



(20374) OTEZLA, Amgen Switzerland AG

Erweiterung der Limitierung von OTEZLA per 1. September 2023 in der Indikation Morbus Behçet

1 Zulassung Swissmedic

OTEZLA wurde von Swissmedic per 22. Juli 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Psoriasis

Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben, eine solche nicht tolerieren oder wenn eine solche kontraindiziert ist.

Psoriatische Arthritis

Otezla ist als Monotherapie oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs nicht angesprochen haben oder eine solche nicht tolerieren oder wenn eine solche kontraindiziert ist.

Morbus Behçet

Otezla ist indiziert für die Behandlung persistierender, mit Morbus Behçet assoziierter oraler Ulcera bei erwachsenen Patienten, die ungenügend auf eine topische Therapie angesprochen haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Abkürzungen / Begriffe

AUC	Area under the curve	CR	Complete Response
BD	Behçet Disease (Morbus Behçet)	EULAR	European League Against Rheumatism
BDCAF	Behçet's Disease Current Activity Form	PDE4	Phosphodiesterase 4
BDCAI	Behçet's Disease Current Activity Index	PR	Partial Response
BDQoL	Behçet's Disease Quality of Life	SD	Standardabweichung
BSAS	Behçet's Syndrome Activity Scale score	SE	Standardfehler
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat	VAS	Visual analogue scale
CI	Konfidenzintervall	ZNS	Zentrales Nervensystem

Morbus Behçet (Behçet Disease (BD)) ist eine entzündliche Erkrankung, die durch wiederkehrende orale Ulcera und zahlreiche potenzielle systemische Manifestationen gekennzeichnet ist. Am häufigsten tritt die Erkrankung im Mittelmeerraum und dem Nahen und Fernen Osten auf. Die Prävalenz in der Türkei wird auf bis zu 40/10'000 geschätzt. Die Prävalenz in der Schweiz ist nicht bekannt, dürfte aber, ähnlich wie in Westeuropa, selten sein (<1/100'000). Die Ätiopathogenese ist nicht geklärt. Es wird angenommen, dass sie zu den "autoinflammatorischen" Syndromen gehört. Gemäß den Euro-

pean League Against Rheumatism (EULAR)-Empfehlung¹ handelt es sich bei der Krankheit um eine Vielzahl vielfältiger lokaler und systemischer Manifestationen mit gemeinsamen klinischen Merkmalen, die in ihrer Gesamtheit zu einem Syndrom zusammengefasst werden können. Es ist wahrscheinlich, dass verschiedene pathogenetische Wege zu diesem Syndrom beitragen. Haut, Schleimhaut und Gelenksbeteiligung führen vor allem zu einer Verminderung der Lebensqualität ohne permanente Schäden, wohingegen die Morbidität und Mortalität durch eine starke Organbeteiligung (Uveitis, gastrointestinale Ulcera, thrombotische Ereignisse) verursacht wird.²

Wirkmechanismus³

Apremilast ist ein oraler kleinmolekularer Inhibitor der Phosphodiesterase 4 (PDE4). PDE4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische und in Entzündungszellen wichtige PDE. Durch PDE4-Hemmung werden intrazelluläre cAMP-Spiegel angehoben. Die spezifischen Mechanismen, über welche die Psoriasis/Psoriasis-Arthritis und der Morbus Behçet beeinflusst werden, sind nicht vollständig aufgeklärt.

Standard of Care

Die Behandlung von BD ist daher sehr variabel und sollte individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt werden.

In der Behandlung von oralen Ulcera, welche in ca. 98% auftreten, wurden bis jetzt primär topische Kortikosteroide, orales Phenytoin, NSAID (gegen Schmerzen), Azathioprin oder topische Sucralfate sowie Colchicin eingesetzt. Die Erkrankung benötigt meist eine Langzeitbehandlung über Jahrzehnte. Zur Initialbehandlung von oralen Ulcera wird topisches Triamcinolon (Kortikosteroid, Klasse II) eingesetzt (z.B. KENACORT A Orabase Haftpaste 0.1 %), 3 – 4 x täglich, bis der Schmerz abklingt. Bei grossen Ulcera wird empfohlen eine Rezeptur mit Triamcinolon 5 – 10 mg/ml zu verwenden. Zur Prävention von wiederkehrenden oralen Ulcera wird 1 – 2 mg/d Colchicin verwendet.

Bei ungenügendem Ansprechen auf topische Kortikosteroide oder Colchicin während einer akuten Exazerbation wird zusätzlich eine systemische Kortikosteroid-Therapie angewandt. Startdosis 15 mg/d Prednison, wobei die Dosis nach einer Woche auf 10 mg/d reduziert wird und über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen ganz abgesetzt wird. Bei Patienten mit rezidivierenden oralen Ulcera kann eine längere Erhaltungsbehandlung mit niedrig dosiertem Prednison (5 mg/d) erforderlich sein.

Alternativ kann 2.5 mg/kg KG/d Azathioprin eingesetzt werden (Erhaltungsdosis), sowie Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Ciclosporin und Interferon alpha. Auch der Einsatz von Thalidomid und Mycophenolat wurde beschrieben⁴.

