

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Signaltransduktion der Adenylatcyclase	8
Abbildung 2: Chemische Struktur von Apremilast	9
Abbildung 3: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
BS	Behçet Syndrom
bzw.	Beziehungsweise
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
DMARD	Krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln
IFN γ	Interferon γ
IL	Interleukin(e)
inkl.	Inklusive
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
PDE	Phosphodiesterase
PDE4	Phosphodiesterase 4
PKA	Proteinkinase A
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSOR	Plaque-Psoriasis
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
u. a.	Unter anderem
UVA	Ultraviolett A
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Apremilast
Handelsname:	Otezla®
ATC-Code:	L04AA32

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10991865	EU/1/14/981/001	10 mg 20 mg 30 mg	27 Filmtabletten, davon 4 à 10 mg, 4 à 20 mg und 19 à 30 mg
10991871	EU/1/14/981/002	30 mg	56 Filmtabletten
10991888	EU/1/14/981/003	30 mg	168 Filmtabletten
Noch nicht bekannt	EU/1/14/981/004	10 mg 20 mg	27 Filmtabletten, davon 4 à 10 mg und 23 à 20 mg
Noch nicht bekannt	EU/1/14/981/005	20 mg	56 Filmtabletten
Zum Zeitpunkt des Beginns des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V sind die 10 mg/20 mg Packung und 20 mg Packung zu Apremilast noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es existieren noch keine Pharmazentralnummern. PZN: Pharmazentralnummer; mg: Milligramm.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Apremilast (Otezla®) ist ein niedermolekularer Inhibitor des zellulären Enzyms Phosphodiesterase 4 (PDE4) zur oralen Anwendung. Die Erstzulassung von Apremilast erfolgte am 15.01.2015 und umfasste folgende Anwendungsgebiete (AWG):

- 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 haben oder diese nicht vertragen haben.
- 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 Ultraviolett A (UVA)-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (1).

Am 08.04.2020 erfolgte die Zulassungserweiterung von Apremilast für folgendes AWG:

- Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt (1).

Seit dem 21.10.2024 ist Apremilast zusätzlich für folgendes AWG zugelassen:

- Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt (1).

Das zuletzt genannte AWG ist Gegenstand der Bewertung des Zusatznutzen auf Basis des vorliegenden Nutzendossiers.

Krankheitsbild der pädiatrischen Psoriasis

Psoriasis ist eine nicht infektiöse, chronisch verlaufende, lebenslange, systemische Autoimmunerkrankung, die sich bezüglich Morphologie, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet (2, 3). Die Erkrankung ist mit Adipositas und weiteren schwerwiegenden Risikofaktoren, wie kardiovaskulären Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und prädiabetischer Stoffwechsellaage), Arthritiden, Krebs- und Lebererkrankungen sowie Depressionen assoziiert (4-7).

Ausgelöst wird die Psoriasis durch eine polygene Veranlagung sowie umweltbedingte Faktoren. Nach dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis beruht die Pathogenese auf einer chronischen Entzündung, vermittelt durch CD4- und CD8-positive T-Lymphozyten, welche wiederum durch dendritische Zellen in den Psoriasisherden aktiviert werden. Diese Lymphozyten infiltrieren die Dermis und die Epidermis und setzen proinflammatorische Zytokine frei, darunter den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interferon γ (IFN- γ), welche zu lokaler Vasodilatation und Keratinozytenproliferation führen. Infolgedessen kommt es zum Verlust der Fähigkeit zur Kontrolle der Zellerneuerung der Epidermis, was zu einer Verdickung der Epidermis und zu einer unzureichenden Keratinbildung führt (8, 9). Hinsichtlich der Pathogenese werden Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen angenommen, wobei diese Prozesse bei Kindern noch unzureichend erforscht sind (9). Aktuelle Studien zeigen, dass sich die Expression von TNF- α , Interleukin (IL)-17 und IL-22 in Hautläsionen pädiatrischer Patientinnen und Patienten von der Expression in Hautläsionen Erwachsener unterscheidet (10, 11). Gleichzeitig wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Th17-Zellen zwischen Kindern und Erwachsenen gefunden (12). Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

