

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Etrasimod (Velsipity®)*

PFIZER PHARMA GmbH

Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.04.2024

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen .....  | 6        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....   | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 8        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 10       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....  | 12       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 15       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 19       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 22       |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....  | 6            |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 6            |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....   | 7            |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....  | 8            |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 9            |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 10           |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 13           |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 17           |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17           |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....  | 19           |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                               | 20           |

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ALT              | Alanin-Aminotransferase   |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code  |
| CU               | Colitis ulcerosa  |
| EEIG             | Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping) |
| EKG              | Elektrokardiogramm  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GmbH             | Gesellschaft mit beschränkter Haftung   |
| IBDQ             | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire  |
| i.v.             | Intravenös  |
| JAK              | Januskinase   |
| kg               | Kilogramm   |
| mg               | Milligramm  |
| MRT              | Magnetresonanztomographie   |
| NYHA             | New York Heart Association  |
| PML              | Progressive multifokale Leukenzephalopathie   |
| PRES             | Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom   |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |
| S1P              | Sphingosin-1-phosphat   |
| s.c.             | Subkutan  |
| TIA              | Transitorische ischämische Attacke  |
| TNF              | Tumornekrosefaktor  |
| ULN              | Obere Grenze des Normalbereichs ( <i>Upper limit of normal</i> )                        |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>   | PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG |
| <b>Anschrift:</b>  | Friedrichstr. 110<br>10117 Berlin   |
| EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping); GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung |   |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|   |  |
|---|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>  | Pfizer Europe MA EEIG                              |
| <b>Anschrift:</b>   | Boulevard de la Plaine 17<br>1050 Brüssel, Belgien |
| EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping) |  |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|   |  |
|---|--|
| <b>Wirkstoff:</b>   | Etrasimod  |
| <b>Handelsname:</b>   | Velsipity®   |
| <b>ATC-Code:</b>  | L04AE05  |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>  | --   |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>  | 18683347<br>18683376   |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>   | K51.- Colitis ulcerosa:<br>K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9.  |
| <b>Alpha-ID</b>   | I115712 (K51.0), I5659 (K51.2), I5662 (K51.3),<br>I115937 (K51.4), I115938 (K51.5), ID zu K51.8 nicht<br>vorhanden, I26042 (K51.9) |
| Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer |  |



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b> |
|--|--------------------------------------|---|
| Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. | 16.02.2024                           | A                                       |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.<br>CU: Colitis ulcerosa   |                                      |   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| Nicht zutreffend.   | -  |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>  |
|------------------------|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung   |   |
| A                      | Patientenpopulation a):<br><b>Erwachsene</b> Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine <b>konventionelle Therapie</b> unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.   | Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) <i>oder</i> Ustekinumab <i>oder</i> Vedolizumab <i>oder</i> Mirikizumab <i>oder</i> Ozanimod.   |
|                        | Patientenpopulation b):<br><b>Erwachsene</b> Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein <b>Biologikum</b> unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.   | Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab <i>oder</i> einen JAK-Inhibitor (Tofacitinib oder Filgotinib oder Upadacitinib) <i>oder</i> Ustekinumab <i>oder</i> Mirikizumab <i>oder</i> Ozanimod <i>oder</i> einen TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n). |
|                        | Patientenpopulation c):<br><b>Patient:innen von <math>\geq 16</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren</b> mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine <b>konventionelle Therapie</b> unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. | Adalimumab <i>oder</i> Infliximab.  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | Patientenpopulation d):<br><b>Patient:innen von <math>\geq 16</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren</b> mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein <b>Biologikum</b> unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. | Ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab <i>oder</i> Infliximab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n). |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.<br>CU: Colitis ulcerosa; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor |   |  |