Soweit bekannt ist in der Schweiz nur SANDIMMUN NEORAL (Ciclosporin) zur Behandlung eines Behçet-assoziierten Syndroms zugelassen: *Behçet-Uveitis mit rezidivierendem entzündlichem Retinabefall, bei Patienten von 7-70 Jahren mit normaler Nierenfunktion.*

Gemäss Zulassungsinhaber sind Anti-TNF-Wirkstoffe in bestimmten Märkten (z.B. Japan) zugelassen, aber im Allgemeinen für Patienten mit schwerer Uveitis, gastrointestinaler, neurologischer oder vaskulärer BD reserviert⁵.

Studienlage

Analog zum letzten Gesuch vom 20. März 2020 wurde eine Publikation der Phase II Studie (NCT00866359) von 2015, sowie eine Publikation zur Phase III RELIEF-Studie von 2019 eingereicht. Neu in diesem Gesuch wurde die finale Analyse der RELIEF-Studie über 68 Wochen inkl. 4 Wochen Follow-up eingereicht.

¹ 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome.

² Hatemi et al. 2015

³ gemäss Fachinformation Stand August 2020

⁴ UpToDate – Treatment of Behçet syndrome, Smith et al. (last updated: Feb 03, 2020.)

⁵ Cho et al., 2012; Hatemi et al., 2015; Taylor et al., 2014

Studie 1 –

Hatemi et al. 2019, Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome, N Engl J Med, 381 (20), 1918-1928

und

Hatemi et al. 2021, Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clinical and experimental rheumatology, 39 Suppl 132 (5), 80-87

Design

1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische, Phase III Studie an 207 Patienten für 12 Wochen (primärer Endpunkt) mit einer 52-wöchigen Verlängerungsphase (ohne Placebo-Arm -> diese konnten in die Apremilast-Gruppe wechseln) und einer 4-wöchigen Follow-up-Phase bei Therapieabbruch oder nach 64 Wochen.

Relevante Einschlusskriterien

- Patienten ≥ 18 Jahre
- Diagnose mit Morbus Behçet (BD) gemäss International Study Group criteria
- Aktive orale Ulceration (mind. 3-maliges Auftreten in den letzten 12 Monaten, definiert als ≥ 2 orale Ulcera) trotz vorheriger Behandlung mit mindestens einer topischen oder systemischen nicht-biologischen Therapie (z.B. Glukokortikoide, NSAID, Colchicin, Immunsuppressiva, etc.)
- Durch den Prüfarzt als Kandidat für eine systemische Ulcera-Therapie eingestuft (basierend auf der Schwere der Erkrankung, die betroffene Fläche oder dem nicht-Ansprechen auf lokale Therapien)

Relevante Ausschlusskriterien

- Behçet-bezogene aktive Beteiligungen der inneren Organe, welche in den letzten 12 Monaten vor der Studie zu einer systemischen Behandlung geführt haben,
- Beteiligung des vaskulären oder des Nervensystems in den letzten 12 Monaten vor der Studie
- Vorgegangene Behandlung der oralen Ulcera mit einem Biologikum
- klinisch bedeutsamer medizinischer Zustand (Infektionen, Krebs, psychische Erkrankungen, etc.), welcher die Teilnahme der Patienten verhindern kann

Patientenpopulation

99% der Patienten hatten in der Anamnese Hautläsionen (56% aktiv bei Studienbeginn), 90% genitale Ulcera, 72% muskuloskelettale Manifestationen, 17% Uveitis und 10% Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Bei Studienbeginn hatten keine Patienten eine aktive Uveitis.

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients, Including Previous Medications.*

Characteristic	Placebo Group (N=103)	Apremilast Group (N=104)	Total (N=207)
Age — yr	40.6 \pm 12.7	39.4 \pm 12.1	40.0 \pm 12.4
Female sex — no. (%)	63 (61)	64 (62)	127 (61)
Geographic region — no. (%)			
Asia	29 (28)	32 (31)	61 (29)
Europe	27 (26)	25 (24)	52 (25)
North America	11 (11)	14 (13)	25 (12)
Other†	36 (35)	33 (32)	69 (33)
Duration of Behçet's syndrome — yr	6.9 \pm 8.0	6.7 \pm 7.4	6.8 \pm 7.7
No. of oral ulcers	3.9 \pm 2.7	4.2 \pm 3.7	4.1 \pm 3.2
Oral ulcer pain‡	60.8 \pm 26.9	61.2 \pm 27.6	61.0 \pm 27.2
Behçet's Disease Current Activity Index score§	3.6 \pm 1.7	3.7 \pm 1.6	3.7 \pm 1.6
Behçet's Syndrome Activity Scale score¶	44.3 \pm 16.9	42.8 \pm 16.2	43.5 \pm 16.5
Behçet's Disease Quality of Life score	11.2 \pm 8.2	10.2 \pm 8.2	10.7 \pm 8.2
Previous medications — no. (%)**			
Immunosuppressive agent	14 (14)	14 (13)	28 (14)
Colchicine	57 (55)	52 (50)	109 (53)
Glucocorticoid	15 (15)	17 (16)	32 (15)
Topical glucocorticoid	16 (16)	13 (12)	29 (14)
Biologic agent	3 (3)	2 (2)	5 (2)

