

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.12.2021

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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: Aktivierung verschiedener S1P-Rezeptor-Subtypen durch Ozanimod	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zelluläre Verteilung des S1P-Rezeptors.....	7
Abbildung 2-2: S1P-Rezeptor-Modulation durch Ozanimod	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat (<i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
CCR7	C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CU	Colitis ulcerosa
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration
EKG	Elektrokardiogramm
GTPγS	Guanosin-5'-O-[gamma-thio]-triphosphat
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
S1P ₁₋₅	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Subtypen 1–5
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
β-Arr	β-Arrestin

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:	Ozanimod
Handelsname:	Zeposia®
ATC-Code:	L04AA38

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
16151936	EU/1/20/1442/001	<u>Starterpackung mit 7 Kapseln</u> 0,23 mg bzw. 0,46 mg Ozanimod	7 Kapseln: 4 Kapseln mit 0,23 mg und 3 Kapseln mit 0,46 mg
16783323	EU/1/20/1442/001	<u>Klinikpackung:</u> <u>Starterpackung mit 7 Kapseln</u> 0,23 mg bzw. 0,46 mg Ozanimod	7 Kapseln: 4 Kapseln mit 0,23 mg und 3 Kapseln mit 0,46 mg
16151942	EU/1/20/1442/002	<u>Packung zur Erhaltungstherapie</u> 0,92 mg Ozanimod	28 Kapseln
16151959	EU/1/20/1442/003	<u>Packung zur Erhaltungstherapie</u> 0,92 mg Ozanimod	98 Kapseln
Gemäß den internationalen Standards zur Bezeichnung und Ausweisung der Dosierstärke von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln werden die drei Wirkstärken als 0,23 mg Ozanimod (Äquivalent zu 0,25 mg Ozanimod-Hydrochlorid), 0,46 mg Ozanimod (Äquivalent zu 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid) und 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewiesen. Die Präsentation der klinischen Daten im Dossier (siehe Modul 4) bezieht sich auf die Erhaltungsdosis, dargestellt als 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid.			

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.

Ozanimod ist ein oral anzuwendender niedermolekularer Wirkstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung [1].

Es ist der erste zur Behandlung der CU zugelassene Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator und bindet selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5 [1, 2]. Als zielgerichtetes CU-Therapeutikum bietet Ozanimod einen neuen Wirkmechanismus. Ozanimod bewirkt eine Retention von Lymphozyten in den sekundären Lymphorganen, indem es deren Auswanderung in Blut und Lymphe verhindert. Hierdurch wird reversibel die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert [2]. Ein in der Folge verringertes Einwandern von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in die entzündlich veränderte Darmmukosa ist vermutlich die Grundlage für Ozanimods immunmodulatorische Wirkung und den beobachteten positiven Effekt auf die entzündliche Aktivität der CU [2-4]. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch unbekannt [1].

Die Rolle von Sphingosin-1-Phosphat in physiologischen und pathologischen Prozessen

S1P ist ein löslicher Botenstoff, dem durch seine Interaktion mit dem S1P-Rezeptor eine bedeutsame Rolle in der Regulation verschiedener immunologischer, kardiovaskulärer und neurologischer Prozesse zukommt [2, 5, 6]. Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens in verschiedenen Organsystemen wird der S1P-Signalweg zudem mit einer Reihe immunvermittelter pathologischer Prozesse in Verbindung gebracht, wie z.B. mit Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und insbesondere auch mit entzündlichen Darmerkrankungen wie CU [5, 7-11].

Derzeit sind fünf verschiedene Subtypen des S1P-Rezeptors bekannt, die als S1P₁ bis S1P₅ bezeichnet werden [2, 6, 12]. Das Vorkommen der Rezeptoren auf Immunzellen, Zellen des Lymphgewebes und weiteren Zellarten unterscheidet sich je nach Subtyp (vgl. Abbildung 2-1). Während T- und B-Lymphozyten überwiegend den Rezeptor-Subtyp S1P₁ tragen, wird auf natürlichen Killer-Zellen vorwiegend der Rezeptor-Subtyp S1P₅ exprimiert [5, 12]. Dendritische Zellen, Mastzellen und Makrophagen wiederum zeichnen sich durch eine überwiegende Expression der Rezeptor-Subtypen S1P₁ und S1P₂ aus [5, 12]. S1P₁ wird zudem von lymphatischen Endothelzellen exprimiert [3, 13]. S1P₃ wird neben der Expression durch verschiedene Immunzellen insbesondere auch von Zellen des Erregungsleitungssystems des Herzens verstärkt exprimiert [5, 13]. Der Rezeptor S1P₄, dessen Funktionen noch nicht vollständig geklärt sind, wird vor allem in lymphatischem Gewebe und auf Lymphozyten exprimiert und scheint eine Rolle bei der Aktivierung und Zirkulation von dendritischen Zellen zu spielen [5, 6, 14].

