



Apremilast

Plaque-Psoriasis

Patienten mit Plaque-Psoriasis stehen nach Versagen einer topischen Behandlung und PUVA (Psoralen und UVA-Licht) systemische Immunsuppressiva zur Verfügung. Als Wirkstoffe für die systemische Therapie kommen zunächst Ciclosporin, Methotrexat oder Fumarsäureester infrage. Ohne ausreichenden Therapieerfolg, bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für die konventionellen systemischen Therapien ist eine Behandlung mit biologischen Immuntherapeutika (Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- α)-Antagonisten, Ustekinumab, Secukinumab) indiziert. Apremilast kann eine Alternative sein. Valide Daten für einen direkten Vergleich mit biologischen Immuntherapeutika liegen aber bisher nicht vor.

Psoriasis-Arthritis

Die symptomatische Therapie der Psoriasis-Arthritis erfolgt in Anlehnung an die Therapie der rheumatoiden Arthritis initial mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Wenn der Einsatz von NSAR keinen ausreichenden Erfolg zeigt, ist bei zunehmender Krankheitsaktivität und schlechter Prognose eine Behandlung mit nicht-biologischen DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) indiziert. Apremilast kann bei Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen von nicht-biologischen DMARDs eingesetzt werden. TNF- α -Antagonisten, Secukinumab oder Ustekinumab können bei Patienten, die trotz eines nicht-biologischen DMARD weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, eine Alternative sein.

Indikation

Plaque-Psoriasis

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.

Psoriasis-Arthritis

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.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Allgemein

- Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis sollte die Wahl des systemischen Immuntherapeutikums in Abstimmung mit einem Rheumatologen erfolgen.
- Vor dem Einsatz biologischer systemischer Immuntherapeutika ist das erhöhte Infektions- und Tumorrisiko zu berücksichtigen und mit dem Patienten zu erörtern.
- Die Anwendung von biologischen systemischen Immuntherapeutika sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis eingeleitet und überwacht werden.

Plaque-Psoriasis (1-9)

- Eine systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis ist ab einem PASI (Psoriasis Area and Severity Index) und/oder DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10 bzw. einem

Befall von > 10 % der Körperoberfläche (KOF) indiziert. Therapieziel ist die bestmögliche Reduktion der Symptomatik und Steigerung der Lebensqualität (DLQI), wobei eine nachhaltige Wirkung bei akzeptablem Verträglichkeitsprofil und einer guten Anwendbarkeit angestrebt wird.

