

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Etrasimod (Velsipity®)*

PFIZER PHARMA GmbH

Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Affinität von Etrasimod zu rekombinanten, humanen S1P-Rezeptorsubtypen .....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Molekularstruktur von Etrasimod.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	atrioventrikulär
CU	Colitis Ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
EC <sub>50</sub>	mittlere effektive Konzentration
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
nM	nanomolar
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Etrasimod</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Velsipity®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AE05</b>

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18683347	EU/1/23/1790/001	2 mg	28 Tabletten
18683376	EU/1/23/1790/002	2 mg	98 Tabletten

### 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.*

Etrasimod ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen 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.

Etrasimod (auch bekannt unter PF-07915503 oder APD334) ist ein niedermolekularer, oral verfügbarer und selektiver Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator. Der genaue Wirkmechanismus des Moleküls ist bislang nicht vollständig aufgeklärt (1). Die immunmodulierende Wirkung von Etrasimod beruht auf einer raschen und reversiblen Verringerung von zirkulierenden Lymphozyten, welche maßgeblich am Entzündungsgeschehen der CU beteiligt sind.

Im Folgenden werden die physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der S1P-Rezeptoren, welche die molekulare Zielstruktur von Etrasimod darstellen, sowie die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Besonderheiten von Etrasimod vorgestellt.

#### ***Physiologische Funktion und Rolle der S1P-Rezeptoren bei entzündlichen, immunvermittelten Erkrankungen***

S1P-Rezeptoren sind membranständige, G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Ihr physiologischer Ligand ist das gleichnamige bioaktive Lipid Sphingosin-1-Phosphat (1). Es existieren fünf verschiedene Rezeptorsubtypen (S1P<sub>1</sub>-S1P<sub>5</sub>), die in verschiedenen Geweben bzw. Zelltypen vorkommen und eine wichtige Rolle u. a. bei der Regulation immunologischer, kardiovaskulärer und neurologischer Prozesse spielen (1–4). Während die Rezeptorsubtypen S1P<sub>1</sub>-S1P<sub>3</sub> ubiquitär in allen Organsystemen vorkommen, ist die Expression von S1P<sub>4</sub> und S1P<sub>5</sub> auf spezifische Zelltypen limitiert (1, 5).

#### ***S1P<sub>1</sub>-Rezeptoren***

S1P<sub>1</sub>-Rezeptoren werden im lymphatischen Gewebe, insbesondere von Lymphozyten (B- und T-Zellen) und dendritischen Zellen sowie von Endothelzellen exprimiert (3, 6–8). S1P<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen zudem u. a. in kardialem Gewebe vor und werden ebenfalls von Makrophagen und Mastzellen exprimiert (3). Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Migration von Lymphozyten aus sekundären lymphatischen Organen ins Blut und in die Lymphe (1). Die Lymphozyten wandern dabei entlang eines Konzentrationsgefälles von S1P zwischen dem

lymphatischen Gewebe, welches eine niedrige S1P-Konzentration aufweist, hin zu Kompartimenten mit hoher S1P-Konzentration wie dem Blutkreislauf und entzündetem Gewebe (6, 7, 9). Darüber hinaus sind S1P<sub>1</sub>-Rezeptoren an der Aktivierung und Migration von dendritischen Zellen sowie an der Regulation der Herzfrequenz und Aufrechterhaltung der Barrierefunktion des Endothels beteiligt (2, 7, 10). Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen liegt eine Dysregulation in der Synthese und dem Abbau von S1P im entzündeten Gewebe vor, was zu einer vermehrten Produktion von intestinalem S1P führt (4, 7). Bei Patient:innen mit CU konnte zudem eine vermehrte Expression der Sphingosinkinase 1, einem Enzym das maßgeblich an der Synthese von S1P beteiligt ist, nachgewiesen werden (4).