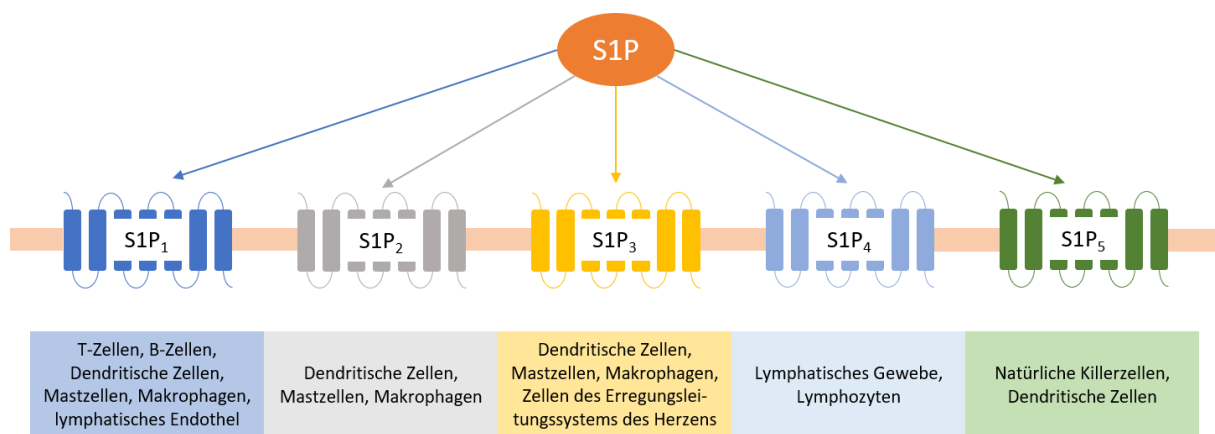


Abbildung 2-1: Zelluläre Verteilung des S1P-Rezeptors

Für jeden Subtyp des S1P-Rezeptors sind Zelltypen hervorgehoben, die diesen verstärkt exprimieren. Es handelt sich hierbei nicht um eine vollständige Darstellung aller Zelltypen, die den jeweiligen Rezeptor-Subtyp exprimieren.

Nach Referenzen [3, 5, 6, 8, 12-14]. S1P₁₋₅: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Subtypen 1–5.

Unter physiologischen Bedingungen fungiert S1P u.a. als „Leitsignal“ für zirkulierende C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7 (CCR7)-positive Lymphozyten bei ihrer Passage durch die sekundären Lymphorgane. Die Lymphozyten werden hierbei mittels eines S1P-Gradienten über

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die Aktivierung des Rezeptors $S1P_1$ chemotaktisch aus den sekundären Lymphorganen zurück in den Kreislauf geleitet (vgl. Abbildung 2-2A). Die Bindung von S1P an $S1P_1$ führt zur temporären Internalisierung des Rezeptors, auf die nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden der Rücktransport von $S1P_1$ zur Zelloberfläche folgt [3]. S1P-Rezeptor-Modulatoren, wie beispielsweise Ozanimod, führen hingegen zum intrazellulären Abbau von $S1P_1$ [2-4, 15, 16]. Die Lymphozyten sind dadurch nicht mehr in der Lage, den S1P-Gradienten wahrzunehmen, und verbleiben infolgedessen in den sekundären Lymphorganen (vgl. Abbildung 2-2B) [2-5, 12].