Zentrale Bedeutung des Botenstoffes „zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)“

Eine Schlüsselrolle im Zellzyklus zur Kontrolle von Immunreaktionen nimmt der intrazelluläre sekundäre Botenstoff „zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)“ ein, indem er als Übersetzer extrazellulärer Reize in intrazelluläre Signale fungiert. Diese Signalkaskade reguliert die Expression einer Vielzahl von Genen und damit physiologische Prozesse sowie Entzündungsreaktionen (13).

Auf molekularer Ebene wird durch Bindung von Entzündungsmediatoren (u. a. Chemokine, Leukotriene, Prostaglandine) an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren ein membrangebundenes Enzym, die Adenylatcyclase, aktiviert. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von cAMP aus Adenosintriphosphat (ATP). Ein Anstieg der cAMP-Konzentration innerhalb der Zelle löst eine

Aktivierung von Effektorproteinen wie der Proteinkinase A (PKA) aus, was letztlich die Transkription antiinflammatorischer Gene fördert und proinflammatorischer Gene hemmt (14-16). Diese Änderung der zellulären Genexpression zeigt sich unter anderem in einer gesteigerten Produktion und Ausschüttung von entzündungshemmenden Botenstoffen wie IL-10. Gleichzeitig verringert sich die Konzentration entzündungsfördernder Zytokine wie IL-2, IL-12, IL-17, IL-23, TNF- α und IFN- γ . Diese Vorgänge führen schließlich zu einer Gegenregulation von Entzündungsreaktionen (15-18). Sinkt die cAMP-Konzentration hingegen, kann es wieder zur Expression proinflammatorischer Zytokine und somit zu einer Inflammation kommen (15, 16).

Regulation der zellulären cAMP-Konzentration

Die intrazelluläre Konzentration von cAMP wird durch die Aktivität zweier Enzymklassen bestimmt (siehe Abbildung 1): In einem ersten Schritt synthetisieren Adenylatcyclasen cAMP aus ATP; nachfolgend wandeln Phosphodiesterasen (PDE) das cAMP mittels Hydrolyse zu Adenosinmonophosphat (AMP) um (15, 19). Es gibt 11 verschiedene PDE-Subtypen (PDE1 - PDE11). Innerhalb dieser Subtypen existieren zahlreiche Isoformen, die sich in ihrer Substratspezifität und ihrer Verteilung in bestimmten Zellen und Geweben unterscheiden (20). Bei inflammatorischen Erkrankungen ist die spezifisch in Immunzellen vorkommende PDE4 von zentraler Bedeutung (16).