#### *S1P<sub>2</sub>- und S1P<sub>3</sub>-Rezeptoren*

S1P<sub>2</sub>- und S1P<sub>3</sub>-Rezeptoren werden u. a. von vaskulären glatten Muskelzellen, Endothelzellen, kardialen Gewebe, Lungenfibroblasten und Tumorzellen exprimiert. Beide Rezeptorsubtypen spielen eine Rolle bei der Vasokonstriktion und sind an inflammatorischen und pro-fibrotischen Prozessen sowie an der Angiogenese und dem Wachstum von Tumorzellen beteiligt (1). Zudem wird diskutiert, inwieweit S1P<sub>2</sub>- und S1P<sub>3</sub>-Rezeptoren am Auftreten von Makulaödemen, malignen Erkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen beteiligt sind, welche als bekannte Nebenwirkungen bei der Therapie mit dem unselektiven S1P-Rezeptoragonisten Fingolimod auftreten können (1, 11, 12).

#### *S1P<sub>4</sub>-Rezeptoren*

S1P<sub>4</sub>-Rezeptoren werden ausschließlich von hämatopoetischen Zellen und Zellen des Immunsystems exprimiert (4, 5). Neben S1P<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen sie u. a. auf T-Zellen und dendritischen Zellen vor (1). Ein Verlust von S1P<sub>4</sub>-Rezeptoren führte im Tiermodell zu einer verminderten Migration und Zytokinfreisetzung dendritischer Zellen sowie einer verringerten Differenzierung von T-Helferzellen zu T<sub>H</sub>17-Zellen (1, 8). T<sub>H</sub>17-Zellen sind an inflammatorischen Prozessen beteiligt und werden mit einigen Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose, Psoriasis und rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht (8, 10).

#### *S1P<sub>5</sub>-Rezeptoren*

S1P<sub>5</sub>-Rezeptoren werden überwiegend von natürlichen Killerzellen, Oligodendrozyten und Endothelzellen exprimiert (1, 5, 13). S1P<sub>5</sub>-Rezeptoren sind an der Regulation und Migration von natürlichen Killerzellen sowie der transendothelialen Migration von Monozyten beteiligt (2, 8). Neben Autoimmunerkrankungen spielen S1P<sub>5</sub>-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen (5).

Zusammenfassend sind S1P-Rezeptoren aufgrund ihrer pro-inflammatorischen und immunregulierenden Funktion für die Pathogenese der CU sowie weiterer immunvermittelter Erkrankungen wie multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, systemischer Lupus erythematodes und verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen von Bedeutung (1, 14). Insbesondere die Rezeptorsubtypen S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>4</sub> und S1P<sub>5</sub> stellen ein interessantes therapeutisches Ziel dar.



**Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Etrasimod**

Etrasimod besitzt ein Molekulargewicht von 631,7 g/Mol und liegt als *R*-Enantiomer und L-Arginin Salz der 2-(7-(4-Cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl) Essigsäure vor (Abbildung 2-1).

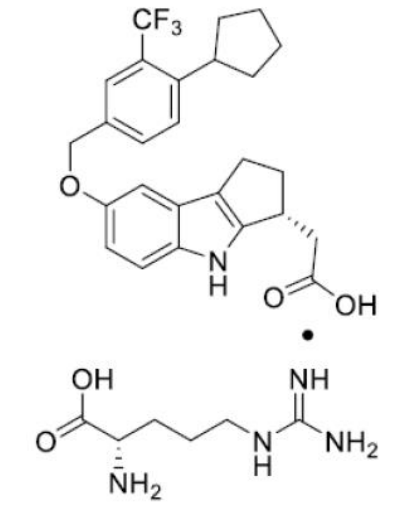


Abbildung 2-1: Molekularstruktur von Etrasimod

Quelle: (15)