* Plus-minus values are means \pm SD. There were no significant differences in the patients' characteristics between the two groups at baseline. Percentages may not total 100 because of rounding.
† Other trial sites were located in Israel (four sites), Lebanon (two), and Turkey (five).
‡ Pain associated with oral ulcers was assessed with the use of a 100-mm visual-analogue scale, with higher scores indicating more pain.
§ Scores on the Behçet's Disease Current Activity Index range from 0 to 12, with higher scores indicating more activity.
¶ Scores on the Behçet's Syndrome Activity Scale range from 0 to 100, with higher scores indicating more disease activity.
|| Behçet's Disease Quality of Life scores range from 0 to 30, with higher scores indicating greater impairment in quality of life.
** Previous medications were defined as those used within 30 days before screening, except for biologic agents, which were reported regardless of when they had been used previously.

Intervention

2 x täglich 30 mg Apremilast vs. Placebo. Um die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren wurde Apremilast bei Therapiestart während der ersten Woche auftitriert.

Glucocorticoid-Augentropfen sowie orale und topische Analgetika (die 24 Stunden vor den Studienbesuchen zurückgehalten wurden) waren während der gesamten Studie erlaubt. Die Verwendung von Colchicin, Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und biologischen Wirkstoffen war während des placebo-kontrollierten Zeitraums (d. h. bis zur Visite 9) nicht gestattet.

Eine Rescue-Therapie mit Colchicin und topischen Glukokortikoiden war während der Verlängerungsphase bei Patienten erlaubt, die eine weniger als 50%ige Reduktion oraler Ulcerationen aufwiesen.

Primärer Endpunkt

Fläche unter der Kurve (AUC) für die Gesamtzahl an oralen Ulcera während der 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase (intention-to-treat). Die oralen Ulcera wurden in den Wochen 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 beurteilt und daraus der AUC gebildet.

Die Reduktion der Gesamtzahl an oralen Ulcera war in der OTEZLA-Gruppe signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe. Ein Rückgang der Anzahl an oralen Ulcera konnte bereits in Woche 1 beobachtet werden.

Tabelle 1: Primärer Endpunkt AUC für die Gesamtzahl an oralen Ulcera nach 12 Wochen Behandlung

	Placebo n=103	OTEZLA n=104
AUC (\pm SE) der mittleren Anzahl von oralen Ulcera	222.1 (\pm 15.9)	129.5 (\pm 15.9)
Differenz (95% CI)	-92.6 (-130.6; -54.6)	
P-Wert	< 0.001	

Abkürzungen: AUC: Area under the curve, SE: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall

Sekundäre Endpunkte bis Woche 12

Die Studie hatte 13 sekundäre Endpunkte, welche nach 12 Wochen Behandlung (Placebo-kontrollierte Phase) ausgewertet wurden (Tabelle 2, Tabelle 3). Die Endpunkte bezüglich der genitalen Ulcera und Hautläsionen konnten nicht ausgewertet werden oder zeigten keinen Unterschied zu Placebo und werden hier nicht weiter diskutiert.

Tabelle 2: Sekundäre Endpunkte bezüglich oralen Ulcera nach 12 Wochen Behandlung

	Placebo n=103	OTEZLA n=104
Veränderung gegenüber Ausgangswertes des Schmerzes bzgl. oraler Ulcera in Woche 12: 100 mm VAS-Skala (\pm SE)	-18.7 (\pm 3.3)	-42.7 (\pm 3.1)
Differenz (95% CI)	-24.1 (-32.4; -15.7)	
CR bis Woche 6 und frei von oralen Ulcera für \geq 6 Wochen [%]	5	30
Differenz (95% CI)	25 (16; 35)	
mediane TTR bis CR [Wochen (95% CI)]	8.1 (4.7; NR)	2.1 (2.0; 4.0)
Differenz (95% CI)	2.4 (1.7; 3.4)	
CR [%]	22	53
Differenz (95% CI)	31 (18; 43)	
Kein Auftreten neuer Ulcera nach CR [%]	13	31
Differenz (95% CI)	18 (4; 31)	
mediane DOR nach CR [Wochen (95% CI)]	2.3 (2.1; 4.1)	4.6 (3.1; 6.1)
Differenz (95% CI)	0.6 (0.4; 0.9)	
Anzahl neuer Ulcera nach CR-Verlust [n (\pm SE)]	1.5 (\pm 0.2)	1.1 (\pm 0.2)
Differenz (95% CI)	-0.4 (-0.9; 0.0)	

Abkürzungen: AUC: Area under the curve; VAS: Visual analogue scale; SE: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständiges Ansprechen (keine Ulcera mehr vorhanden); TTR: Zeit bis zum CR