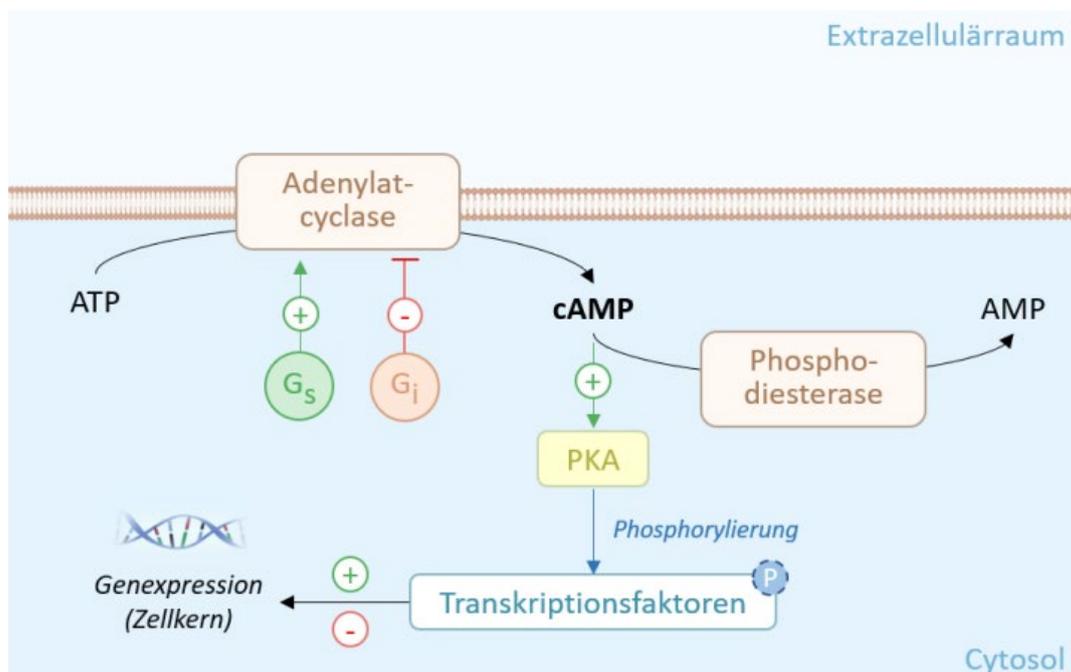


Abbildung 1: Signaltransduktion der Adenylatcyclase

Quelle: modifiziert nach (15, 21)

Nach Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren stimulieren G_s-Proteine die Adenylatcyclase, die wiederum cAMP aus ATP synthetisiert. cAMP aktiviert daraufhin die PKA, die wiederum über eine Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren eine veränderte Genexpression im Zellkern bewirkt. Beendet wird die Signalwirkung durch eine Phosphodiesterase, die cAMP zu AMP umwandelt. Adenylatcyclasen werden durch G_i-Proteine inhibiert.

AMP: Adenosinmonophosphat; ATP: Adenosintriophosphat; cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat; PKA: Proteinkinase A.

Wirkmechanismus von Apremilast

Apremilast, der membrangängige niedermolekulare Wirkstoff von Otezla® (siehe Abbildung 2), hemmt spezifisch alle zellulären Isoformen der PDE4 (15). Dieser Subtyp der PDE ist cAMP-spezifisch und wird überwiegend in entzündungsrelevanten Immunzellen gebildet (22). Dazu zählen unter anderem T-Zellen, Monozyten, Makrophagen, neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie dendritische Zellen (23).

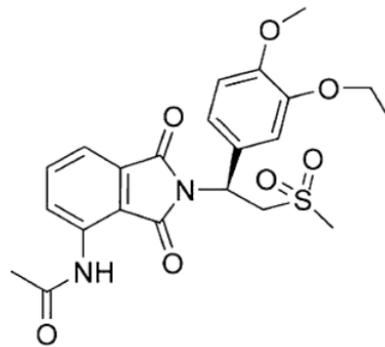


Abbildung 2: Chemische Struktur von Apremilast

Quelle: modifiziert nach (18)

Apremilast greift durch eine kompetitive, reversible Inhibierung der PDE4 in das Entzündungsgeschehen ein, bewirkt eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels und führt damit zu den beschriebenen anti-entzündlichen Effekten: Hemmung der Produktion entzündungsfördernder Zytokine (z. B. IL-12, IL-17, IL-23 und TNF- α) und gleichzeitig vermehrte Sekretion entzündungshemmender Botenstoffe wie IL-10 (siehe Abbildung 3). Dabei zeigt Apremilast einen starken immunmodulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem bei gleichzeitig geringem Einfluss auf die adaptive Immunantwort (18). So verringert Apremilast durch die selektive Hemmung der PDE4 die Produktion proinflammatorischer Zytokine in plasmazytoiden dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen und T-Zellen, wohingegen die Vermehrung von T- und B-Zellen (und deren Antikörperproduktion) im Rahmen der adaptiven Immunantwort unbeeinflusst bleibt (15, 18).