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 26. Mai 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (2023-B-054). Die PFIZER PHARMA GmbH stimmt mit der dort getroffenen Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT überein und ergänzt diese um die Wirkstoffe Mirikizumab und Ozanimod für die Patientenpopulation a) sowie um die Wirkstoffe Filgotinib, Upadacitinib, Mirikizumab und Ozanimod für die Patientenpopulation b). Die Ergänzungen der genannten Wirkstoffe liegen darin begründet, dass diese Wirkstoffe in Deutschland zugelassen sind, in der Versorgung der CU eine Rolle spielen und folglich Bestandteil der zVT sein sollten. Die Wirkstoffe Ozanimod, und Filgotinib werden in der aktuellen S3-Leitlinie als Therapieoption neben den vom G-BA genannten Wirkstoffen aufgeführt und wurden auch vom G-BA in den Tragenden Gründen zu Mirikizumab als zVT ergänzt. Mirikizumab, welches erst nach dem Beratungsgespräch die Zulassung für das Anwendungsgebiet erlangt hat, konnte neben Upadacitinib ebenfalls als mögliche Therapieoption identifiziert werden. Um die aktuellste Therapielandschaft abzubilden, werden die genannten Wirkstoffe folglich ergänzend als zVT in Betracht gezogen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der oral verfügbare, selektive S1P-Rezeptormodulator Etrasimod zeigte im Zuge des klinischen Studienprogramms eine hervorragende Wirksamkeit. Unter Etrasimod wurden hohe Ansprechraten während der Induktionsphase wie auch ein dauerhaftes Ansprechen während der Erhaltungsphase und damit einhergehend eine langanhaltende Remission sowie eine steroidfreie Remission erzielt. Somit werden die zentralen Therapieziele der CU, das Erreichen und die Erhaltung der Remission, erreicht. Mit Etrasimod wurde ein rascher Rückgang der für die CU charakteristischen Symptomatik erzielt. Des Weiteren konnte eine mukosale Heilung sowie endoskopische und histologische Verbesserung erreicht werden, womit weitere wichtige Ziele der CU-Therapie erfüllt wurden.

Darüber hinaus konnte unter Etrasimod eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) festgestellt werden. Die Ergebnisse lassen eine hohe Akzeptanz bei den Patient:innen erwarten.

Daneben deuten die Resultate zur Sicherheit auf eine gute Verträglichkeit hin. Etrasimod weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Im Gegensatz zur Therapie mit den meisten Biologika und JAK-Inhibitoren, bei denen schwerwiegende Infektionen zum Nebenwirkungsspektrum gehören, wurde unter Etrasimod bislang keine erhöhte Infektionsrate (Gesamthäufigkeit von Infektionen, Häufigkeit schwerwiegender und opportunistischer Infektionen) festgestellt. Ebenso ist eine Dositration, wie sie bei anderen Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptormodulatoren aufgrund des Risikos für Bradyarrhythmien notwendig ist, unter Etrasimod nicht nötig. Weitere sicherheitsrelevante Vorteile des niedermolekularen Wirkstoffes Etrasimod sind die einfache orale Anwendung sowie das Ausbleiben eines immunogenen Potentials, das mit Biologika assoziiert ist. Eine Ausbildung von Anti-Drug-Antikörper, was häufig bei Biologika auftritt und zur Verringerung der Wirksamkeit bis hin zum Therapieversagen führen kann, ist unter Etrasimod nicht zu erwarten. Ebenfalls können durch die orale Anwendung keine infusionsbedingten Reaktionen bzw. Reaktionen an der Einstichstelle wie bei Injektabilia auftreten. Darüber hinaus kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Etrasimod eine schnelle Normalisierung der Lymphozytenzahl erreicht werden, was zusätzlich zu einem beherrschbaren Sicherheitsprofil beiträgt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Gegensatz zu anderen publizierten RCT mit Biologika und niedermolekularen Wirkstoffen bei Patient:innen mit moderater bis schwerer aktiver CU wurden in ELEVATE UC 52 Patient:innen mit einer auf Proktitis beschränkten Erkrankung eingeschlossen. Diese Patient:innen, für die bisher keine Evidenz vorlag und für die nach Versagen der bisherigen Therapieoptionen ein Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten besteht, profitierten ebenfalls von einer Therapie mit Etrasimod. Sowohl während der Induktionsphase als auch während der Erhaltungsphase konnte eine anhaltende klinische, symptomatische, steroidfreie und histologische Remission sowie eine endoskopische Verbesserung bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit erzielt werden.