- Vor Beginn einer systemischen Therapie sollten der Impfstatus überprüft und (latente) chronische Infektionen (HIV, Hepatitis B und C, Tuberkulose) mittels Screening-Tests ausgeschlossen werden. Vor und während der Behandlung mit Fumarsäureestern sind Blutbildkontrollen durchzuführen, um das mögliche Risiko einer schweren anhaltenden Lymphopenie zu minimieren. Patienten mit schweren anhaltenden Lymphopenien haben ein potenzielles Risiko für opportunistische Infektionen (u. a. progressive multifokale Leukenzephalopathie) (10).
- Bei einem Einstieg in die systemische Therapie sollten initial konventionelle systemische Immuntherapeutika eingesetzt werden. Dazu gehören die Immunsuppressiva Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat. Zusätzlich zu der systemischen Therapie ist eine Kombination mit einer topischen Therapie erforderlich.
- Ciclosporin und Methotrexat sind Mittel der Wahl, insbesondere wenn ein rascher Wirkeintritt notwendig ist oder wenn das Ansprechen und die Wirksamkeit unter Fumarsäureester unbefriedigend sind. Bei Nichtansprechen kann ein Wechsel von Ciclosporin auf Methotrexat und umgekehrt eine Therapieoption sein. Fumarsäureester eignen sich insbesondere für die Langzeittherapie, das PASI-75-Ansprechen (eine mindestens 75-prozentige Reduktion des PASI-Wertes) beträgt nach 16 Wochen 50–70 %.
- Ciclosporin sollte möglichst nur intermediär zur akuten Intervention für maximal drei bis sechs Monate eingesetzt werden. Bei einer Langzeittherapie, spätestens nach ein bis zwei Jahren, ist vor allem wegen der Nephrotoxizität und der Blutdruckerhöhung und eines erhöhten Malignomrisikos, das bei allen systemischen Immunsuppressiva besteht, die Indikation zur Fortsetzung der Therapie kritisch zu überprüfen.
- Vor einer Behandlung mit Methotrexat ist der Patient über die potenziellen hepatotoxischen Risiken (Transaminasenanstieg, Leberfibrose) aufzuklären. Regelmäßige Leberfunktionstest sind durchzuführen und der Patient ist hinsichtlich weiterer Risiken (Übergewicht, Alkoholabusus, Diabetes mellitus) zu überwachen.
- Retinoide in niedriger Dosierung werden als Monotherapie bei Plaque-Psoriasis aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen.
- Orale Kortikosteroide sollten nicht zur Therapie der Psoriasis eingesetzt werden. Sie können die Hauterscheinungen einer Psoriasis zwar bessern, jedoch nach Dosisreduktion oder nach Ende der Behandlung zu einer Verschlechterung der dermatologischen Symptome führen.
- Nach Ausschöpfen der konventionellen systemischen Therapieoptionen ohne ausreichenden Therapieerfolg oder bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für die konventionellen systemischen Therapien ist eine Behandlung mit biologischen systemischen Immuntherapeutika indiziert. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens ist die unterschiedliche Dauer der Induktionsphase (12–16 Wochen) zu beachten. Wird nach der Induktionsphase keine mindestens 50-prozentige Reduktion des PASI-Scores erreicht, sollte eine individuelle Therapieoptimierung stattfinden.
- Als biologische systemische Immuntherapeutika können die zur Behandlung der Psoriasis zugelassenen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) oder Interleukin-Inhibitoren (Secukinumab, Ustekinumab) eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Etanercept ist in der Induktionsphase hinsichtlich der mittleren Ansprechrate geringer. Alternativ kann Ustekinumab eingesetzt werden. Die Sicherheitshinweise zu Ustekinumab (Aufreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) und Exfoliation der Haut) sind zu beachten (11). Adalimumab und Secukinumab sind auch für eine First-line-Therapie zugelassen.
- Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg mit einem biologischen systemischen Immuntherapeutikum ist eine Umstellung auf ein anderes Biologikum in Erwägung zu ziehen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zeigte Secukinumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Teilpopulation A (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind) keinen Zusatznutzen und für die Teilpopulation B (er-

wachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorliegt) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten mit Biologika-Vorbehandlung und einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung (12;13).

- Apremilast kann zu den biologischen systemischen Immuntherapeutika eine therapeutische Alternative sein. Apremilast sollte der Zulassung entsprechend aber nur dann eingesetzt werden, wenn die Patienten auf Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben oder eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die Patienten diese nicht vertragen haben.
- Valide Daten für einen direkten Vergleich liegen aber bisher nicht vor. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) von Apremilast wurden Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab als zVT festgelegt. Für diese Indikation lagen nur placebokontrollierte Studien sowie eine Studie gegenüber Etanercept vor. Etanercept wurde jedoch wegen der geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab nicht als zVT festgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer auch für dieses Anwendungsgebiet keinen indirekten Vergleich gegenüber der zVT durchgeführt. Der Zusatznutzen ist damit laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht belegt (14;15).

Psoriasis-Arthritis (8;14;16-18)

- Die Therapie der Gelenkmanifestationen orientiert sich an den Regeln für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis bzw. der Spondylitis ankylosans. Variationen ergeben sich durch die außerordentlich unterschiedlichen Verläufe der Erkrankung sowie durch die Möglichkeit, dass Therapien die Hautsymptome verschlechtern können und dass aggressivere Behandlungsmethoden sowohl Haut- als auch Gelenksymptome beeinflussen.
- Die symptomatische Therapie der Psoriasis-Arthritis erfolgt in Anlehnung an die Therapie der rheumatoiden Arthritis initial mit NSAR. Diese zeigen zwar einen Nutzen hinsichtlich muskuloskelettaler Symptome, auf die Hautläsionen haben sie allerdings kaum einen Einfluss. Ihre Gabe

sollte auch aufgrund der kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken auf eine kurze Behandlungsdauer beschränkt bleiben.