Etrasimod fungiert als sogenannter funktioneller Antagonist. Es bindet selektiv und vollagonistisch an den S1P-Rezeptorsubtyp S1P<sub>1</sub> und partialagonistisch an die Rezeptorsubtypen S1P<sub>4</sub> und S1P<sub>5</sub>. Dies führt zu einer kontinuierlichen Aktivierung und Internalisierung der S1P-Rezeptoren, d. h. zur endozytotischen Aufnahme des Rezeptors in das Zellinnere – ähnlich wie nach der Bindung des physiologischen Liganden S1P (6, 8, 16). Im Gegensatz zum physiologischen Vorgang, bei dem nach der Internalisierung eine Resensibilisierung und Wiederaufnahme des Rezeptors in die Zellmembran folgt, kommt es durch S1P-Rezeptormodulatoren zur Ubiquitynylierung und anschließendem Abbau der Rezeptoren im Proteasom und zu einer langanhaltenden Herunterregulierung (3, 6, 8). Aufgrund des Funktionsverlustes des S1P-Rezeptors auf der Oberfläche der Lymphozyten findet keine Migration der Lymphozyten entlang des S1P-Konzentrationsgefälles in entzündetes Gewebe statt, sondern es kommt zu einer Retention im lymphatischen Gewebe. Folglich wird die Zahl der im Blut zirkulierenden Lymphozyten reduziert und die Einwanderung in die entzündlich veränderte Darmmukosa verringert. Darüber hinaus trägt der Einfluss der S1P-Rezeptormodulatoren auf die Migration der dendritischen Zellen und auf die endotheliale Barrierefunktion vermutlich zur anti-inflammatorischen Wirkung der Substanzklasse bei (1, 7).

Konsistent zum beschriebenen Wirkmechanismus, führte Etrasimod im Tiermodell zu einer verringerten Infiltration des Kolons mit Immunzellen (1). In klinischen Studien wurde unter Etrasimod eine rasche und andauernde Reduktion zirkulierender Lymphozyten erreicht. Bereits

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nach 2 Wochen wurde die Lymphozytenzahl um etwa die Hälfte reduziert und die Retention der Lymphozyten hielt für die Dauer der Therapie an (11). Verbunden mit einer Reduktion der entzündlichen Aktivität konnte unter der Therapie mit Etrasimod ein rascher und dauerhafter Rückgang der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Leitsymptome Stuhlfrequenz und Rektalblutung, sowie eine Verbesserung der endoskopischen und histologischen Parameter erzielt werden (2, 11, 17).

Etrasimod bindet hochselektiv an die S1P-Rezeptortypen S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>4</sub> und S1P<sub>5</sub>. Hingegen weist Etrasimod in therapeutischen Dosen von 2 mg pro Tag weder agonistische noch antagonistische Aktivität (siehe Tabelle 2-3) gegenüber den S1P-Rezeptorsubtypen S1P<sub>2</sub> und S1P<sub>3</sub> auf (8).

Tabelle 2-3: Affinität von Etrasimod zu rekombinanten, humanen S1P-Rezeptorsubtypen

Rezeptorsubtyp	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>2</sub>	S1P <sub>3</sub>	S1P <sub>4</sub>	S1P <sub>5</sub>
EC <sub>50</sub> [nM]	6,10	> 10.000	> 10.000	147	24,4
EC <sub>50</sub> : mittlere effektive Konzentration; nM: nanomolar Quelle: (8)					