Für Patient:innen unter 18 Jahren, für die bislang als Therapie nur zwei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren zugelassen sind, sind die Behandlungsoptionen nach Therapieversagen schnell ausgeschöpft. Mit Etrasimod steht diesen Patient:innen eine weitere effektive und sichere Behandlungsoption zur Verfügung.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |  | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|---|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung  |   |
| A   | Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen | nein  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“.<br>Colitis ulcerosa (CU) |  |   |

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Etrasimod stellt unter Berücksichtigung der oben genannten Gründe und vor dem Hintergrund des bestehenden Bedarfs im Anwendungsgebiet einen wichtigen Baustein in der Therapielandschaft zur Behandlung der moderaten bis schweren CU dar.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod gegenüber der zVT wurden jedoch für keine der Subpopulationen relevante direkt vergleichende Studien identifiziert.

Aus diesem Grund wird kein Zusatznutzen beansprucht.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Etrasimod ist indiziert für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse getrennt für die folgenden vier Subpopulationen dargestellt werden:

- Patientenpopulation a): **Erwachsene** Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
- Patientenpopulation b): **Erwachsene** Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
- Patientenpopulation c): **Patient:innen von  $\geq 16$  bis  $< 18$  Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
- Patientenpopulation d): **Patient:innen von  $\geq 16$  bis  $< 18$  Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die CU ist eine schwere chronische Erkrankung, die Patient:innen über Jahrzehnte hinweg stark belasten kann. Möglichst frühe und wirksame Ansätze zur Krankheitskontrolle helfen, entscheidend in den natürlichen Krankheitsverlauf einzugreifen.

Ein fehlendes Ansprechen während der Induktionsphase (primäres Therapieversagen) oder ein Wirkverlust im Verlauf der Therapie (sekundäres Therapieversagen) wird bei vielen Patient:innen unter den bisher zur Verfügung stehenden und häufig eingesetzten Therapien beobachtet. Die zentralen therapeutischen Ziele - das Erreichen und die dauerhafte Erhaltung der Remission - werden folglich bei betroffenen Patient:innen verfehlt. Sicherheitsrisiken, Unverträglichkeiten und/oder Kontraindikationen führen bei einigen Therapieoptionen zudem zu einer Beschränkung ihres Einsatzes.

Als oral verfügbarer, selektiver S1P-Rezeptormodulator steht Etrasimod Patient:innen ab 16 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren aktiver CU zur Verfügung, die nicht ausreichend mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum behandelt werden konnten. Aufgrund der folgenden Aspekte stellt Etrasimod eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption dar.

- Niedermolekularer S1P-Rezeptormodulator: Etrasimod führt zu einer raschen, aber reversiblen Reduktion zirkulierender Lymphozyten, welche maßgeblich an der Pathogenese der CU beteiligt sind.
- Erreichung der vordringlichen Therapieziele: Unter Etrasimod wurden hohe Ansprechraten während der Induktionsphase als auch ein dauerhaftes Ansprechen während der Erhaltungsphase und damit einhergehend eine langanhaltende Remission sowie eine steroidfreie Remission erzielt.
- Vorteilhaftes Sicherheitsprofil: Etrasimod weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Im Gegensatz zur Therapie mit den meisten Biologika und JAK-Inhibitoren, bei denen schwerwiegende Infektionen zum Nebenwirkungsspektrum gehören, wurde unter Etrasimod bislang keine erhöhte Infektionsrate festgestellt. Ebenso ist eine Dosisitration, wie sie bei anderen S1P-Rezeptormodulatoren aufgrund des Risikos für Bradyarrhythmien notwendig ist, unter Etrasimod nicht nötig.
- Wirksamkeit in beiden Patientenpopulationen: Sowohl Patient:innen, die zuvor mit konventionellen Therapien, als auch solche, die bereits mit Biologika oder JAK-Inhibitoren behandelt wurden, profitierten von einer Behandlung mit Etrasimod.
- Anwenderfreundlich: Oral verfügbar. Die kurze Auswaschphase von 14 Tagen ist zudem auch für bestimmte Lebenssituationen wie z. B. Kinderwunsch von Vorteil.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |  | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung  |  |
| A   | Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen | 14.403 (6.474-27.452)                          |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>CU: Colitis ulcerosa |  |  |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen   | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung  |  |                          |                                 |
| A                      | Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. | Patientenpopulation a): Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. | Kein Zusatznutzen        | 9.302 (4.142-17.839)            |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   |   |                   |                     |
|---|---|-------------------|---------------------|
|   | <p>Patientenpopulation b): Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.</p>   | Kein Zusatznutzen | 4.792 (2.134-9.190) |
|   | <p>Patientenpopulation c): Patient:innen von <math>\geq 16</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.</p> | Kein Zusatznutzen | 205 (91-393)        |
|   | <p>Patientenpopulation d): Patient:innen von <math>\geq 16</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.</p>               | Kein Zusatznutzen | 105 (47-202)        |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |                   |                     |