- Wenn der Einsatz von NSAR keinen ausreichenden Erfolg zeigt, ist bei zunehmender Krankheitsaktivität (u. a. schmerzempfindliche Gelenke, Entesitis) und schlechter Prognose (u. a. fortschreitende Gelenkzerstörung, radiologische Progression) eine Behandlung mit nicht-biologischen DMARDs indiziert:
 - Mit der Gabe von Methotrexat kann bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis eine Verbesserung der Gelenk- und Hautsymptomatik erreicht werden.
 - Leflunomid zeigt ebenfalls eine Wirksamkeit auf die Polyarthritis und die Psoriasis-Arthritis.
- Lokale Injektionen von Kortikosteroiden können ergänzend verabreicht werden.
- Biologische systemische Immuntherapeutika (TNF- α -Antagonisten (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab oder Secukinumab)) können bei Patienten, die trotz eines nicht-biologischen DMARD weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, eine Alternative sein. Es liegt keine Evidenz für die Überlegenheit eines TNF- α -Antagonisten gegenüber einem anderen oder gegenüber einem Interleukin-Inhibitor oder umgekehrt vor. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zVT (TNF- α -Antagonisten) nicht belegt (19;20).
- Apremilast sollte entsprechend der Zulassung nur bei Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen einer DMARD-Therapie eingesetzt werden. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) von Apremilast wurde als zVT ein TNF- α -Antagonist (Etanercept, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat bestimmt. Als Zulassungsstudien lagen nur placebokontrollierte Studien und damit keine Studien gegenüber der zVT vor. Auch die europäische Zulassungsbehörde kritisierte, dass keine direkt vergleichenden Studien existieren. Darüber hinaus führte der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier keinen indirekten Vergleich durch. Der Zusatznutzen von Apremilast in der genannten Indikation ist damit laut Beschluss des G-BA nicht belegt (14;15).

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis ^{2,3}	Kosten für 1 Jahr [€] ^{4,5,6,7}
PDE-4-Hemmer				
Apremilast	Otezla® 30 mg Filmtabletten	60 ⁸	60 mg / Tag p.o.	15.537,09 ⁹
Kortikosteroid				
Prednisolon	Generikum 10 mg, 20 mg Tabletten	10 ^{8,10}	10–40 mg / Tag p.o.	54,31–134,47
TNF-α-Antagonisten				
Adalimumab	Humira® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen/in Fertigspritze	2,9 ¹⁰	40 mg / 2 Wochen s.c.	21.360,50 ⁹
Certolizumab Pegol	Cimzia® 200 mg Injektionslösung in Fertigspritze ¹¹	14 ¹⁰	200 mg / 2 Wochen s.c.	18.618,61 ⁹
Etanercept	Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze	7 ¹⁰	50 mg / Woche s.c.	20.635,01 ⁹
Etanercept	Biosimilar (Benepali®), 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze/im Fertigpen	7 ¹⁰	50 mg / Woche s.c.	17.267,37
Golimumab	Simponi® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze ¹¹	1,66 ¹⁰	50 mg / Monat s.c.	19.663,36 ⁹
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 ¹⁰	5 mg / kg / 8 Wochen i.v.	17.726,15 ^{9,12,13}
Infliximab	Biosimilar (Inflectra®), 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 ¹⁰	5 mg / kg / 8 Wochen i.v.	14.991,05 ^{9,12,13}
Interleukin-Inhibitoren				
Secukinumab	Cosentyx® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen	10 ¹⁰	150 mg / Monat s.c. ¹⁴	10.618,02 ⁹
			300 mg / Monat s.c. ¹⁵	21.236,04 ⁹
Ustekinumab	Stelara® 45 mg Injektionslösung in Fertigspritze	0,54 ¹⁰	45 mg / 12 Wochen ¹⁶ s.c.	20.214,96 ⁹
Calcineurin-Inhibitor				
Ciclosporin	Generikum 100 mg Weichkapseln ¹⁷	250 ^{8,10}	2,5 mg / kg / Tag p.o.	2331,62 ¹²
Antimetabolite				
Leflunomid	Generikum 20 mg Filmtabletten ¹¹	20 ⁸	20 mg / Tag p.o.	811,27
Methotrexat	Lantarel® 7,5 mg Tabletten ¹⁸	2,5 ⁸	15 mg / Woche p.o.	86,63
Methotrexat	Generikum 15 mg Injektionslösung in Fertigspritze	–	15 mg / Woche s.c./i.m./i.v.	726,87
Sonstige				
Fumarsäureester	Fumaderm® (120/87/5/3 mg), magensaftresistente Tabletten ¹⁷	–	6 x 120/87/5/3 mg / Tag p.o. (≙ 3 x 2 Tabletten / Tag)	5984,39