Tabelle 3: Primärer Endpunkt AUC für die Gesamtzahl an oralen Ulcera nach 12 Wochen Behandlung

	Placebo n=103	OTEZLA n=104
Veränderung gegenüber des Ausgangswertes von "Behçet's Syndrome Activity Scale score (BSAS)" in Woche 12: Skala von 0 – 100 (\pm SE)	-8.8 (\pm 2.0)	-19.8 (\pm 1.8)
Differenz (95% CI)	-11.0 (-15.6; -6.4)	
Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) - Komponenten		
Morbus Behçet: "Current Activity Index (BDCAI)" – Veränderung gegenüber des Ausgangswertes in Woche 12: Skala von 0-12 (\pm SE)	-0.6 (\pm 0.2)	-1.1 (\pm 0.2)
Differenz (95% CI)	-11.0 (-15.6; -6.4)	
Wahrnehmung Patient (Patient's perception of disease activity): Skala von 1-7 (\pm SE)	-1.2 (\pm 0.2)	-1.8 (\pm 0.2)
Differenz (95% CI)	-0.6 (-1.0; -0.2)	
Wahrnehmung Arzt (Physician's overall perception of disease): Skala von 1-7 (\pm SE)	-1.1 (\pm 0.2)	-1.7 (\pm 0.2)
Differenz (95% CI)	-0.7 (-1.0; -0.3)	
Veränderung gegenüber Ausgangswert in "Behçet's Disease Quality of Life score (BDQoL)" in Woche 12: Skala 0-30 (\pm SE)	-1.2 (\pm 0.8)	-4.3 (\pm 0.8)
Differenz (95% CI)	-3.1 (-4.9; -1.3)	

Abkürzungen: AUC: Area under the curve, SE: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständiges Ansprechen; TTR: Zeit bis zum CR

Resultate der Extensionsphase inkl. Follow-up

Alle Teilnehmer der Kontrollgruppe (n=68), welche die Placebo-kontrollierte Phase beendeten, wechselten auf die Therapie mit Apremilast.

In der Apremilast/Apremilast-Gruppe wurde nach Woche 12 bis Woche 64 eine stabile mittlere Anzahl an oralen Ulcera beobachtet. Der Wechsel von Placebo auf Apremilast nach Woche 12 reduzierte die mittlere Anzahl an oralen Ulcera auf das gleiche Level wie bei der Versuchsgruppe (Abbildung 1). Das gleiche Bild wurde bei den oralen Ulcera bedingten Schmerzen beobachtet (Abbildung 2).

Nach Absetzen der Apremilast-Behandlung in oder vor Woche 64 traten bei den Patienten in der 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase wieder orale Ulcerationen auf. Die mittlere (\pm Standardabweichung, SD) der Anzahl an oralen Ulcerationen stieg von 0,8 (\pm 1,5) in der Placebo/Apremilast-Gruppe und 1,4 (\pm 2,6) in der Apremilast/Apremilast-Gruppe in Woche 64 auf 2,0 (\pm 1,8) bzw. 2,5 (\pm 2,5), bzw. 4 Wochen nach Absetzen von Apremilast (Abbildung 1 und Abbildung 2)

A Mean change from baseline in oral ulcer count over 64 weeks

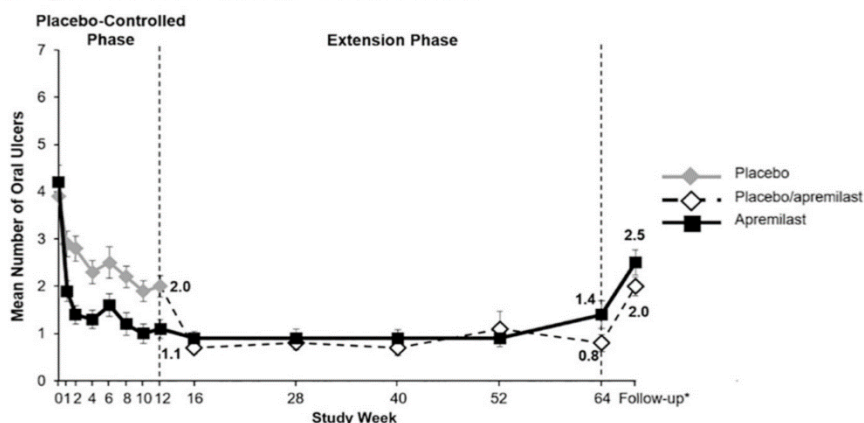


Abbildung 1: Mittlere Veränderung der Anzahl oraler Ulcera von Studienbeginn bis Woche 64 mit 4 Wochen Follow-up nach Therapieende.

