



(20374) OTEZLA, Amgen Switzerland AG

Erweiterung der Limitierung von OTEZLA per 1. September 2021

1 Zulassung Swissmedic

OTEZLA wurde von Swissmedic per 22. Juni 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 an-gesprochen haben.**”

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

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 die M. Behçet-Krankheit beeinflusst wird sind nicht vollständig aufgeklärt. Der therapeutische Effekt tritt möglicherweise über die Modulation der Produktion von TNF- α , IL-2, IL-8, IL-12, IL-17 und Interferon- γ ein. Eine Erhöhung dieser proinflammatorischen Mediatoren wurden bei Patienten mit M. Behçet beobachtet.

Indikation und bisher eingesetzte Therapien

Morbus Behçet (Behçet Disease (BD)) ist eine entzündliche Erkrankung, die durch wiederkehrende orale Ulcera und zahlreiche potenzielle systemische Manifestationen gekennzeichnet ist. Es wird angenommen, dass die meisten klinischen Manifestationen der BD auf Vaskulitis zurückzuführen sind. In der Behandlung von oralen Ulcera wurden bis jetzt primär topische Kortikosteroide, orales Phenytoin, NSAID (gegen Schmerzen), Azathioprin oder topische Sucralfate eingesetzt, sowie Colchicin. 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 beschrieben ¹.

Studie 1

Hatemi et al., Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome, N Engl J Med, 381 (20), 1918-1928 2019 Nov 14

Design

1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische, Phase III Studie an 207 Patienten. Primärer Endpunkt nach 12 Wochen und einer 52-wöchigen Verlängerungsphase ohne Placebo-Arm.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- Patienten ≥ 18 Jahre
- Diagnose mit Morbus Behçet (BD) gemäss International Study Group criteria²
- Aktive orale Ulzeration (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.)

Relevante Ausschlusskriterien

- Behçet-bezogene aktive Beteiligungen der inneren Organe, welche zu einer systemischen Behandlung geführt haben, in den letzten 12 Monaten vor der Studie
- 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.

Intervention

2 x täglich 30 mg Apremilast vs. Placebo

Primärer Endpunkt

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.

Rückgang der Anzahl an oralen Ulcera konnte bereits in Woche 1 beobachtet werden.

12-wöchige Phase	Placebo	OTEZLA
	N = 103	N = 104
Fläche unter der Kurve (AUC) für die Gesamtzahl an oralen Ulcera	222.1 \pm 15.9	129.5 \pm 15.9
Behandlungsunterschied (95 %-iges Konfidenzintervall)	-92.6 (-130.6 – -54.6) (P < 0.001)	

¹ UpToDate – Treatment of Behçet syndrome, Smith et al. (last updated: Feb 03, 2020.)

² Rezidivierende orale Ulzerationen (erforderlich), rezidivierende genitale Ulzerationen, Augenläsion, Hautläsionen, positiver Pathergie-Test (Behçetin-Test)

Sekundäre Endpunkte

Die Studie hatte 13 sekundäre Endpunkte, davon wiesen 7 sekundäre Endpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen der OTEZLA- und der Placebo-Gruppe auf.