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |  | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro                        |
|--|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |  |
| A  | Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen | <u>1. Jahr:</u><br>14.696,50 €<br><u>Folgejahr:</u><br>14.696,50 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Colitis ulcerosa (CU) |  |  |

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro   |
|------------------------|--|---|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung  |   |  |  |
| A                      | Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. | Adalimumab  | Teilpopulation a), b), c) und d)             | <u>1. Jahr:</u><br>14.532,01 € - 26.947,24 €<br><u>Folgejahr:</u><br>12.520,82 € - 24.936,04 € |
|                        |  | Filgotinib  | Teilpopulation b)                            | <u>1. Jahr:</u><br>11.661,26 €<br><u>Folgejahr:</u><br>11.661,26 €                             |
|                        |  | Golimumab   | Teilpopulation a) und b)                     | <u>1. Jahr:</u><br>15.901,28 € - 25.112,86 €<br><u>Folgejahr:</u><br>11.420,44 € - 20.999,43 € |
|                        |  | Infliximab i.v.   | Teilpopulation a) und b)                     | <u>1. Jahr:</u><br>25.727,87 € - 26.079,47 €<br><u>Folgejahr:</u><br>19.328,60 €               |
|                        |  | Infliximab i.v.   | Teilpopulation c) und d)                     | <u>1. Jahr:</u><br>19.675,68 € - 26.079,47 €<br><u>Folgejahr:</u><br>14.829,52 € - 19.328,60 € |
|                        |  | Infliximab s.c.   | Teilpopulation a) und b)                     | <u>1. Jahr:</u><br>21.390,07 €<br><u>Folgejahr:</u><br>16.984,86 €                             |
|                        |  | Mirikizumab   | Teilpopulation a) und b)                     | <u>1. Jahr:</u><br>13.498,93 €<br><u>Folgejahr:</u><br>9.968,88 €                              |
|                        |  | Ozanimod  | Teilpopulation a) und b)                     | <u>1. Jahr:</u><br>19.343,15 €<br><u>Folgejahr:</u><br>19.343,15 €                             |
|                        |  | Tofacitinib   | Teilpopulation b)                            | <u>1. Jahr:</u><br>13.717,58 € - 23.429,34 €<br><u>Folgejahr:</u><br>11.825,84 € - 23.322,94 € |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |  |                  |                          |   |
|--|--|------------------|--------------------------|---|
|  |  | Upadacitinib     | Teilpopulation b)        | <u>1. Jahr:</u><br>16.628,27 € - 20.012,06 €<br><u>Folgejahr:</u><br>14.539,55 € -<br>18.536,58 € |
|  |  | Ustekinumab      | Teilpopulation a) und b) | <u>1. Jahr:</u><br>31.267,28 € - 41.360,53 €<br><u>Folgejahr:</u><br>23.950,50 € - 35.872,94 €    |
|  |  | Vedolizumab i.v. | Teilpopulation a) und b) | <u>1. Jahr:</u><br>21.743,25 € - 35.983,64 €<br><u>Folgejahr:</u><br>16.101,07 € - 32.202,14 €    |
|  |  | Vedolizumab s.c. | Teilpopulation a) und b) | <u>1. Jahr:</u><br>20.291,04 €<br><u>Folgejahr:</u><br>14.986,55 €                                |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

i.v.: intravenös; s.c.: subkutan

*Teilpopulation a):* „**Erwachsene** Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

*Teilpopulation b):* „**Erwachsene** Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

*Teilpopulation c):* „**Patient:innen von  $\geq 16$  bis  $< 18$  Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

*Teilpopulation d):* „**Patient:innen von  $\geq 16$  bis  $< 18$  Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Colitis ulcerosa erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 2 mg Etrasimod.