B Mean change from baseline in oral ulcer pain over 64 weeks

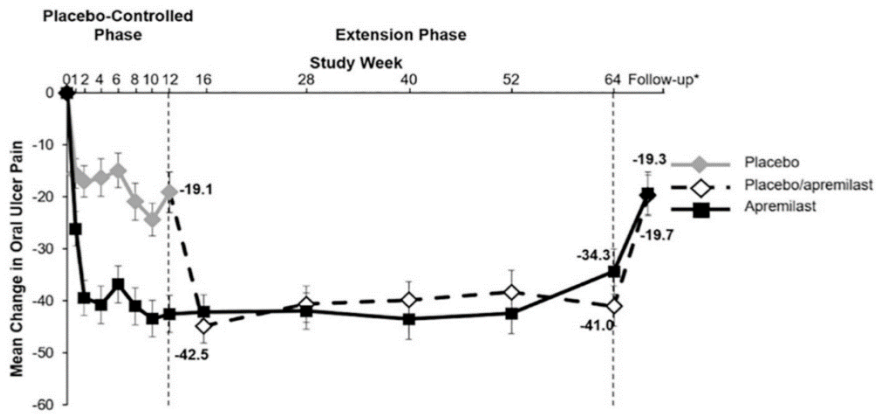


Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Schmerzen von oralen Ulcera per VAS gemessen von Studienbeginn bis Woche 64 mit 4 Wochen Follow-up nach Therapieende.

Die Krankheitsaktivitäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte (BSAS, BDCAF, BDQoL) blieben nach der initialen Verbesserung von Woche 12 bis Woche 64 auf demselben Level, welches auch durch die Placebo/Apremilast-Gruppe nach Therapiewechsel erreicht wurde. Nach Absetzen der Therapie zeigte sich wieder ein Rückgang auf die Basiswerte.

Während der Verlängerungsphase verwendeten 8,4 % der Patienten in der Placebo/Apremilast-Gruppe und 8,7 % in der Apremilast/Apremilast-Gruppe Colchicin und 10,8 % bzw. 14,4 % topische Kortikosteroide.

Studie 2 – Hatemi et al. 2015, Apremilast for Behçet's Syndrome - A Phase 2, Placebo-Controlled Study N Engl J Med, 372 (16), 1510-1518

Design

1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische, Phase II Studie an 111 Patienten.

Primärer Endpunkt nach 12 Wochen und einer 12-wöchigen Verlängerungsphase, in welcher die Teilnehmer der Placebogruppe auf die Behandlung mit Apremilast wechseln konnten.

Intervention

2 x täglich 30 mg Apremilast vs. Placebo

Relevante Einschlusskriterien:

Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit aktiver Ulkuskrankheit (oral und/oder genital) in den 28 Tagen vor dem Screening, die die Kriterien der Internationalen Studiengruppe zu Morbus Behçet erfüllen.

- ≥ 2 orale Ulcera innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening
- ≥ 2 orale Ulcera zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 2, Basiswert)

Relevante Ausschlusskriterien

- Keine aktive Uveitis, die eine systemische Therapie erfordert.
- Keine aktive Behçet-Syndrom-bedingte Beteiligung der wichtigsten Organe einschliesslich Augen, Zentralnervensystem, Lunge, Gefässen oder Magen-Darm-Trakt (GI).
- Infektionen/Immunschwäche
- Hepatitis B, Hepatitis C
- Begleitende Immunsuppressionstherapie, topische Kortikosteroide oder andere Prüfpräparate

Patientenpopulation

	Placebo (N = 56)	Apremilast (N = 55)
Age — yr		
Mean	34.7	34.3
Median	34.0	34.0
Sex — no. (%)		
Male	18 (32)	16 (29)
Female	38 (68)	39 (71)
Race — no. (%)†		
White	55 (98)	53 (96)
Black	0	2 (4)
Other	1 (2)	0
Region — no. (%)		
Turkey	53 (95)	50 (91)
United States	3 (5)	5 (9)
Duration of Behçet's disease — yr		
Mean	5.72	4.92
Median	2.97	4.44
Oral ulcers — no./patient	3.1±1.3	3.2±2.0
Pain of oral ulcers on 100-mm visual-analogue scale	51.7±22.6	54.3±26.2

* Plus-minus values are means SD. Apremilast was administered in a 30-mg dose twice daily. There were no significant between-group differences in baseline characteristics.

† Race was self-reported.

Primärer Endpunkt

Der Primäre Endpunkt war die durchschnittliche Anzahl der oralen Ulcerationen am Ende der 12-Wöchigen Therapie.

Tabelle 4: Primärer Endpunkt mittlere Anzahl an oralen Ulcera nach 12 Wochen Behandlung

	Placebo n=56	OTEZLA n=55
Mittlere Anzahl (± SE) von oralen Ulcera	2.1 (± 2.6)	0.5 (± 1.0)
P-Wert	< 0.001	
Mediane Anzahl oraler Ulcera (Bereich)	2 (0-13)	0 (0-6)

Abkürzungen: SE: Standardfehler

Sekundäre Endpunkte

Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in *Tabelle 5* zusammengefasst. 10 Patienten der Versuchsgruppe mit genitalen Ulcera bei Studienbeginn wiesen keine genitalen Ulcerationen mehr auf nach 12 Wochen Apremilast-Behandlung. Dem gegenüber wiesen nur 3 von 6 Patienten in der Placebogruppe nach 12 Wochen keine genitalen Ulcerationen mehr auf. Die Krankheitsaktivitäts- und Lebensqualitätsendpunkte (BDCAF, BSAS, BDQoL) zeigten ebenfalls im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung unter Apremilast.