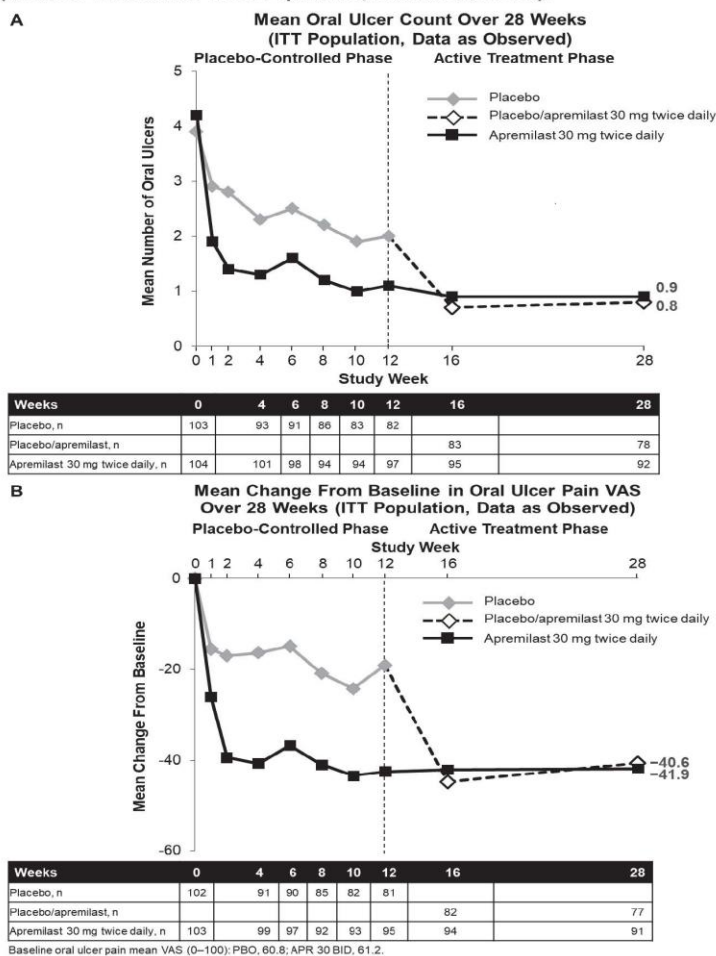
Folgende 7 sekundäre Endpunkte waren signifikant (mind. $P < 0.05$) unterschiedlich:

12-wöchige Phase (95 %-iges Konfidenzintervall)	Placebo	OTEZLA
	N = 103	N = 104
Veränderung gegenüber Ausgangswertes des Schmerzes bzgl. oraler Ulcera in Woche 12 (100 mm VAS-Skala)	-18.7 ± 3.3	-42.7 ± 3.1
	-24.1 (-32.4 – -15.7) (P < 0.0001)	
Veränderung gegenüber des Ausgangswertes von "Behçet's Syndrome Activity Scale score" in Woche 12 (Skala von 0 – 100)	-8.8 ± 2.0	-19.8 ± 1.8
	-11.0 (-15.6 – -6.4) (P < 0.0001)	
Morbus Behçet: "Current Activity Form components" – Veränderung gegenüber des Ausgangswertes in Woche 12		
Behçet's Disease Current Activity score (Skala von 0 – 12)	-0.6 ± 0.2	-1.1 ± 0.2
	-0.5 (-1.0 – -0.0) (P < 0.0367)	
Wahrnehmung Patient (Patient's perception of disease activity) (Skala von 1 – 7)	-1.2 ± 0.2	-1.8 ± 0.2
	-0.6 (-1.0 – -0.2) (P < 0.0077)	
Wahrnehmung Arzt (Physician's overall perception of disease) (Skala von 1 – 7)	-1.1 ± 0.2	-1.7 ± 0.2
	-0.7 (-1.0 – -0.3) (P < 0.0006)	
Vollständiges Ansprechen oralen Ulcera bis Woche 6 nach Verabreichung und frei von oralen Ulcera für ≥ 6 Wochen (% Patienten)	5	30
	25 (16 – 35)	
Mediane Zeit bis zum Vollständigen Ansprechen bei oralen Ulcera (in Wochen)	8.1 (4.7 – NR)	2.1 (2.0 – 4.0)
	2.4 (1.7 – 3.4)	
Vollständiges Ansprechen für orale Ulcera (% Patienten)	22	53
	31 (18 – 43)	
Veränderung gegenüber Ausgangswert in "Behçet's Disease Quality of Life score"³ in Woche 12 (Skala 0 – 30)	-1.2 ± 0.8	-4.3 ± 0.8
	-3.1 (-4.9 – -1.3) (P < 0.0008)	

³ Besteht aus 30 selbst ausgefüllten Elementen, die krankheitsbezogene Einschränkungen der Aktivitäten des Patienten und die emotionale Reaktion des Patienten auf diese Einschränkungen messen. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 30. 0 stellt keinen Einfluss des Behçet-Syndroms auf die QoL eines Patienten dar, und 30 stellt den größten Einfluss dar.