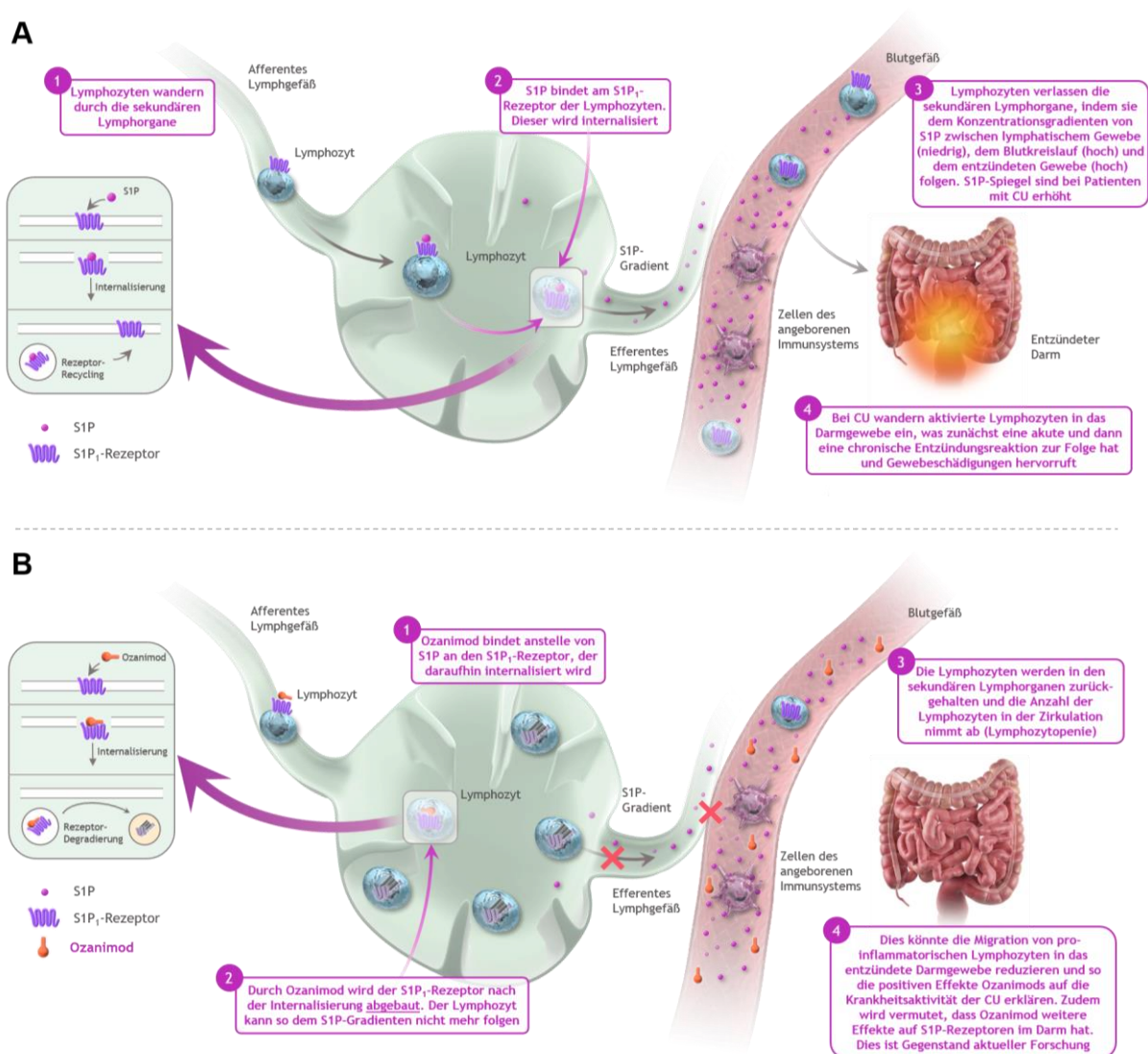


Abbildung 2-2: S1P-Rezeptor-Modulation durch Ozanimod

A: Bedeutung von S1P für die Lymphozyten-Migration und Pathogenese der CU. **B:** Inhibition der Lymphozyten-Migration durch den S1P-Rezeptor-Modulator Ozanimod.

Abbildung modifiziert nach Referenzen [17, 18]. Quellen: [2, 3, 11, 17, 19, 20].

CU: Colitis ulcerosa; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; $S1P_1$: $S1P$ -Rezeptor-Subtyp 1.

Ozanimod als selektiver Modulator der Rezeptor-Subtypen S1P₁ und S1P₅

Ozanimod ist ein oral anzuwendender Wirkstoff, der mit hoher Affinität selektiv an die Rezeptor-Subtypen S1P₁ und S1P₅ bindet (vgl. Tabelle 2-3) [1, 2]. Ozanimod ist nach oraler Einnahme unmittelbar aktiv und wird zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, welche eine hohe Selektivität und Potenz für S1P₁ und S1P₅ aufweisen. Die zwei aktiven Hauptmetaboliten, CC112273 und CC1084037, umfassen gemeinsam mit Ozanimod 94 % der aktiven Substanz im menschlichen Körper (Ozanimod: 6 %, CC112273: 73 %, CC1084037: 15 %). Die Metaboliten unterscheiden sich von Ozanimod hauptsächlich durch ihre Pharmakokinetik [1, 20]. Die Bindung von Ozanimod (und seinen aktiven Metaboliten) an S1P₁ bewirkt einen funktionalen Antagonismus zum physiologischen S1P, der durch einen intrazellulären Abbau des Rezeptors erklärt werden kann [2-4, 15, 16].