#### ***Versäumte Dosis***

Wird eine Dosis versäumt, sollte die verordnete Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte nicht verdoppelt werden.

#### ***Behandlungsunterbrechung***

Bei einer Unterbrechung der Behandlung für 7 oder mehr aufeinanderfolgende Tage wird empfohlen, bei Wiederaufnahme der Behandlung die ersten 3 Dosen mit Nahrung einzunehmen.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### ***Ältere Patienten***

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Etrasimod sollte bei älteren Patienten über 65 Jahren mit Vorsicht angewendet werden, da nur begrenzte Daten vorliegen und das Risiko für Nebenwirkungen in dieser Bevölkerungsgruppe möglicherweise erhöht ist.

#### ***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Leberfunktionseinschränkung***

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Etrasimod sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etrasimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In Anbetracht der begrenzten Daten bei Jugendlichen ab 16 Jahren sollte Etrasimod mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei einem Körpergewicht unter 40 kg, da die Exposition bei solchen Patienten erhöht sein könnte (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Etrasimod in den ersten 3 Tagen mit Nahrung einzunehmen, um mögliche vorübergehende herzfrequenzsenkende Wirkungen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung abzuschwächen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Etrasimod kann danach mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser eingenommen werden. Sie sollten nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

***Gegenanzeigen***

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III/IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) erlitten haben.
- Patienten mit Anamnese oder Vorliegen eines atrioventrikulären (AV) Blocks zweiten Grades Mobitz-Typ II oder dritten Grades, eines Sick-Sinus-Syndroms oder eines sinoatrialen Blocks. Ausgenommen davon sind Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis oder Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Aktive Malignome.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung******Beginn der Behandlung mit Etrasimod***

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der ersten Dosis empfohlen (siehe unten).

Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Unterbrechung von 7 aufeinanderfolgenden Tagen oder mehr kann eine Wiederholung des EKGs vor Beginn der Behandlung und/oder der Überwachung erwogen werden. Dies erfolgt in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ersten Untersuchung, veränderten Patientenmerkmalen und der Dauer der Unterbrechung. Die Einleitung der Behandlung mit Etrasimod kann zu einer vorübergehenden Senkung der Herzfrequenz und zu AV-Überleitungsverzögerungen führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten, wenn Etrasimod bei Patienten eingesetzt wird, die eine Behandlung mit einem Betablocker erhalten, da es möglicherweise zu additiven Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz kommt. Ähnliche Vorsicht ist geboten, wenn Patienten Kalziumkanalblocker, QT-verlängernde Arzneimittel oder Antiarrhythmika der Klassen Ia und III erhalten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), da die gleichzeitige Verabreichung dieser Substanzen mit Etrasimod zu additiven Wirkungen führen kann.

Eine vorübergehende Unterbrechung einer Betablocker-Behandlung kann vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod erforderlich sein, abhängig von der Ruheherzfrequenz vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod (siehe auch Abschnitt unten und Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wenn eine Unterbrechung für notwendig erachtet wird, kann die Behandlung mit einem Betablocker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erreichens der Ausgangsherzfrequenz wieder aufgenommen werden. Eine Betablocker-Therapie kann bei Patienten eingeleitet werden, die Etrasimod in stabiler Dosierung erhalten.

*Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Gesamt-Nutzen-Risiko-Verhältnis und die am besten geeignete Überwachungsstrategie bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen zu bestimmen:*

- Signifikante QT-Verlängerung ( $QTcF \geq 450$  ms bei Männern,  $\geq 470$  ms bei Frauen).
- Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder der Klasse III erfordern.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Instabile ischämische Herzerkrankung, Herzstillstand in der Vorgeschichte, zerebrovaskuläre Erkrankungen (die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind) oder unbehandelte Hypertonie.
- Symptomatische Bradykardie, rezidivierende kardiogene Synkope oder schwere unbehandelte Schlafapnoe in der Vorgeschichte.