Die Reduktion der Anzahl der oralen Ulcera sowie des Schmerzes assoziiert mit den oralen Ulcera bei Patienten behandelt mit Apremilast blieben **bis Woche 28** erhalten.

Figure S4. (A) Number of Oral Ulcers and (B) Pain (VAS) of Oral Ulcers over 28 Weeks (Modified Intention-to-Treat Population, Data as Observed).



Folgende Punkte waren **nicht** signifikant unterschiedlich: Vollständiges Ansprechen bei genitalen Ulcera in der Woche 12, keine oralen Ulcera nach vollständigem Ansprechen, Mediane Zeit bis zum Rezidiv, Anzahl oraler Ulcera nach Verlust des vollständigen Ansprechens, Veränderung im „static physician's global assessment of skin lesions total score“ in der Woche 12, Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Schmerzes im Zusammenhang mit genitalen Ulcera.

Studie 2

Hatemi et al., Apremilast for Behçet's Syndrome — A Phase 2, Placebo-Controlled Study, *N Engl J Med*, 2015 Apr 16;372(16):1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684.

Design

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

Primärer Endpunkt nach 12 Wochen und einer 12-wöchigen Verlängerungsphase.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- Patienten ≥ 18 Jahre
- mind. 1 orale oder genitale Ulcera innerhalb 28 Tage (Bevor Screening)

Relevante Ausschlusskriterien

- Beteiligung der grossen Organe
- Schwanger / Stillen
- Aktive oder chronische Infektionen

Intervention

2 x täglich 30 mg Apremilast vs. Placebo

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt: Anzahl oraler Ulcera in der Woche 12.

Anzahl an oralen Ulcera in der Woche 12 war in der Aprelimast-Gruppe signifikant tiefer als in der Placebogruppe.

12-wöchige Phase	Placebo N = 56	OTEZLA N = 55
	2.1 ± 2.6	0.5 ± 1.0
Anzahl oraler Ulcera in Woche 12	(P < 0.001)	

Sekundäre Endpunkte

12-wöchige Phase	Placebo N = 56	OTEZLA N = 55
	155.5 ± 96.1	59.9 ± 93.5
Fläche unter der Kurve (AUC) für die Anzahl an oralen Ulcera	(P < 0.001)	
Veränderung gegenüber Ausgangswertes des Schmerzes bzgl. oraler Ulcera in Woche 12 (100 mm VAS-Skala)	-16.0 ± 32.5	-44.7 ± 24.3
	(P < 0.001)	

Medizinische Leitlinien

EULAR - Recommendation 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome (Hatemi G, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:808–818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225)

Recommendation 1: mucocutaneous involvement

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. (Level of evidence: IB; strength of recommendation: A)

*[...] Drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, TNF-alpha inhibitors or **apremilast** should be considered in selected cases (Level of evidence: IB; strength of recommendation: A)*

UpToDate – Treatment of Behçet syndrome, Smith et al. (Literature review current through: Mar 2020. This topic last updated: Feb 03, 2020.)

Apremilast for oral ulcers in Behçet syndrome (November 2019)

*Most patients with Behçet syndrome manifest painful and recurrent oral aphthous ulcers. A trial of 207 patients with Behçet syndrome and active oral ulcers found that **apremilast**, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, resulted in a greater reduction in the number of oral ulcers after 12 weeks, with continuation of this benefit out to 28 weeks [1]. Apremilast also improved pain scores and approximately doubled the number of patients with complete resolution of ulcers compared with placebo. **Apremilast** was associated with more adverse events, including diarrhea, nausea, and headache. Although colchicine has traditionally been used for prevention of recurrent oral ulcers and is still generally favored based on rapid onset, low cost, and tolerability, apremilast is another option.*

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 su-calfate 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. [...]