¹Nach (21); ²Dosierung für Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation (FI); ³die Dosierungen für die Induktions-/Aufsättigungs-/Testdosis sind für die jeweiligen Indikationsgebiete den FI zu entnehmen; ⁴Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵bei Erhaltungstherapie können Kosten für die Induktions-/Aufsättigungs-/Testdosis hinzukommen; ⁶Kosten für Begleittherapien wurden nicht berücksichtigt; ⁷zur besseren Vergleichbarkeit der Kosten wurden Therapiekosten für ein Jahr berechnet, das jedoch nicht die tatsächliche Therapiedauer widerspiegelt, die jeweilige Therapiedauer ist der FI zu entnehmen; ⁸oral; ⁹preisgünstiger Import; ¹⁰parenteral; ¹¹nur für Indikation Psoriasis-Arthritis zugelassen; ¹²Berechnung für eine 70 kg schwere Person; ¹³Kosten für Spritzen, Nadeln und Infusionsbesteck nicht enthalten; ¹⁴Patienten mit Psoriasis-Arthritis; ¹⁵Patienten mit Plaque-Psoriasis sowie Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder unzureichendem Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren; ¹⁶Dosis für Patienten \leq 100 kg; Patienten > 100 kg: 90 mg / 12 Wochen; ¹⁷nur für Indikation Psoriasis zugelassen; ¹⁸teurere Generika vorhanden.

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen/Dosierungsschemata sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wirkungsweise (8)

Apremilast ist ein oraler Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Inhibitor und wirkt intrazellulär durch Modulation eines Netzwerks pro- und antiinflammatorischer Mediatoren. PDE 4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische und in Entzündungszellen dominante PDE. Durch PDE-4-Hemmung werden die intrazellulären cAMP-Spiegel angehoben. Dies führt durch Modulation der

Expression von TNF- α , IL-23, IL-17 und anderen inflammatorischen Zytokinen zur Downregulation der Entzündungsreaktion. Zyklisches AMP moduliert zudem die Konzentrationen antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10. Es wird angenommen, dass diese pro- und antiinflammatorischen Mediatoren am Krankheitsgeschehen der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis beteiligt sind.

Wirksamkeit (8)

Plaque-Psoriasis

In der Indikation Plaque-Psoriasis ist Apremilast in zwei Doppelblindstudien (ESTEEM 1 und 2) im Vergleich zu Placebo untersucht worden. An diesen Studien nahmen insgesamt 1257 Personen mit Psoriasis, die

für eine Phototherapie oder eine systemische Behandlung geeignet erschienen, teil. Primärer Endpunkt dieser Studien war eine mindestens 75-prozentige Reduktion des PASI-Wertes (PASI-75) nach 16 Wochen Behandlung. Dieser wurde unter Apremilast signifikant häufiger erreicht (s. Tabelle 1).

Tabelle 1

Studienergebnisse				
Studie	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast 30 mg zweimal tgl.	Placebo	Apremilast 30 mg zweimal tgl.
n	282	562	137	274
PASI-75	5,3 % (15/282)	33,1 % ¹ (186/562)	5,8 % (8/137)	28,8 % ¹ (79/274)

¹p < 0,0001 für alle Vergleiche Apremilast versus Placebo

Psoriasis-Arthritis

In der Indikation Psoriasis-Arthritis wurden drei placebokontrollierte Doppelblindstudien (PALACE 1, 2, 3) bei Personen mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis durchgeführt. Erwachsene, die trotz vorausgehender Therapie mit nicht-biologischen oder biologischen DMARDs mindestens drei geschwollene und mindestens drei schmerzhafte Gelenke hatten, wurden in die Studien eingeschlos-

sen. Insgesamt 1493 Patienten erhielten für 24 Wochen Apremilast (2 x 20 mg oder 2 x 30 mg) oder Placebo zusätzlich zu ihrer bisherigen Behandlung. Primärer Endpunkt war die Zahl der Patienten, die nach 16 Wochen eine mindestens 20-prozentige Besserung ihrer Gelenksymptome (ACR 20) hatten. Dieser Endpunkt wurde unter Apremilast signifikant häufiger als unter Placebo erreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Apremilast-Dosierungen war nicht signifikant (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Studienergebnisse									
Studie	PALACE 1			PALACE 2			PALACE 3		
	Placebo	Apremilast 20 mg zweimal tgl.	Apremilast 30 mg zweimal tgl.	Placebo	Apremilast 20 mg zweimal tgl.	Apremilast 30 mg zweimal tgl.	Placebo	Apremilast 20 mg zweimal tgl.	Apremilast 30 mg zweimal tgl.
n	168	168	168	159	163	162	169	169	167
ACR 20 ¹ Woche 16	19,0 % (32/168)	30,4 % (51/168)	38,1 % (64/168)	18,9 % (30/159)	37,4 % (61/163)	32,1 % (52/162)	18,3 % (31/169)	28,4 % (48/169)	40,7 % (68/167)
p-Wert Apremilast vs. Placebo	–	0,0166	0,001	–	0,0002	0,006	–	0,0295	< 0,0001

¹Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) für den Krankheitsverlauf der Psoriasis-Arthritis

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen¹

□ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile des Fertigarzneimittels
- Schwangerschaft

□ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden.
- Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei ungeklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden.