Die selektive Rezeptormodulation durch Ozanimod hat eine Reihe positiver Effekte, die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

Mechanismen der Lymphozytenretention in sekundären Lymphorganen

Die Bindung von physiologischem S1P an S1P₁ auf Lymphozyten führt zu einer vorübergehenden Internalisierung des Rezeptors, auf die nach einer gewissen Latenzzeit wieder ein Rücktransport an die Zelloberfläche folgt [3]. Die Bindung von Ozanimod an S1P₁ hingegen hat zur Folge, dass der Rezeptor nach der Internalisierung abgebaut wird [2, 4, 16]. Die Verringerung der S1P₁-Rezeptordichte auf der Oberfläche der Lymphozyten lässt diese unempfindlicher gegenüber S1P werden. Sie können dem chemotaktischen S1P-Gradienten nicht mehr folgen und werden so in den sekundären Lymphorganen zurückgehalten [2-4].

Darüber hinaus wird S1P₁ auch in größerem Maße von lymphatischen Endothelzellen exprimiert. S1P₁-Modulatoren wie Ozanimod können durch ihre Interaktion mit dem Rezeptor die lymphatische Endothelbarriere verstärken und so die transendotheliale Migration von Lymphozyten behindern. Dieser Effekt könnte ebenfalls zur Retention von Lymphozyten in sekundären Lymphorganen beitragen [3, 4].

Verringerte Infiltration pathogener Lymphozyten in die Darmmukosa

Die beschriebenen Mechanismen haben zur Folge, dass die Anzahl der in Blut und Lymphe zirkulierenden Lymphozyten reduziert wird. Ein in der Folge verringertes Einwandern von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in die entzündlich veränderte Darmmukosa ist vermutlich die Grundlage für Ozanimods immunmodulatorische Wirkung und den beobachteten positiven Effekt auf die entzündliche Aktivität der CU (vgl. Abbildung 2-2) [2-4].

Bei den erwachsenen Teilnehmern randomisierter kontrollierter Studien mit Ozanimod in der Indikation CU sowie in der ebenfalls zugelassenen Indikation RRMS war die Anzahl der Lymphozyten in der peripheren Zirkulation innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Therapie im Schnitt auf ca. 45 % ihres Ausgangswertes reduziert und verblieb im weiteren Verlauf der Therapie stabil auf diesem Niveau [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die beobachtete Reduktion der Zahl zirkulierender Immunzellen betraf verschiedene Leukozyten-Subpopulationen in unterschiedlichem Maße. So zeigte sich unter Ozanimod nur eine minimale Reduktion der zirkulierenden Zellen des angeborenen Immunsystems [1]. Hingegen wurde eine deutliche Abnahme der Anzahl der Zellen des adaptiven Immunsystems beobachtet. Dies betraf sowohl B- als auch T-Zellen und war besonders ausgeprägt bei CCR7-positiven CD4⁺ und CD8⁺ (*cluster of differentiation* Typ 4 oder 8) naiven T-Zellen, sowie zentralen Gedächtnis-T-Zellen. CCR7-negative Effektor-Gedächtnis-T-Zellen wandern nicht durch sekundäre Lymphorgane, ihre Funktion wird daher kaum durch Ozanimod beeinflusst [19, 21, 22]. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Ozanimod bei weitgehendem Erhalt der Immunabwehr primär diejenigen Lymphozyten reduziert, denen ein wesentlicher Anteil am chronischen Entzündungsgeschehen der CU zugeschrieben wird [3, 23].

Der Effekt von Ozanimod auf die Lymphozyten ist reversibel. Lymphozyten werden durch die Behandlung mit Ozanimod in den sekundären Lymphorganen zurückgehalten, jedoch nicht eliminiert. Wird die Behandlung mit Ozanimod beendet, erreicht die Lymphozytenzahl in der peripheren Zirkulation im Median nach 30 Tagen wieder Normwerte [1]. Etwa 80 – 90 % der Patienten haben spätestens nach drei Monaten wieder normale Lymphozytenwerte.

