



(20374) OTEZLA von Celgene GmbH Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. September 2015

1 Zulassung Swissmedic

Otezla wurde von Swissmedic am 21.07.2015 für folgende zwei Indikationen zugelassen:

Psoriasis: Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie (Ciclosporin oder Methotrexat) 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 Psoriatischen 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.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Studien in der Indikation Psoriasis:

Studien ESTEEM 1 und 2. Die Studie ESTEEM 1 wurde inzwischen publiziert: **Kim Papp** et al.: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1), *J Am Acad Dermatol* Juli 2015; 73: 37-49.).

In den Studien ESTEEM 1 und 2 wurde gezeigt, dass Otezla im Vergleich zu **Placebo** die Psoriasis signifikant verbesserte, da der Anteil von Patienten, welche bis Woche 16 ein PASI-75-Ansprechen erreichten, im Apremilast-Arm (33.1%/ 28.8%) signifikant höher war als im Placebo-Arm (5.3%/ 5.8%) ($p < 0.0001$ für alle Vergleiche Apremilast vs. Placebo).

Auch anhand des sPGA-Scores und der PASI-50- und PASI-90-Ansprechraten konnten bis Woche 16 klinische Verbesserungen belegt werden. Ausserdem wurde für Apremilast ein Therapienutzen bei verschiedenen Manifestationen der Psoriasis, einschliesslich Pruritus, Nagelbefall, Kopfhautbefall, und in Bezug auf Parameter der Lebensqualität nachgewiesen.

Bisher liegen Einjahresdaten vor: Es wurde gezeigt, dass das PASI 75-Ansprechen auch die Wochen 32 und 52 aufrechterhalten werden konnte.

Weitere Studie in der Indikation Psoriasis:

Die Studie **LIBERATE**, eine Vergleichsstudie mit **Etanercept (Enbrel)**, ist noch nicht publiziert; sie ist in der Fachinformation von Otezla aufgeführt.

Das BAG ist der Ansicht, dass in der LIBERATE-Studie nicht gezeigt wurde, dass Otezla gleich gut wirksam ist wie Etanercept (Enbrel).

Studien in der Indikation Psoriatische Arthritis:

Studien PALACE 1, 2 und 3, bei vorbehandelten Patienten (76.4% mit DMARDs's, 22.4% mit Biologics). Die Studie PALACE 1 ist publiziert, die Studien PALACE 2 und 3 sind noch nicht publiziert: **Kavanaugh A** et al. (2014) Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1020–1026 (PALACE 1) und **Kavanaugh A** et al. (2015) Long-term (52-Week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2015; (PALACE 1).

Unter Otezla erreichten in der Wo 16 32.1% bis 40.7% der Patienten ein ACR-20 vs. 18.3% bis 19% unter **Placebo**. In den Studien PALACE 1,2 und 3 waren die Verbesserungen der Krankheitsaktivitätskala („**Disease Activity Scale**“, DAS28) mit C-reaktivem Protein (CRP) und der Anteil von Patienten, die ein modifiziertes PsA-Ansprechkriterium (PsARC) erreichten, bis Woche 16 in der Apremilast-Gruppe grösser im Vergleich zu Placebo und wurden bis Woche 52 aufrechterhalten.

Eine weitere Studie in der Indikation Psoriatische Arthritis, die **Studie PALACE 4**, bei therapie-naiven Patienten, ist noch nicht publiziert. In der Indikation Psoriatische Arthritis gibt es keine direkte Vergleichsstudie Otezla vs. Biologika.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/ Verträglichkeit:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, (GIT) einschliesslich Diarrhoe (15,7%) und Übelkeit (13,9%). Diese GIT-Nebenwirkungen waren meist leicht bis mässig ausgeprägt, wobei 0,3% der Patienten mit Diarrhoe und 0,3% der Patienten mit Übelkeit über starke Beschwerden berichteten. Diese Nebenwirkungen traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung auf und bildeten sich in der Regel innerhalb von 4 Wochen wieder zurück. Zu den weiteren am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehörten Infektionen der oberen Atemwege (8,4%), Kopfschmerz (7,9%) und Spannungskopfschmerz (7,2%). Insgesamt wurden die meisten Nebenwirkungen als leicht oder mässig eingestuft. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den ersten 16 Wochen der Behandlung zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhoe (1,7%) und Übelkeit (1,5%). Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war gering und liess nicht erkennen, dass ein bestimmtes Organsystem besonders betroffen gewesen wäre. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden gelegentlich beobachtet. Unter Apremilast sind auch folgende Nebenwirkungen aufgetreten: Körpergewichtsverlust und Depression.

Das Sicherheitsprofil von Otezla hat im Vergleich zu Biologika den Vorteil, dass keine regelmässigen Laborkontrollen nötig sind. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen beeinträchtigen aber die Verträglichkeit.

Medizinischer Bedarf:

Ein Vorteil von Otezla ist die orale Anwendung. Biologika, welche zur Therapie der Psoriasis oder bei Psoriatischer Arthritis zugelassen sind, sind nicht oral verfügbar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Befristung bis zum 31.08.2017.
- Mit einer Limitierung:
Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen UVB und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 24 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.
Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriatischer Arthritis als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs (z.B. Methotrexat), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist. Nicht in Kombination mit Biologika.
Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder Rheumatologie oder dermatologische bzw. rheumatologische Universitätskliniken/ Polikliniken erfolgen.

- ohne therapeutischen Quervergleich, da nicht aufgezeigt wurde, dass Otezla gleich wirksam ist wie Biologika. Die Kurkosten von Otezla sind wie folgt:

	Dosie- rung	FAP	Kosten/ Einheit	Kosten/ 1. Jahr	Folgejahr	5-Jahres Mittelwert
Otezla Apremilast	30mg 2x / Tag	56 Tabl. 30mg Fr. 985.84	Fr. 985.84 für 28 d	13 x Fr. 985.84= 12'816.--	12'816.--	12'816.--

- ohne Innovationszuschlag
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Starterpackung	Fr. 474.98	Fr. 1142.70
56 Filmtabletten 30mg	Fr. 985.84	Fr. 561.70