- Data from two randomized trials suggest that apremilast is beneficial in treating oral ulcers. A randomized phase II trial including 111 patients with Behçet syndrome found that patients who received apremilast had a lower mean number of oral ulcers at 12 weeks, as compared with those in the placebo group (0.5 versus 2.1). A phase III trial with 207 patients also reported an improvement in the mean number of oral ulcers after 12 weeks, with continuation of this benefit out to 28 weeks. Other outcomes that favored the apremilast group included a decrease in pain of oral ulcers as well as the proportion of complete responders for oral ulcer resolution (52.9 versus 22.3 percent). The improvement observed at week 12 was sustained to week 28 and beyond. In both trials, some patients had genital ulcers, and there was a trend towards improvement, but the studies were not designed to assess this outcome. More data are needed to determine whether apremilast is effective for genital ulcers as well as other manifestations of Behçet syndrome. Apremilast was associated with more adverse events, including diarrhea, nausea, and headache.

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, [...].

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es gibt keine Head-to-Head Daten mit den bisher eingesetzten Arzneimittel zur Behandlung von oralen Ulcera bei BD. 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.*

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit der bisher eingesetzten Therapien

Im 2020 wurde von Cabras et al.⁴ ein systematisches Review publiziert, welches sich unter anderem mit der Fragestellung beschäftigt hat, ob Colchicin eine Therapieoption zur Behandlung von oralen Ulcera bei Morbus Behçet, bzw. bei idiopathischen oder sekundär rezidivierenden oralen Ulcera darstellt.

Es wurden folgende 4 randomisierte klinische Studien eingeschlossen welchen den Effekt von Colchicin auf orale Ulcera bei Morbus Behçet untersucht haben: Aktulga et al.⁵ (1980), Masuda et al.⁶ (1989), Yurdakul et al.⁷ (2001) und Davatchi et al.⁸ (2009). Zwei der drei Placebo kontrollierten Studien konnten einen signifikanten Effekt von Colchicin gegenüber Placebo aufzeigen. Die vergleichende Studie von mit Ciclosporin zeigte die Überlegenheit von Ciclosporin gegenüber Colchicin auf.

Aufgrund der Resultate, der Methodik und der Heterogenität der Studien kommen die Autoren zur Schlussfolgerung, dass es momentan nicht möglich ist die Wirksamkeit von Colchicin auf orale Ulcera bei Morbus Behçet zu beweisen oder zu widerlegen. Bereits im 2014 wurde von Taylor et al.⁹ ein Review (Cochrane Systemic Reviews) durchgeführt, welches zu vergleichbaren Resultaten gekommen ist. Dabei wurden verschiedene Interventionen zur Behandlung von oralen Ulcera bei Morbus Behçet unter-

⁴ Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review, Cabras et al., J Oral Pathol Med. 2020;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/jop.13020>

⁵ A double blind study of colchicine in Behçet's disease, Aktulga E et al., Haematologica. 1980;65(3):399-402.

⁶ Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease, Masuda et al, Lancet. 1989;1(8647):1093-1096.

⁷ A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome, Yurdakul et al., Arthritis Rheum. 2001;44(11):2686-2692.

⁸ Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial, Davatchi et al., Mod Rheumatol. 2009;19(5):542-549.

⁹ Interventions for managing oral ulcers in Behçet's disease, Taylor J, Glennly AM, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R, Pemberton MN. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD011018.

sucht. Es wurden 15 Studien eingeschlossen. Untersucht wurden 7 verschiedene systemische Interventionen, darunter Colchicin, Corticosteroide und Thalidomid. Aprelimast war kein Teil des Reviews. Aufgrund der schlechten Methodik von vielen Studien, der Heterogenität der Endpunkte und unangemessene Darstellung der Ergebnisse war das Review limitiert. Die Autoren fanden ungenügende Beweise um die Wirksamkeit der verschiedenen Interventionen zu beweisen oder zu widerlegen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