Neben der beschriebenen Lymphozytenretention in den sekundären Lymphorganen könnten auch Interaktionen von Ozanimod mit S1P-Rezeptoren in der Darmmukosa, die bei CU-Patienten verstärkt exprimiert werden, zur beobachteten Wirksamkeit Ozanimods beitragen [9, 11]; dies ist Gegenstand aktueller Forschung.

Minimierung potentieller Risiken durch selektive Rezeptormodulation und das Dosierungsschema

Die Molekülstruktur von Ozanimod wurde dahingehend optimiert, dass es selektiv an S1P₁ und S1P₅, jedoch nicht bzw. nur in suprathérapeutischen Dosierungen an S1P₂, S1P₃ und S1P₄ bindet. Das Aktivierungspotential für den Rezeptor S1P₁ ist hierbei circa 10.000-fach höher als für die Rezeptoren S1P₂, S1P₃ und S1P₄ (vgl. Tabelle 2-3) [2].

Tabelle 2-3: Aktivierung verschiedener S1P-Rezeptor-Subtypen durch Ozanimod

		S1P ₁ cAMP ¹	S1P ₁ GTPγS ¹	S1P ₂ GTPγS ¹	S1P ₃ GTPγS ¹	S1P ₄ β-Arr ¹	S1P ₅ GTPγS ¹
Ozanimod	EC ₅₀ [nM]	0,16±0,06	0,41±0,16	>10.000	>10.000	>7.865± 3.697	11±4,3
¹⁾ Gemessen wurde a) die Inhibition der Forskolin-induzierten cAMP-Produktion (S1P ₁), b) die GTPγS-Bindung (S1P ₁ , S1P ₂ , S1P ₃ und S1P ₅) und c) das Signalling von β-Arrestin (S1P ₄). Modifiziert nach: Scott <i>et al.</i> 2016 [2] cAMP: Zyklisches Adenosin-Monophosphat (<i>cyclic adenosine mono phosphate</i>); EC ₅₀ : Mittlere effektive Konzentration; GTPγS: Guanosin-5'-O-[gamma-thio]-triphosphat; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; β-Arr: β-Arrestin							

Diese Selektivität von Ozanimod ist insbesondere im Hinblick auf den Rezeptor-Subtyp S1P₃ von Bedeutung, da dessen Aktivierung mit unerwünschten kardialen Effekten wie z. B. einer Verlängerung des QT-Intervalls durch Zellen des Erregungsleitungssystems in Verbindung gebracht wird [5]. In einer umfangreichen Studie von Tran *et al.* mit gesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass Ozanimod selbst bei suprathérapeutischen Dosen von bis zu 2 mg Wirkstoff keine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht [24].

Wie bei anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren wurde bei der ersten Einnahme von Ozanimod eine initiale Abnahme der Herzfrequenz beobachtet, die vermutlich auf die Aktivierung von S1P₁ auf atrialen Myozyten zurückzuführen ist [21, 24]. Der Abnahme der Herzfrequenz entgegenwirkend sieht die Fachinformation von Zeposia[®] in den ersten Tagen der Behandlung eine schrittweise Anhebung der Ozanimod-Dosis von 0,23 mg auf 0,92 mg vor [1], welche den „First-Dose“-Effekt von Ozanimod abschwächt [1, 24].

Insgesamt zeigt die Erfahrung mit Ozanimod aus drei großen Phase-3-Studien – TRUE NORTH in der Indikation CU und SUNBEAM und RADIANCE Part B in der Indikation RRMS –, dass für Patienten ohne kardiale Vorbelastung eine Anwendung ohne initiales Monitoring angemessen ist [1]. Eine eingehende sechsstündige Überwachung muss bei der Anwendung von Ozanimod nur bei Patienten erfolgen, bei denen sich eine kardiale Vorbelastung bereits in der Anamnese findet oder bei denen während eines initial durchgeführten Elektrokardiogramms (EKG) Auffälligkeiten festgestellt werden [1]. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der, zu einem großen Teil jungen [25, 26], Zielpopulation von Ozanimod keine kardiale Risikokonstellation aufweist. Um etwaigen Sicherheitsbedenken zu begegnen, ist Ozanimod, basierend auf den Ausschlusskriterien von TRUE NORTH sowie von SUNBEAM und RADIANCE Part B, bei Patienten mit kardialen Hochrisiko-Konstellationen kontraindiziert. Hierzu gehören Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der *New York Heart Association* [NYHA] Klasse III/IV hatten, sowie Patienten mit einem Sick-Sinus-Syndrom oder einem atrioventrikulären Block (AV-Block) zweiten (Typ II) oder dritten Grades, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher [1].