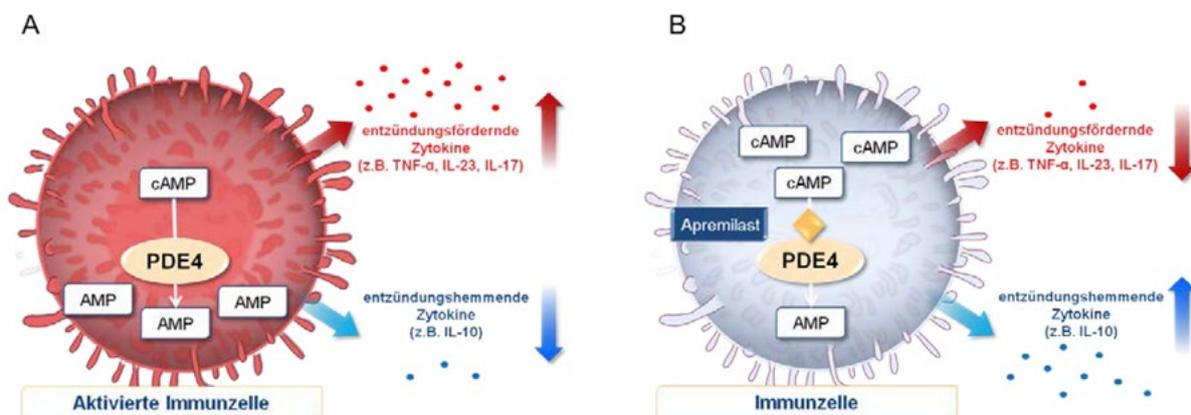


Abbildung 3: Illustration des Wirkmechanismus von Apremilast

Quelle: modifiziert nach (16)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(A) In aktivierten Immunzellen wird cAMP durch PDE4 zu AMP abgebaut. Die geringe cAMP-Konzentration führt zu einer vermehrten Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine. (B) Die Hemmung der PDE4 durch Apremilast bewirkt einen Anstieg der cAMP-Konzentration, wodurch die Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine reduziert wird und vermehrt entzündungshemmende Zytokine ausgeschüttet werden.

AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat; IL: Interleukin(e); PDE4: Phosphodiesterase 4; TNF- α : Tumornekrosefaktor α .

Der Wirkmechanismus von Apremilast in der Therapie der pädiatrischen Psoriasis beruht auf einer intrazellulär immunmodulierenden Intervention durch die spezifische Hemmung der PDE4. Durch die dominierende Produktion von PDE4 in Immunzellen wirkt Apremilast gezielt auf die an der Entzündungsreaktion beteiligten Zellen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Apremilast und der kompetitiven, selektiven Inhibition der PDE4 wird die Produktion entzündungsfördernder Zytokine in Immunzellen reversibel gehemmt und damit direkt eine Immunmodulation erreicht, ohne das Immunsystem vollständig zu supprimieren (15).

Im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem wird das adaptive Immunsystem durch Apremilast nur geringfügig beeinflusst. Damit bleibt dessen Funktionsfähigkeit weitestgehend erhalten (15). Die meisten Therapieprinzipien, die eine Immunsuppression bewirken, führen zu opportunistischen Infektionen. Diese unerwünschte Wirkung blieb in den klinischen Studien unter Apremilast-Behandlung aus, wodurch die selektive Wirkung von Apremilast bestätigt wird (15, 24).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	nein	21.10.2024	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Kg: Kilogramm.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den weiteren zugelassenen AWG in Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation von Apremilast (Otezla[®]) (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).	15.01.2015
Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis (PSOR) 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.	15.01.2015
Otezla ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom (BS) assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt.	08.04.2020
Quelle: (1) BS: Behçet-Syndrom; DMARD: Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSOR: Plaque-Psoriasis; PUVA: Psoralen in Kombination mit UVA-Licht; UVA: Ultraviolett A.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zu den weiteren zugelassenen AWG in Tabelle 2-4 basieren auf der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel in Abschnitt 2.1 basieren auf der Fachinformation von Apremilast (Otezla®). Die Beschreibungen des Krankheitsbildes und des Wirkmechanismus beruhen auf den Angaben der Fachinformation sowie den in einer ergänzenden Freihandsuche identifizierten Originalartikeln. Alle verwendeten Quellen sind zitiert und in der Referenzliste aufgeführt. Die Informationen zum zugelassenen AWG, auf das