Tabelle 5: Relevante sekundäre Endpunkte nach 12 Wochen Therapie

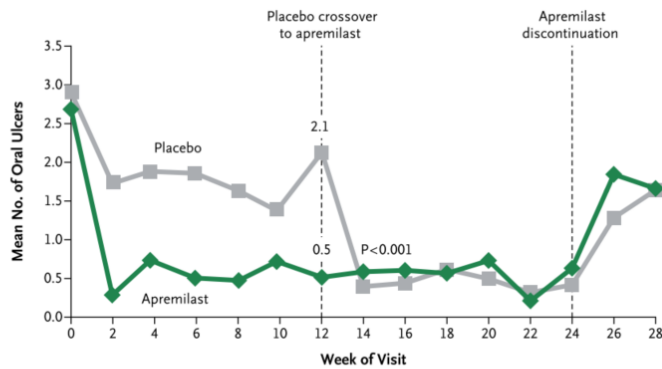
	Placebo n=56	OTEZLA n=55
AUC (± SE) der mittleren Anzahl von oralen Ulcera	155.5 (± 96.1)	59.9 (± 93.5)
Veränderung gegenüber Ausgangswertes des Schmerzes bzgl. oraler Ulcera in Woche 12: 100 mm VAS-Skala (± SE)	-16 (± 32.5)	-44.7 (± 24.3)
CR (Reduktion auf 0 orale Ulcera) [%]	29	71
PR (Verbesserung der oralen Ulcerationen ≥ 50%) [%]	50	89

Abkürzungen: AUC: Area under the curve SE: Standardfehler; CR: Complete Response

Resultate der Extensionsphase inkl. Follow-up

Die durchschnittliche Anzahl der oralen Ulcerationen pro Patient war in der Apremilast-Gruppe während der placebokontrollierten Phase niedriger als in der Placebo-Gruppe. Ein vergleichbarer Rückgang wurde nach der Umstellung auf Apremilast in Woche 12 ebenfalls bei den Patienten der Placebogruppe auf Apremilast beobachtet. Nachdem Apremilast in Woche 24 abgesetzt worden war, begann die durchschnittliche Anzahl der oralen Ulcerationen innerhalb von 2 Wochen wieder anzusteigen (*Abbildung 3*).

Die Auswertungen der mittleren Schmerzlevel bezügl. oraler Ulcera über die gesamte Studienzeit zeigte ein ähnliches Bild.



No. at Risk	
Placebo	56 56 53 51 44 42 45 45 36 45 36 34 45 38 54
Apremilast, 30 mg	55 55 50 53 48 47 50 49 41 49 38 37 47 40 54
Mean No. of Oral Ulcers	
Placebo	2.9 1.7 1.9 1.9 1.6 1.4 2.1 0.4 0.4 0.6 0.5 0.3 0.4 1.3 1.6
Apremilast, 30 mg	2.7 0.3 0.7 0.5 0.5 0.7 0.5 0.6 0.6 0.6 0.7 0.2 0.6 1.9 1.7

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der mittleren Anzahl oraler Ulcerationen während der 12-wöchigen Placebo-Kontrollierten Phase und der 12-wöchigen Verlängerungsphase, sowie des 4-wöchigen Follow-up's nach Therapieende oder -abbruch.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Apremilast-Exposition waren Durchfall (48%), Übelkeit (23%), Kopfschmerzen (22%), Infektionen der oberen Atemwege und virale Infektionen der oberen Atemwege (18%). Während der längerfristigen Exposition (bis Woche 64) wurden bei der Apremilast-Behandlung keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Medizinische Leitlinien

UpToDate (Treatment of Behçet syndrome, Stand 04. September 2022)

Mucocutaneous manifestations

Oral aphthae and genital ulcers — The treatment of oral and genital ulcers is guided by the severity of symptoms and the presence of other disease manifestations. The following is our general approach to drug therapy in patients with oral and/or genital ulcers:

- For isolated oral aphthae, we suggest initial treatment with topical corticosteroid [...]. Topical sucralfate can also be used in combination with or as an alternative to topical corticosteroids. [...]
- For prevention of recurrent oral and genital ulcers, we suggest colchicine 1 to 2 mg/day in divided doses (...). Apremilast, an orally administered phosphodiesterase-4 inhibitor, has also been shown to be effective for prevention of recurrent oral ulcers, and is a reasonable alternative to colchicine as a glucocorticoid-sparing agent for patients with recurrent oral ulcers. [...] There are no trials that have directly compared colchicine with apremilast, and both have been shown to help improve oral ulcers. However, the authors generally prefer a trial of colchicine first given the rapid onset of action, lower cost, and better tolerability. [...] Data from two randomized trials suggest that apremilast is beneficial in treating oral ulcers.
- When isolated oral aphthae or genital ulcers are refractory to topical corticosteroids, colchicine, or apremilast or when multiple lesions are present, systemic glucocorticoids should be employed.
- Escalation of treatment with other medications [Azathioprin, TNF-alpha inhibitors, Cyclosporin, Interferon alpha, Thalidomid] for the management of oral and genital ulcers should be determined on a case-by-case basis.