Neben dem verbesserten kardialen Sicherheitsprofil durch die Selektivität von Ozanimod für S1P₁ und S1P₅ ergeben sich zusätzlich Vorteile durch verminderte unerwünschte Effekte auf die Differenzierung von Myofibroblasten, die mit der Aktivierung von S1P₃ in Verbindung gebracht werden [27]. Unter Ozanimod ist daher potentiell seltener mit unerwünschten Effekten wie der Entstehung einer Lungenfibrose als unter nicht-selektiven S1P-Rezeptor-Modulatoren zu rechnen.

Die S1P-Rezeptor-Modulation wird außerdem mit dem gehäuftem Auftreten von Makulaödem und anderen ophthalmologischen Komplikationen in Verbindung gebracht [28]. In den bereits genannten drei Phase-3-Studien zu Ozanimod traten Makulaödeme jedoch selten und nur bei vorbelasteten Patienten auf [1, 29].

Reversibilität der Lymphozyten-Reduktion

Die Lymphozyten-Reduktion unter Ozanimod ist reversibel, was eine gewisse Steuerbarkeit des Therapieeffekts ermöglicht. Anders als unter Therapie mit Lymphozyten-depletierenden Antikörpern (z. B. anti-CD20-Antikörpern), bei denen die betroffenen Lymphozyten absterben, werden die Lymphozyten unter Ozanimod nur so lange in den sekundären Lymphorganen zurückgehalten, wie der Wirkstoff und seine aktiven Metaboliten in therapeutisch wirksamer Konzentration vorliegen. Sobald nach Absetzen von Ozanimod S1P₁ wieder auf der Oberfläche der Lymphozyten präsentiert wird, können diese die sekundären Lymphorgane wieder verlassen [1].

Ozanimod als niedermolekularer Wirkstoff mit oraler Darreichungsform

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie (5-Aminosalizylate, Immunsuppressiva wie Azathioprin, sowie Kortikosteroide) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, stehen insbesondere verschiedene Antikörper-Therapien zur Verfügung. Hierzu gehören Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten (TNF- α -Antagonisten; Adalimumab [30], Golimumab [31], Infliximab [32, 33]), ein Integrin-Antagonist (Vedolizumab [34, 35]) und ein Interleukin-Antagonist (Ustekinumab [36]). Im Gegensatz zu diesen Antikörper-Therapien, denen derzeit eine zentrale Rolle in der Behandlung der mittelschweren bis schweren CU zukommt, ist Ozanimod ein niedermolekularer, oral verabreichter Wirkstoff. Da die bei Antikörper-Therapien häufig auftretende Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern (vgl. die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [30-36], sowie [4, 37, 38]) bei niedermolekularen Wirkstoffen keine Rolle spielt, ist für Ozanimod eine langfristige Therapiewirksamkeit (hohe *Drug-Survival-Rate*) zu erwarten.

Darüber hinaus erspart die orale Anwendung den Patienten die bei Antikörper-Therapien notwendigen, potentiell belastenden Infusionen bzw. Injektionen [1, 30-36].

Mit Tofacitinib ist bereits ein weiterer niedermolekularer Wirkstoff im Anwendungsgebiet verfügbar [39]. Gemäß Fachinformation muss Tofacitinib zweimal täglich eingenommen werden [39]. Der Einsatz dieses Janus-Kinase-Inhibitors, dessen Wirkung auf der Hemmung der Signalübertragung bestimmter Zytokin-Rezeptoren beruht, wird jedoch mit verschiedenen Sicherheitsrisiken assoziiert. So liegen zu Tofacitinib derzeit fünf Rote-Hand-Briefe zu Risiken thromboembolischer Ereignisse, kardiovaskulärer Ereignisse, Infektionen und maligner Erkrankungen vor [40-44]. Hierzu gehört u. a. ein im Vergleich zu einer anti-TNF-Behandlung erhöhtes Risiko schwerwiegender venöser thromboembolischer Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, maligner Erkrankungen sowie schwerwiegender und tödlich verlaufender Infektionen.

Zusammenfassung

Ozanimod ist der erste zur Behandlung der CU zugelassene S1P-Rezeptormodulator und bindet selektiv an die S1P-Rezeptorsubtypen 1 und 5. Als zielgerichtetes CU-Therapeutikum bietet Ozanimod einen neuen Wirkmechanismus. Die Modulation des S1P-Signalwegs führt zu einer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

reversiblen Retention von Lymphozyten in den sekundären Lymphorganen, darüber zu einer Abnahme der Lymphozyten in der Zirkulation und vermutlich in direkter Folge zu einer verringerten Infiltration von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in die Darmmukosa, verbunden mit einer Reduktion der entzündlichen Aktivität und der Krankheitssymptomatik.