*Überwachung der ersten Dosis bei Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen*

Aufgrund des Risikos eines vorübergehenden Abfalls der Herzfrequenz nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod wird bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von < 50 bpm, einem AV-Block zweiten Grades [Mobitz-Typ I] oder einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine 4-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie nach der ersten Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die Patienten sollten während dieser 4 Stunden durch stündliche Puls- und Blutdruckmessungen überwacht werden. Vor und am Ende dieser 4 Stunden wird ein EKG empfohlen.

Eine zusätzliche Überwachung wird empfohlen, wenn nach dem Zeitraum von 4 Stunden folgende Symptome auftreten:

- Herzfrequenz < 45 bpm.
- Als Herzfrequenz wird der niedrigste Wert nach Dosisgabe definiert, da der maximale Rückgang der Herzfrequenz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- EKG zeigt Hinweise auf einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades.
- QTc-Intervall  $\geq$  500 ms.

In diesen Fällen sollte eine angemessene Behandlung eingeleitet und die Überwachung bis zum Abklingen der Symptome/Befunde fortgesetzt werden. Bei erforderlicher medizinischer Behandlung sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden. Die 4-stündige Überwachungsperiode sollte nach der zweiten Dosis Etrasimod wiederholt werden.

***Infektionen****Risiko von Infektionen*

Etrasimod verursacht aufgrund einer reversiblen Sequestrierung von Lymphozyten in lymphatischem Gewebe über 52 Wochen eine mittlere Verringerung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut von 43 bis 55 % der Ausgangswerte (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Etrasimod kann daher die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Vor Beginn der Behandlung sollte ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich der Lymphozytenzahl (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen CU-Therapie), erstellt werden.

Auch während der Behandlung werden regelmäßige Untersuchungen des großen Blutbildes empfohlen. Absolute Lymphozytenzahlen  $< 0,2 \times 10^9/l$  sollten nach Bestätigung zu einer Unterbrechung der Etrasimod-Therapie führen, bis ein Wert von  $> 0,5 \times 10^9/l$  erreicht ist. Anschließend kann eine erneute Behandlung mit Etrasimod in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Einleitung der Behandlung mit Etrasimod bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion unverzüglich zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sollten geeignete diagnostische und therapeutische Verfahren angewandt werden.

Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Etrasimod in Betracht gezogen werden.

Da pharmakodynamische Resteffekte, z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, bis zu 2 Wochen nach Absetzen von Etrasimod bestehen bleiben können, sollte während dieses Zeitraums weiterhin auf Infektionen geachtet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)*

PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JC-Virus) verursacht wird und typischerweise bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem auftritt und zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen kann. Typische Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig, schreiten über Tage bis Wochen voran und umfassen fortschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen und Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Es wurde über PML bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet, die mit S1P-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, und mit einigen Risikofaktoren assoziiert (z. B. immungeschwächte Patienten, Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollten auf klinische Symptome oder unerklärliche neurologische Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Etrasimod bis zum Ausschluss einer PML durch geeignete diagnostische Untersuchungen ausgesetzt werden.

Bei Bestätigung einer PML sollte die Behandlung mit Etrasimod abgebrochen werden.

*Vorausgehende und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien*

In klinischen Studien durften Patienten, die Etrasimod erhielten, nicht gleichzeitig mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven CU-Therapien behandelt werden. In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden erlaubt. Allerdings sind die Langzeitdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Etrasimod und Kortikosteroiden begrenzt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollten wegen des Risikos additiver Wirkungen auf das Immunsystem während einer solchen Therapie mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei der Umstellung von immunsuppressiven Therapien auf Etrasimod sollten Wirkdauer und Wirkmechanismus berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden. Möglicherweise muss eine angemessene Washout-Frist eingehalten werden.

*Impfungen*

Es liegen keine klinischen Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei Patienten vor, die Etrasimod einnehmen. Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Wenn Impfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, sollten diese mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Impfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten während und im Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der Behandlung mit Etrasimod vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfeempfehlungen vor Einleitung der Etrasimod-Therapie aufzufrischen.

***Leberschädigung***

Bei Patienten, die Etrasimod erhalten, können Erhöhungen der Aminotransferasen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Aktuelle Transaminasen- und Bilirubinwerte (Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate) sollten vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod vorliegen.