Die hohe Selektivität auf Rezeptorsubtypen ist im Hinblick auf die Verträglichkeit des Arzneimittels von Bedeutung, da unselektive S1P-Agonisten mit unerwünschten, möglicherweise über S1P<sub>2</sub>- und S1P<sub>3</sub>-Rezeptor-vermittelten Effekten assoziiert sind (2, 8). Hierzu zählen u. a. – wie bereits erwähnt – maligne Erkrankungen und kardiovaskulären Ereignisse wie Bradykardie, Hypertonie und ein atrioventrikulärer (AV) Block (Peyrin-Biroulet et al. 2017; Sandborn et al. 2023; Novartis Pharma GmbH 2022). Obgleich das Risiko für unerwünschte Effekte durch eine Rezeptorsubtypselektivität vermindert werden kann, können auch unter selektiven S1P-Rezeptormodulatoren beispielsweise kardiale Nebenwirkungen wie transiente Überleitungsstörungen und eine Abnahme der Herzfrequenz auftreten, die eine Dosis titration bei Einleitung der Therapie erfordern (18, 19). Unter Etrasimod ist eine Dosis titration jedoch nicht erforderlich, da die aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse meist asymptomatisch waren, ausschließlich nach der Initialdosis auftraten und alle Ereignisse ohne die Notwendigkeit einer Intervention abgeklungen sind (2, 11). In den klinischen Studien sind unter Etrasimod bisher keine malignen Erkrankungen aufgetreten (11).

*Pharmakokinetik*

Etrasimod weist eine hohe Bioverfügbarkeit (> 88 %) auf. In humanem Plasma weist Etrasimod eine hohe Stabilität auf, es findet keine Inversion in das S-Enantiomer statt (15). Die Halbwertszeit von Etrasimod beträgt etwa 30 Stunden, was im Vergleich zu anderen S1P-Rezeptormodulatoren eine relativ kurze Auswaschzeit von einer Woche bedeutet (11). Dies zeigt sich in der raschen Normalisierung der Lymphozytenzahl in klinischen Studien: nach dem Absetzen von Etrasimod lag die absolute Lymphozytenzahl binnen 2 Wochen wieder innerhalb der Normwerte in einem überwiegenden Teil der behandelten Patient:innen (11). Die schnelle Reversibilität der Lymphozytenreduktion ist in bestimmten Situationen (bspw. OP-Vorbereitung) von Vorteil, die kurze Auswaschzeit ist ein relevanter Faktor z. B. im Rahmen

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

von Familienplanung (11). In präklinischen Studien konnte keine klinisch relevante Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450 (CYP)-Enzymen oder von Transportern festgestellt werden (8). Etrasimod wird überwiegend und in etwa gleichem Umfang über die CYP-Enzyme CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert (20). Dies trägt zusammen mit der fehlenden CYP-Induktion und -Inhibition und Interaktion mit Transportern zu einem geringeren Potential für Arzneimittelwechselwirkungen bei (8, 11). Aufgrund der niedermolekularen Struktur kann Etrasimod oral eingenommen werden und muss nicht – im Gegensatz zu den in der CU eingesetzten therapeutischen Antikörpern – parenteral verabreicht werden. Zudem besitzt Etrasimod im Vergleich zu Biologika kein immunogenes Potential, das zur Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern (ADA) führen kann. Die Ausbildung von ADA kann zu einem Verlust des Ansprechens und letztlich zum Therapieversagen führen (1). Dies ist bei der Therapie mit Etrasimod nicht zu erwarten.

Zusammenfassend stellt der selektive S1P-Rezeptormodulator Etrasimod eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption für Patient:innen mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU, die nicht ausreichend mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum behandelt werden konnten oder diese nicht vertragen, dar. Unter Etrasimod konnte eine rasche und reversible Reduktion zirkulierender Lymphozyten erreicht werden, die mit einer anhaltenden Remission klinischer Symptomatik sowie einer endoskopischen und histologischen Verbesserung einherging. Neben der einfacheren, oralen Anwendung ohne die Notwendigkeit von Infusionen oder Injektionen ist bei Etrasimod gegenüber Biologika keine Ausbildung von ADA, welche potentiell zu einem Wirksamkeitsverlust führen können, zu erwarten (1).

## **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 Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <sup>a</sup>
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.	Nein	16.02.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Es wurde die Fachinformation für Etrasimod mit Stand Februar 2024 zugrunde gelegt (21).