Ozanimod bindet unter therapeutischen Dosen nicht oder nur mit äußerst geringer Affinität an die S1P-Rezeptor-Subtypen S1P₂, S1P₃ und S1P₄. Diese Selektivität unterstützt die gezielte Wirkung Ozanimods überwiegend auf Lymphozyten, denen ein wesentlicher Anteil am pathologischen Geschehen der CU zugeschrieben wird. Zudem deuten die bisherigen klinischen Daten auf ein günstiges Sicherheitsprofil hin, das unerwünschte *off-target*-Effekte nicht-selektiver S1P-Rezeptormodulatoren potentiell vermeidet.

Als niedermolekularer Wirkstoff ermöglicht Ozanimod im Vergleich zu den bisher in der CU zugelassenen Biologika-Therapien eine einfachere, orale Anwendung ohne die Notwendigkeit von Infusionen oder Injektionen und ohne das Risiko der Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern, die die langfristige Wirksamkeit beeinträchtigen könnten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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
Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nein	18.11.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. CU: Colitis ulcerosa			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Zeposia[®] mit Stand vom November 2021 entnommen [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 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde	20.05.2020
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation von Zeposia[®] mit Stand vom November 2021 entnommen [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 Beschreibung des Wirkmechanismus von Ozanimod beruht auf Angaben der Fachinformation von Zeposia[®] sowie auf Ergebnissen einer nicht systematischen Literaturrecherche über MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Die Auswahl der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verwendeten Suchbegriffe erfolgte in Abhängigkeit des jeweiligen Themenkomplexes. Verwendete Suchbegriffe bezogen sich auf den Wirkstoffnamen, das Anwendungsgebiet oder das Wirkziel (z. B. Sphingosin-1-Phosphat).

Angaben zu einem weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebiet von Ozanimod, der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose, wurden analog recherchiert.

Fachinformationen weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurden herangezogen zur Abgrenzung des Wirkmechanismus von Ozanimod. Diese wurden über den Fachinfo-Service[®] der Rote Liste[®] GmbH (www.fachinfo.de) recherchiert. Waren mehrere zugelassene Präparate mit dem gleichen Wirkstoff verfügbar, so wurde eine Fachinformation beispielhaft ausgewählt.

Die Suche nach Fachinformationen und nach anderen Quellen zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Ozanimod und der weiteren Therapieoptionen erfolgte im Zeitraum von April 2021 bis November 2021.

Sowohl die administrativen Angaben als auch die zugelassenen Anwendungsgebiete von Ozanimod wurden der Fachinformation von Zeposia[®] entnommen.