Wenn keine klinischen Symptome vorliegen, sollten die Leber-Transaminasen und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Wenn Patienten Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionseinschränkung hindeuten, wie unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, sollten die Leberenzyme untersucht werden. Etrasimod sollte bei Bestätigung einer signifikanten Leberschädigung (z. B. ALT über dem 3-Fachen der oberen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Grenze des Normalbereiches (Upper Limit of Normal, ULN) und Gesamtbilirubin über dem 2-Fachen der ULN) abgesetzt werden.

Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache für die Leberschädigung festgestellt wird und ob der Nutzen der Wiederaufnahme der Etrasimod-Therapie für den Patienten gegenüber den Risiken eines erneuten Auftretens der Leberfunktionseinschränkung überwiegt. Obwohl es keine Daten gibt, die belegen, dass bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen unter Einnahme von Etrasimod ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung erhöhter Leberwerte besteht, ist bei Patienten mit einer signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

***Erhöhter Blutdruck***

In klinischen Studien wurde bei Patienten unter Etrasimod-Behandlung häufiger über Hypertonie berichtet als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Etrasimod überwacht und entsprechend eingestellt werden.

***Frauen im gebärfähigen Alter***

Basierend auf tierexperimentellen Studien könnte Etrasimod dem Fötus schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation). Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Etrasimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

***Makulaödem***

S1P-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Etrasimod, wurden mit einem erhöhten Risiko für Makulaödeme in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten ungefähr zu Behandlungsbeginn sowie immer dann empfohlen, wenn während der Einnahme von Etrasimod eine Veränderung des Sehvermögens auftritt.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis in der Vorgeschichte oder Grunderkrankung der Netzhaut/bestehender Netzhauterkrankung besteht während der Behandlung mit Etrasimod ein erhöhtes Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wird empfohlen, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, Uveitis oder einer Netzhauterkrankung ungefähr zu Behandlungsbeginn mit Etrasimod eine augenärztliche Untersuchung durchführen lassen und im Laufe der Behandlung Kontrolluntersuchungen stattfinden.

Patienten, die visuelle Symptome eines Makulaödems aufweisen, sollten untersucht werden und wenn sich dies bestätigt, sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden. Bei der Entscheidung darüber, ob Etrasimod nach Abklingen der Krankheit erneut eingesetzt werden

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

sollte, müssen die potenziellen Vorteile und Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

***Malignome***

Bei Patienten, die mit S1P-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, sind Fälle von Malignomen (einschließlich Malignome der Haut) aufgetreten. Wenn eine verdächtige Hautläsion beobachtet wird, sollte sie umgehend untersucht werden.

Da ein potenzielles Risiko für Malignome der Haut besteht, sollten Patienten, die mit Etrasimod behandelt werden, vor ungeschützter Sonneneinstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

***Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)***

Bei Patienten, die S1P-Rezeptor-Modulatoren erhalten, wurde über seltene Fälle von PRES berichtet. Wenn mit Etrasimod behandelte Patienten neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), Symptome/Anzeichen, die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, sollte der Arzt unverzüglich eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung ansetzen und eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung in Betracht ziehen. PRES-Symptome sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. Eine Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden.

***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, CYP2C9-Polymorphismus***

Etrasimod sollte nicht zusammen mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen verabreicht werden, die mäßige bis starke Inhibitoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind, da das Risiko einer erhöhten Exposition gegenüber Etrasimod besteht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die Anwendung von Etrasimod wird nicht empfohlen, wenn es zusammen mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen verabreicht wird, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind, da das Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Etrasimod besteht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die Anwendung von Etrasimod wird nicht empfohlen bei Patienten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie langsame CYP2C9-Metabolisierer sind (< 5 % der Bevölkerung), und die Arzneimittel einnehmen, die mäßige oder starke Inhibitoren von CYP2C8 und/oder CYP3A4 sind, da ein Risiko für eine erhöhte Etrasimod-Exposition besteht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

***Auswirkungen auf die Atemwege***

Bei mit S1P-Rezeptor-Modulatoren (einschließlich Etrasimod) behandelten Patienten wurden reduzierte Werte der Einsekundenkapazität (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. Etrasimod sollte bei Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen (z. B. Lungenfibrose, Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung) mit Vorsicht angewendet werden.

