiological reviews*, 91, 651-90.
- [8] Gottlieb, A. B., Strober, B., Krueger, J. G., et al. 2008. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Current medical research and opinion*, 24, 1529-38.
- [9] Houslay, M. D., Schafer, P. & Zhang, K. Y. 2005. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug discovery today*, 10, 1503-19.
- [10] Janssen-Cilag GmbH. 2014. Fachinformation Stelara[®] 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [11] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 2014. Fachinformation metex[®] 2,5 mg Tabletten. Stand: November 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [12] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014a. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [13] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014b. Fachinformation Simponi[®] 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [14] Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. 2009. Psoriasis. *The New England journal of medicine*, 361, 496-509.
- [15] Papp, K. A., Kaufmann, R., Thaci, D., et al. 2013. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study.

- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 27, e376-83.
- [16] Pfizer Pharma GmbH. 2014. Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 08.01.2015].
- [17] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2014. Fachinformation Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: September 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [18] Schafer, P. 2012. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical pharmacology*, 83, 1583-90.
- [19] 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, 842-55.
- [20] 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, 2016-29.
- [21] Schett, G., Wollenhaupt, J., Papp, K., et al. 2012. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*, 64, 3156-67.
- [22] Starzl, T. E., Iwatsuki, S., Shaw, B. W., Jr., et al. 1985. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Seminars in liver disease*, 5, 334-43.
- [23] Takeda GmbH. 2012. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg. Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [24] TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Ciclosporin Pro 25 mg Weichkapseln/Ciclosporin Pro 50 mg Weichkapseln/Ciclosporin Pro 100 mg Weichkapseln/Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: Januar 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [25] UCB Pharma GmbH. 2014. Cimzia® 200 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.01.2015].
- [26] Wittmann, M. & Helliwell, P. S. 2013. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatology and therapy*, 3, 1-15.
- [27] Zambon, A. C., Zhang, L., Minovitsky, S., et al. 2005. Gene expression patterns define key transcriptional events in cell-cycle regulation by cAMP and protein kinase A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 8561-6.