□ Wechselwirkungen

- Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.
- Zwischen Ketoconazol und Apremilast besteht keine klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkung: Apremilast kann zusammen mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol angewendet werden.
- Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis besteht zwischen Apremilast und Methotrexat keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung: Apremilast kann zusammen mit Methotrexat angewendet werden.
- Zwischen Apremilast und oralen Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol und Norgestimat enthalten, besteht keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung: Apremilast kann zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

Nebenwirkungen ²	
sehr häufig (≥ 1/10)	Diarrhoe, Übelkeit
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Migräne, Spannungskopfschmerz, Kopfschmerz, Husten, Erbrechen, Dyspepsie, häufiger Stuhlgang, Oberbauchschmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Rückenschmerzen, Fatigue
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Überempfindlichkeit, Hautausschlag, Gewichtsverlust

¹ Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

²**Fettgedruckte Nebenwirkungen:** im Rahmen des Zulassungsverfahrens identifizierte Risiken (Evidenz für Zusammenhang zwischen Arzneimittel und Bestehen eines Risikos liegt vor) (8).

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration wird in dieser Patientengruppe empfohlen, Apremilast nur mit dem in Tabelle 1 der Fachinformation angegebenen Schema für morgens zu titrieren und die Abenddosen auszulassen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Bevor mit der Behandlung begonnen werden kann, ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern. Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Keine Anwendung während der Stillzeit.

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im sicheren Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie: Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr 013/001; Stand: 2011. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
2. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kirchesch H et al.: Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. *Der Deutsche Dermatologe* 2011; Heft 9: 1-8.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
4. Müller S, Ivanova K, Itin P, Häusermann P: Therapie der Plaque-Psoriasis, Teil 2. *Schweiz Med Forum* 2013; 13(7): 128-135.
5. Müller S, Ivanova K, Itin P, Häusermann P: Therapie der Plaque-Psoriasis, Teil 1. *Schweiz Med Forum* 2013; 13(6): 105-111.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence: Psoriasis: assessment and management: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>. NICE clinical guideline 153. Published 24 October 2012. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
7. Scottish Medicines Consortium: Apremilast (Otezla®) - Plaque Psoriasis: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apremilast__Otezla__plaque_psoriasis_FINAL_May_2015_REVISIED_010615_for_website.pdf. Date Advice Published: 08052015. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
8. EMA: Otezla® European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf. Stand: 20 November 2014. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Common Drug Review - CDEC Final Recommendation APREMILAST (Otezla – Celgene) Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0400-Otezla-Aug-10-15-e.pdf>. Notice of final recommendation. July 22, 2015. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Fumaderm® initial / Fumaderm® (Fumarsäurederivate): Vermeidung des Risikos opportunistischer Infektionen: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2013-35.html>. AkdÄ Drug Safety Mail 2013-35 vom 26. Juni 2013.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Stelara®: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2014-31.html>. AkdÄ Drug Safety 2014-31 vom 21. November 2014.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung – Secukinumab – Plaque Psoriasis: <http://www.kbv.de/html/17903.php>. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf. Berlin, 27. November 2015. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung – Apremilast: <http://www.kbv.de/html/16368.php>. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf. Berlin, 12. Oktober 2015. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
16. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
17. Scottish Medicines Consortium: Apremilast (Otezla®) – Psoriatic Arthritis: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apremilast__Otezla__psoriatic_arthritis_FINAL_May_2015_REVISIED_010615_for_website.pdf. Date Advice Published: 08052015. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Drug Expert Review Committee - Final Recommendation APREMILAST (Otezla — Celgene) Indication: Psoriatic Arthritis: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0437_complete_Otezla_PsA-Dec-21-15_e.pdf. Notice of final recommendation. December 17, 2015. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung – Secukinumab – Psoriasis-Arthritis: <http://www.kbv.de/html/23455.php>. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf. Berlin, 2. Juni 2016. Zuletzt geprüft: 23. September 2016.
21. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Berlin: DIMDI, 2016.