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome

(level of evidence)

Topical measures such as steroids should be used for the treatment of oral and genital ulcers. Colchicine should be tried first for the prevention of recurrent mucocutaneous lesions especially when the dominant lesion is erythema nodosum or genital ulcer (IB). Papulopustular or acne-like lesions are treated with topical or systemic measures as used in acne vulgaris (IV).

Leg ulcers in BS might be caused by venous stasis or obliterative vasculitis. Treatment should be planned with the help of a dermatologist and vascular surgeon.

Drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, TNF-alpha inhibitors or apremilast should be considered in selected cases.

Deutsche RHEUMA-LIGA, 3. Auflage – Morbus Behçet

Die Therapie richtet sich vor allem nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik und muss im guten Zusammenspiel verschiedener Fachärzte erfolgen, insbesondere Internisten, Augenärzten, Hautärzten usw. In der Regel ist eine anti-entzündliche Therapie mit NSAR oder Kortisonpräparaten erforderlich. Colchicin wird traditionell oft zusätzlich eingesetzt. Eine Lokalbehandlung der Schleimhautveränderungen erfolgt mit Schmerz lindernden und anti-entzündlichen Salben. Bei hoher Krankheitsaktivität und bedrohlichem Organbefall kommen neben Kortison auch Immunsuppressiva wie Azathioprin, eventuell auch Cyclophosphamid in Frage, [...].

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Nach Kenntnis des BAG gibt es keine Head-to-Head Daten mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von oralen Ulcera bei BD.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

OTEZLA senkte im Vergleich zu Placebo signifikant den zeitlich gewichteten Durchschnitt der Anzahl der oralen Ulcerationen. Zudem konnte ein positiver Effekt auf die empfundenen Schmerzen (bezügl. oraler Ulcera) sowie eine Verbesserung der QoL gezeigt werden.

Die Auswertung der Langzeitdaten über 68 Wochen bestätigte diese Ergebnisse. Ein Absetzen der Therapie führte innert 4 Wochen zu einem erneuten Auftreten obiger Symptomaten.

Ein Vergleich mit standardmässig eingesetzten Arzneimitteln (z.B Colchicin, Kortikosteroiden etc.) liegt nicht vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

OTEZLA wird in 2 verschiedenen Packungen angeboten:

- Filmtabl, 4x10 mg / 4x20 mg / 10x30 mg, 27 Stk (Starterpackung)
- Filmtabl, 30 mg, 56 Stk

In der Studie von Hatemi et al. wurde 2 x täglich 30 mg OTEZLA oral eingenommen. In der ersten Woche erfolgte eine Dosistitration. Dies entspricht auch der Dosierung nach Fachinformation.

Somit reicht die Packung OTEZLA 30 mg zu 56 Stück für eine Behandlung von 28 Tagen. Für die Dosistitration kann die Starterpackung verwendet werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (Verfügung Gutheissung 22. Juni 2020)

Aspekte Clinical Review:

In unserer abschliessenden Begutachtung eingereicherter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch

Im SwissPAR schreibt Swissmedic unter updated Benefit Risk Assessment:

The benefit/risk of apremilast 30 mg twice daily is considered positive for the population studied, that is patients with persistent oral ulcers despite conventional topical treatment and with no active systemic complications. [...]

Due to the patients being excluded from the study, clinically relevant data for this subgroup are lacking, and this shall be mentioned in Dosierung/Anwendung:

«Zu Patienten mit behandlungsbedürftiger aktiver Entzündung folgender Organsysteme liegen keine Daten vor: Vaskulitis grosser Gefässe, Beteiligung des Gastrointestinaltrakts oder des ZNS, Uveitis.»

EMA

On 27 February 2020, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Otezla. [...]

Behçet's disease

Otezla is indicated for the treatment of adult patients with oral ulcers associated with Behçet's disease (BD) who are candidates for systemic therapy." Detailed recommendations for the use of this product will be described in the updated summary of product characteristics (SmPC), which will be published in the revised European public assessment report (EPAR), and will be available in all official European Union languages after a decision on this change to the marketing authorisation has been granted by the European Commission.

FDA

OTZELA ist in den USA zur Behandlung von oralen Ulcera bei BD zugelassen: *Adult patients with oral ulcers associated with Behçet's Disease*

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (Positiver Beschluss 05. November 2020)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apremilast wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, ist der Zusatznutzen von Apremilast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

HAS (Avis 10. März 2021 zu OTEZLA, nouvelle indication)

Avis favorable au remboursement dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

Place du médicament

OTEZLA (aprémilast) est un traitement de deuxième intention pour le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

De plus, compte tenu :

- d'une efficacité modeste démontrée versus placebo en particulier sur la réduction du nombre d'ulcères oraux après 12 semaines de traitement uniquement chez les patients sans atteinte d'organe majeur,*
- d'une amélioration de la qualité de vie versus placebo, avec des difficultés pour interpréter la pertinence clinique de la quantité d'effet observée,*
- de l'absence de données versus un comparateur actif, notamment la colchicine,*
- de l'absence d'efficacité démontrée sur d'autres composantes de cette maladie (ex : ulcères géni-taux),*

la Commission de la Transparence considère que la place d'OTEZLA (aprémilast) dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Behçet est limitée au traitement symptomatique des ulcères buccaux associés à cette affection, après échec, contre-indication ou intolérance à la colchicine.