### 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
Nicht zutreffend.	-

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.*

Es wurde die Fachinformation für Etrasimod mit Stand Februar 2024 zugrunde gelegt (21).

### **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.*

#### Für Abschnitt 2.1:

Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Etrasimod und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Etrasimod beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen. Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

#### Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Etrasimod in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Etrasimod (Velsipity®) entnommen (Stand: Februar 2024) (21).

### **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. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2017; 16(5):495–503.
2. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(3):550–61.
3. Mao-Draayer Y, Sarazin J, Fox D, Schioppa E. The sphingosine-1-phosphate receptor: A novel therapeutic target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2017; 175:10–5.

4. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, Coskun M. Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Mol Med* 2017; 23(4):362–74.
5. Lyapina E, Marin E, Gusach A, Orekhov P, Gerasimov A, Luginina A et al. Structural basis for receptor selectivity and inverse agonism in S1P5 receptors. *Nat Commun* 2022; 13(1):1–14.
6. Currò D, Pugliese D, Armuzzi A. *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease*. *Front Pharmacol* 2017; 8:400.
7. Karuppuchamy T, Behrens E-H, González-Cabrera P, Sarkisyan G, Gima L, Boyer JD et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and modulated during inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2017; 10(1):162–71.
8. Buzard DJ, Kim SH, Lopez L, Kawasaki A, Zhu X, Moody J et al. Discovery of APD334: Design of a Clinical Stage Functional Antagonist of the Sphingosine-1-phosphate-1 Receptor. *ACS Med Chem Lett* 2014; 5(12):1313–7.
9. Misselwitz B, Senn J-D. Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren bei Colitis ulcerosa – Game Changer oder einer unter vielen? *Schweiz. Gastroenterol.* 2022; 3(4):161–4.
10. Olesch C, Ringel C, Brüne B, Weigert A. Beyond Immune Cell Migration: The Emerging Role of the Sphingosine-1-phosphate Receptor S1PR4 as a Modulator of Innate Immune Cell Activation. *Mediators Inflamm* 2017; 2017:6059203.
11. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet* 2023; 401(10383):1159–71.
12. Novartis Pharma GmbH. Gilenya® 0,25 mg / - 0,5 mg Hartkapseln: Stand Dezember 2022; 2022 [Abgerufen am: 15.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012954>.
13. Choden T, Cohen NA, Rubin DT. Sphingosine-1 Phosphate Receptor Modulators: The Next Wave of Oral Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2022; 18(5):265–71.
14. Bravo GÁ, Cedeño RR, Casadevall MP, Ramió-Torrentà L. Sphingosine-1-Phosphate (S1P) and S1P Signaling Pathway Modulators, from Current Insights to Future Perspectives. *Cells* 2022; 11(13):1–15.
15. Pfizer. Investigator's Brochure - Etrasimod/APD334/PF-07915503: Version 10.0 [Data on file]; 2022.
16. Burkert K, Babilon S, Ahrens V, Beck-Sickinger A. Spezifischer Wirkstoff transport durch Rezeptorinternalisierung. *Biospektrum* 2013; 19(5):499–501.
17. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE et al. Long-term Safety and Efficacy of Etrasimod for Ulcerative Colitis: Results from the Open-label Extension of the OASIS Study. *J Crohns Colitis* 2021; 15(6):950–9.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Zeposia® Hartkapseln: Fachinformation: Stand März 2023; 2023 [Abgerufen am: 15.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023003>.

19. Janssen-Cilag International NV. Ponvory® Filmtabletten: Stand Mai 2022; 2022 [Abgerufen am: 15.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023379>.

20. Lee C, Taylor C, Tang Y, Villa-Caballero L, Shan K, Randle A et al. P207 Effects of fluconazole, gemfibrozil, and rifampin on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of etrasimod. Gut 2022; 71:A142.1-A142.

21. Pfizer Europe MA EEIG. Velsipity®2mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Februar 2024; 2024 [Data on File].