***Sonstige Bestandteile******Tartrazin***

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E102), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Wirkung von CYP2C8-, CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren auf Etrasimod***

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Fluconazol (mäßiger CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor) im Steady-State erhöhte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 84 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Inhibitoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Fluconazol), erhöht die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Wirkung von Induktoren von CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 auf Etrasimod***

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Rifampicin (starker CYP3A4-, mäßiger CYP2C8- und CYP2C9-Induktor) verringerte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 49 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Rifampicin, Enzalutamid), verringert die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Auswirkungen des CYP2C9-Polymorphismus***

Aufgrund der potenziell erhöhten Exposition gegenüber Etrasimod wird die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod bei Patienten, die bekanntermaßen oder vermutlich langsame CYP2C9-Metabolisierer von CYP2C9 sind (< 5 % der Bevölkerung) und die Arzneimittel einnehmen, die mäßige oder starke Inhibitoren von CYP2C8 und/oder CYP3A4 sind, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Betablocker und Kalziumkanalblocker***

Die Einleitung einer Betablocker-Behandlung bei stabiler Behandlung mit Etrasimod wurde nicht untersucht.

Die Wirkung einer gleichzeitigen Verabreichung von Etrasimod und einem Kalziumkanalblocker wurde nicht untersucht.

Dennoch ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Herzfrequenz senken oder die atrioventrikuläre Überleitung verzögern, da additive Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz bestehen könnten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Antiarrhythmika, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die eine Senkung der Herzfrequenz bewirken können***

Etrasimod wurde bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, nicht untersucht.

Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) wurden mit Fällen von Torsades de Pointes bei Patienten mit Bradykardie assoziiert. Für eine Etrasimod-Behandlung von Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III einnehmen, sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Aufgrund der möglichen additiven Wirkungen auf die Herzfrequenz sollte, wenn eine Etrasimod-Behandlung von Patienten in Betracht gezogen wird, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, der Rat eines Kardiologen eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Antineoplastische, immunmodulierende oder nicht-kortikosteroidale immunsuppressive Therapien***

Etrasimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung ist Vorsicht geboten, da während einer solchen Therapie und in den Wochen nach der Verabreichung das Risiko additiver Wirkungen auf das Immunsystem besteht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Impfungen***

Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während und bis zu 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Die Verwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen kann das Risiko einer Infektion bergen und sollte daher während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Etrasimod vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Orale Kontrazeptiva***

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines oralen Kontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel beobachtet, wenn es zusammen mit Etrasimod verabreicht wurde. Die



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, erhöht die AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um etwa 24 % bzw. 32 %.

***Kinder und Jugendliche***

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen***

Velsipity ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und es sollte eine Beratung über das ernstzunehmende Risiko für den Fötus erfolgen. Da es einige Zeit dauert, bis Etrasimod nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper ausgeschieden ist, kann das potenzielle Risiko für den Fötus fortbestehen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Spezifische Maßnahmen sind auch in der Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verschreibung von Etrasimod an Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

***Schwangerschaft***

Es liegen nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Etrasimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Erfahrung mit einem anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator deutet, verglichen mit der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Häufigkeit, auf ein 2-fach höheres Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen hin, wenn das Medikament während der Schwangerschaft verabreicht wird. Basierend auf Erfahrung beim Menschen kann Etrasimod bei Anwendung im ersten Trimester der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen führen. Die zu Etrasimod begrenzt vorhandenen Humandaten deuten auf ein erhöhtes Risiko anomaler Schwangerschaftsausgänge hin. Daher ist Velsipity während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Etrasimod sollte mindestens 14 Tage vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wird eine Patientin während der Behandlung schwanger, muss Etrasimod sofort abgesetzt werden. Es sollte eine ärztliche Beratung über das im Zusammenhang mit der Behandlung stehende Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen und es sollten Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Etrasimod beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Eine Studie an laktierenden Ratten hat die Ausscheidung von Etrasimod in die Milch gezeigt (siehe

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Etrasimod darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

***Fertilität***

Die Wirkung von Etrasimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Etrasimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen nach der Einnahme von Etrasimod Schwindelgefühl auftritt, sollten jedoch auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten, bis das Schwindelgefühl abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).