sich das Dossier bezieht, sowie zu den weiteren in Deutschland zugelassenen AWG, wurden der Fachinformation von Apremilast (Otezla®) entnommen (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla® Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
2. Raharja A, Mahil SK, Barker JN 2021. Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine*. 21(3): 170-173. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>
3. Nestle F, Kaplan D, Barker J 2009. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 361(5): 496-509. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804595>
4. Phan K, Lee G, Fischer G 2020. Pediatric psoriasis and association with cardiovascular and metabolic comorbidities: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Dermatology*. 37(4): 661-669. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.14208>
5. Lebwohl M, Langley RG, Paul C, et al. 2022. Evolution of Patient Perceptions of Psoriatic Disease: Results from the Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment (UPLIFT) Survey. *Dermatology and therapy*. 12(1): 61-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00635-4>
6. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. 2009. Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Archives of Dermatology*. 145(6): 700-703. <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2009.94>
7. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. 2013. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity: A Population-Based Study. *JAMA Dermatology*. 149(10): 1173-1179. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5015>
8. Laffitte E, Izakovic J 2007. Psoriasis de l'enfant. *Revue Medicale Suisse*. 3(109): 1100-1104. <http://dx.doi.org/10.53738/REVMED.2007.3.109.1100>
9. Kim HO, Kang SY, Kim JC, et al. 2021. Pediatric psoriasis: From new insights into pathogenesis to updates on treatment. *Biomedicines*. 9(8): 940. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9080940>
10. Cordoro KM, Hitraya-Low M, Taravati K, et al. 2017. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 77(3): 417-424. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.017>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Kim JC, Kim SM, Soh BW, et al. 2020. Comparison of Cytokine Expression in Paediatric and Adult Psoriatic Skin. *Acta Dermato-Venereologica*. 100(4). <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3396>
12. Zhang L, Li Y, Yang X, et al. 2016. Characterization of Th17 and FoxP3+ Treg cells in paediatric psoriasis patients. *Scandinavian Journal of Immunology*. 83(3): 174-180. <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12404>
13. Taskén K, Aandahl EM 2004. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiological Reviews*. 84(1): 137-167. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00021.2003>
14. Raker VK, Becker C, Steinbrink K 2016. The cAMP pathway as therapeutic target in autoimmune and inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 7: 123. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00123>
15. Schafer P, Parton A, Capone L, et al. 2014. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling*. 26(9): 2016-2029. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.05.014>
16. Schafer P 2012. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology*. 83(12): 1583-1590. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.001>
17. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY 2005. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug discovery today*. 10(22): 1503-1519. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03622-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03622-6)
18. Schafer P, Parton A, Gandhi A, et al. 2010. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *British Journal of Pharmacology*. 159(4): 842-855. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x>
19. Wittmann M, Helliwell PS 2013. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatology and therapy*. 3: 1-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-013-0023-0>
20. Francis SH, Blount MA, Corbin JD 2011. Mammalian Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecular Mechanisms and Physiological Functions. *Physiological Reviews*. 91(2): 651-690. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00030.2010>
21. Amgen 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 2. Apremilast (Otezla®). Stand: 05.05.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3715/2020-05-05_Modul%202_Apremilast.pdf [Abgerufen am: 11.10.2024]
22. Hatemi G, Yazici Y 2017. Apremilast for the treatment of Behcet's syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 5(8): 677-681. <http://dx.doi.org/10.1080/21678707.2017.1356716>

23. Li H, Zuo J, Tang W 2018. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 1048. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>
24. Salzberger B, Witzke O 2019. Opportunistische Infektionen. *Der Internist*. 60: 667-668. <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-019-0624-5>