Cette spécialité n'a pas de place en 1ère intention en l'absence de données comparatives à la colchicine qui reste le traitement systémique de première intention.

Zum medizinischen Bedarf schreib HAS:

Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la colchicine et la corticothérapie générale. Il existe néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans la Maladie de Behçet chez les patients dont les ulcérations buccales sont récurrentes malgré le traitement par la colchicine, ne tolérant pas ou pour lesquels la colchicine est contre-indiquée.

Par ailleurs, la maladie de Behçet étant multi-composante, il existe un besoin à disposer de médicaments de fond agissant sur l'évolution de cette maladie.

Dem BAG liegen keine Beurteilungen durch NICE, SMC, NCPE, TLV, CADTH, TGA und EuNetHTA vor.

Expertengutachten

Dem BAG wurden keine neuen Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz ist ausser OTEZLA momentan kein Arzneimittel spezifisch zur Behandlung von oralen Ulcera bei BD zugelassen. Es werden diverse Arzneimittel off-label eingesetzt (Kortikosteroide, Colchicin, Azathioprin, etc.), wobei Colchicin gemäss Europäischen Guidelines in erster Linie eingesetzt wird. Es besteht ein allgemeiner medizinischer Bedarf an wirksamen und nebenwirkungsarmen Medikamenten für die Behçet-Krankheit sowie im Spezifischen auch bei Patienten, welche trotz Colchicin-Behandlung immer wieder auftreten, die Colchicin nicht vertragen oder bei denen Colchicin kontraindiziert ist.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es ist ein medizinischer Bedarf für Therapien bei BD assoziierten Ulcera, bei welchen Colchicin unwirksam oder kontraindiziert ist, vorhanden und die erforderlichen Packungen und Dosisstärken für die Behandlung werden angeboten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) in der Hauptindikation «psoriatische Arthritis»
- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) in der neuen Indikation «Morbus Behçet»
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 21. Juli 2023, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabl, 30mg, 56 Stk	Fr. 601.03
Filmtabl, 4x10+4x20+19x30mg, 27 Stk (Starterpack)	Fr. 284.43

- bezüglich der FAP der anderen Packungen/Dosierungen sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen gemäss Anhang 5 des Handbuches betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 30mg, 56 Stk	Fr. 601.03	Fr. 706.40
Filmtabl, 4x10+4x20+19x30mg, 27 Stk (Starterpack)	Fr. 284.43	Fr. 342.95

- mit einer Limitierung:
„OTEZLA darf nicht in Kombination mit Biologika zu Lasten der OKP verordnet werden.

Die Verschreibung von OTEZLA für die folgenden Behandlungen kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder Rheumatologie oder dermatologische bzw. rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen:

Aktive Psoriasis-Arthritis

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs (z. Bsp. Methotrexat), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

Schwere Plaque Psoriasis

Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine Phototherapie oder eine der folgenden konventionellen systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 24 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.

Morbus Behçet

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierenden, Morbus Behçet assoziierten oralen Ulcera, welche in den letzten 12 Monaten mindestens dreimal aufgetreten sind, trotz einer systemischen Therapie mit Colchicin oder in ausgewählten Fällen mit Azathioprin, Thalidomid, Interferon-alpha oder TNF-alpha Inhibitoren oder bei denen diese Therapien nachgewiesenermassen kontraindiziert sind oder aufgrund von nachgewiesenen klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Nicht in Kombination mit diesen Therapien.

Ausgeschlossen von der Vergütung sind Patienten, bei denen Beteiligungen der Hauptorgane oder des Gefäss- und Nervensystems die Einleitung einer anderen systemischen Therapie mit Immunsuppressiva / Immunomodulatoren innerhalb der letzten 12 Monate nötig machten.

Falls nach 12 Wochen Behandlung mit Otezla kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. eine klinisch relevante Reduktion der Anzahl oraler Ulcera, ist die Behandlung abzubrechen. “

- mit folgenden Auflagen:
 - Das bestehende Prävalenzmodell zur Verfügung der Erweiterung der Limitierung per 12. August 2021 muss bei termingerechtem Einsenden der Gesamtumsatzzahlen (inkl. Mehrumsatz) ab September 2023 durch das BAG noch ausgewertet werden. Dies kann, gemäss Verfügung vom 12. August 2021 zu weiteren Preisanpassungen und Rückerstattungen in die gemeinsame Einrichtung KVG führen.
 - Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, sobald es in der Schweiz nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht mehr im Handel ist.