OTEZLA senkte im Vergleich zu Placebo signifikant die Fläche unter der Kurve (AUC) für die Gesamtzahl an oralen Ulcera, senkte signifikant den Schmerz in Bezug auf orale Ulcera und erhöhte signifikant die QoL im Vergleich zu Placebo. Einen Vergleich zu den bisher eingesetzten Arzneimitteln (z.B. Corticosteroide, Colchicin) liegt nicht vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

OTEZLA wird in 2 verschiedenen Packungen angeboten:

- Filmtabl, 30 mg, 56 Stk
- Filmtabl, 4x10 mg / 4x20 mg / 19x30 mg, 27 Stk (Starterpackung)
- In der Studie von Hatemi et al. wurde 2 x täglich 30 mg OTEZLA oral eingenommen. In der ersten Woche erfolgte eine Dosistitration.
- 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 ausländischer Zulassungsbehörden

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 ausländischer Institute

HAS (Protocole National de Diagnostic et de Soins – Maladie de Behçet, Décembre 2019)

Dans des cas très particuliers (patients réfractaires avec une atteinte cutanéomuqueuse très sévère), d'autres traitements tels que l'aprémilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4), les anti-TNFα, l'azathioprine, le thalidomide ou l'ustekinumab peuvent être envisagés.

Dans un essai clinique randomisé de phase II incluant 111 patients adultes avec aphtose récurrente, l'aprémilast (Otezla®) (30 mg x 2/j), a réduit de façon significative le nombre moyen d'ulcères oraux par patient, comparé au placebo.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz ist momentan kein Arzneimittel spezifisch zur Behandlung von oralen Ulcera bei BD zugelassen. Zur Behandlung werden diverse Arzneimittel eingesetzt (Kortikosteroide, Colchicin, Azathioprin, etc.). Es besteht ein medizinischer Bedarf für diese Indikation.

Die Erfahrungen mit OTEZLA in der Behandlung der oralen Ulcera sind sehr begrenzt. Inwieweit OTEZLA den medizinischen Bedarf abdecken kann und wo der Platz in der Therapie ist, vor allem auch aufgrund des hohen Preises, wird sich erst in den nächsten Jahren zeigen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Fazit zur Zweckmässigkeit: Wirksamkeit und Sicherheit führen zu Platz in der Therapie. Der medizinische Bedarf in der Schweiz ist gegeben und die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells:
Die Zulassungsinhaberin verzichtet auf 35% des voraussichtlichen Gesamtumsatzes durch die neue Indikation. Aufgrund des von der Zulassungsinhaberin prognostizierten Gesamtumsatzes erfolgt eine prozentuale Senkung des FAP über sämtliche Packungen um **0.75%**,
- die Anwendung des Prävalenzmodells wird zudem der Auflage verknüpft, dass eine Rückvergütung von 35% der Mehreinnahmen und eine entsprechende weitere Preissenkung erforderlich werden, wenn die die von der Zulassungsinhaberin einzureichende Gesamtumsatz (IQVIA Zahlen APO/SD/SPI) den prognostizierten Gesamtumsatz nach 24 Monaten überschreitet.
- 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, 30 mg, 56 Stk	Fr. 753.90	Fr. 881.90
Filmtabl, 4x10,4x20,19x30 mg, 27 Stk	Fr. 357.68	Fr. 427.00

- 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 abubrechen.

Befristete Limitation bis 31.08.2023

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 folgender Auflage:

Auflage Prävalenzmodell: Die Limitationsänderung wird mit der Auflage verbunden, dem BAG bis spätestens am 01. November 2023 (Verfügungszeitpunkt + 2 Jahre und 2 Monat) die Gesamtumsatzzahlen (inkl. Mehrumsatz) einzureichen. Übersteigt der tatsächliche Gesamtumsatz den von der Zulassungsinhaberin angegebenen voraussichtlichen Gesamtumsatz, verpflichtet das BAG die Zulassungsinhaberin zur Rückerstattung von 35% der erzielten Mehreinnahmen an die gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG und zu einer weiteren angemessenen Preissenkung.,

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. August 2023.