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia[®] Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. (2016): Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *British journal of pharmacology*; 173(11):1778-92.
3. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuchamy T, Bamias G, Dulai PS, et al. (2019): Cell Trafficking Interference in Inflammatory Bowel Disease: Therapeutic Interventions Based on Basic Pathogenesis Concepts. *Inflamm Bowel Dis*; 25(2):270-82.
4. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuchamy T, Yarur A, Giles DA, et al. (2019): Targeting Cytokine Signaling and Lymphocyte Traffic via Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: JAK Inhibitors and S1PR Agonists. *Frontiers in Pharmacology*; 10(212)
5. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS (2017): Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; 14(4):859-73.
6. Subei AM, Cohen JA (2015): Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS drugs*; 29(7):565-75.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Argollo M, Furfaro F, Gilardi D, Roda G, Allocca M, Peyrin-Biroulet L, et al. (2020): Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis. *Expert opinion on biological therapy*; 20(4):413-20.
8. Karuppuchamy T, Behrens Eh, González-Cabrera P, Sarkisyan G, Gima L, Boyer JD, et al. (2017): Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and modulated during inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunology*; 10(1):162-71.
9. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, Coskun M (2017): Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. *Trends in molecular medicine*; 23(4):362-74.
10. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C (2017): Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*; 16(5):495-503.
11. Montrose DC, Scherl EJ, Bosworth BP, Zhou XK, Jung B, Dannenberg AJ, et al. (2013): S1P₁ localizes to the colonic vasculature in ulcerative colitis and maintains blood vessel integrity. *Journal of lipid research*; 54(3):843-51.
12. Mao-Draayer Y, Sarazin J, Fox D, Schiopu E (2017): The sphingosine-1-phosphate receptor: A novel therapeutic target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Clinical Immunology*; 175:10-5.
13. Bryan AM, Del Poeta M (2018): Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity. *Cellular Microbiology*; 20(5):e12836.
14. Olesch C, Ringel C, Brune B, Weigert A (2017): Beyond Immune Cell Migration: The Emerging Role of the Sphingosine-1-phosphate Receptor S1PR4 as a Modulator of Innate Immune Cell Activation. *Mediators of inflammation*; 2017:6059203.
15. Chun J, Brinkmann V (2011): A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discovery medicine*; 12(64):213-28.
16. Oo ML, Thangada S, Wu MT, Liu CH, Macdonald TL, Lynch KR, et al. (2007): Immunosuppressive and anti-angiogenic sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists induce ubiquitinylation and proteasomal degradation of the receptor. *J Biol Chem*; 282(12):9082-9.
17. Aoki M, Aoki H, Ramanathan R, Hait NC, Takabe K (2016): Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune Cells and Inflammation: Roles and Therapeutic Potential. *Mediators of inflammation*; 2016:8606878.
18. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA (2015): Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature reviews Immunology*; 15(9):545-58.
19. Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer CM, Cree BAC, Zamvil SS (2020): Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*; 7(5):e839.
20. Tran JQ, Zhang P, Surapaneni S, Selkirk J, Yan G, Palmisano M (2019): Absorption, Metabolism, and Excretion, In Vitro Pharmacology, and Clinical Pharmacokinetics of Ozanimod, a Novel Sphingosine 1-Phosphate Receptor Agonist. *Konferenzbeitrag zum ECTRIMS Annual Meeting 2019*.
21. Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, Boehm MF, Rosen H, Smith H, et al. (2017): Results From the First-in-Human Study With Ozanimod, a Novel, Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator. *Journal of clinical pharmacology*; 57(8):988-96.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A (2004): Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annual review of immunology*; 22:745-63.
23. Currò D, Pugliese D, Armuzzi A (2017): *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease*. *Frontiers in Pharmacology*; 8:400.
24. Tran JQ, Hartung JP, Olson AD, Mendzelevski B, Timony GA, Boehm MF, et al. (2018): Cardiac Safety of Ozanimod, a Novel Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clinical pharmacology in drug development*; 7(3):263-76.
25. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012): Ulcerative colitis. *The Lancet*; 380(9853):1606-19.
26. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J (2010): Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*; 31(7):693-707.
27. Clemons B, Bain G, Lai A, Santini A, Goulet L, Boyett M, et al. (2018): Favorable S1P_{R1/R5} Selectivity Profile of Ozanimod Confers Safety Benefit Relating to S1P_{R3}-Mediated Pro-Fibrotic Changes in Fibroblasts. Konferenzbeitrag auf dem 3. jährlichen Forum des Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) in San Diego, 2018.
28. Mandal P, Gupta A, Fusi-Rubiano W, Keane PA, Yang Y (2017): Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye (Lond)*; 31(2):232-40.
29. Cree B, Bar-Or A, Comi G, Selmaj K, Arnold D, Steinman L, et al. (2018): Safety of Ozanimod Versus Interferon β -1a in Two Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled, Double-Dummy Phase 3 Studies in Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE Part B). Konferenzbeitrag auf dem 70. jährlichen Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Los Angeles, 2018
30. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2003): Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab); Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. MSD Sharp & Dohme GmbH (2009): Simponi[®] 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab); Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. MSD Sharp & Dohme GmbH (1999): Remicade[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab); Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (2019): Remsima[®] 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima[®] 120 mg Injektionslösung im Fertigpen (Infliximab); Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Takeda GmbH (2014): Entyvio[®] 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Takeda GmbH (2014): Entyvio[®] 108 mg Injektionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara® 45 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ (2012): Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*; 91(4):635-46.
38. Yarur AJ, Rubin DT (2015): Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*; 21(7):1709-18.
39. Pfizer Pharma GmbH (2017): Xeljanz® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib); Fachinformation. Stand: September 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Pfizer Pharma GmbH (2019): XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile.
41. Pfizer Pharma GmbH (2019): XELJANZ (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-xeljanz2.pdf?__blob=publicationFile.
42. Pfizer Pharma GmbH (2020): XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile.
43. Pfizer Pharma GmbH (2021): XELJANZ (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile.
44. Pfizer Pharma GmbH (2021): XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz2.pdf?__blob=publicationFile.