

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Celgene GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.07.2020

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 und andere S1P-Rezeptor-Modulatoren	11
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 im Immunsystem und ZNS	7
Abbildung 2-2: S1P als „Leitsignal“ in Lymphknoten	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat (cyclic adenosine mono phosphate)
CCR	C-C-Chemokin-Rezeptor
CD	Cluster of differentiation
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration
GTP γ S	Guanosin-5'-O-[gamma-thio]-triphosphat
MS	Multiple Sklerose
NfL	Neurofilament-Leichtketten
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
ZNS	Zentralnervensystem

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
16151942	EU/1/20/1442/002	<u>Packung zur Erhaltungs-</u> <u>therapie</u> 0,92 mg Ozanimod	28 Kapseln
16151959	EU/1/20/1442/003	<u>Packung zur Erhaltungs-</u> <u>therapie</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 orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Therapie, das bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eingesetzt wird [1].

Ozanimod bewirkt über die Interaktion mit den Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptoren S1P₁ und S1P₅, eine (reversible) Retention von im Blut zirkulierenden Lymphozyten in den Lymphknoten. Dies führt zu einer Reduktion der autoaggressiven Lymphozyten in peripheren Geweben wie dem Zentralnervensystem (ZNS) und reduziert dadurch die für RRMS typische Entzündung, die primär durch autoaggressive Lymphozyten verursacht wird, sowie die damit einhergehende Symptomatik. Langfristige Schäden wie Gliose und neuronale Degeneration werden potentiell reduziert. [2]

Die Rolle von Sphingosin-1-Phosphat in der Multiplen Sklerose

S1P ist ein löslicher Botenstoff, der durch seine Interaktion mit dem S1P-Rezeptor eine bedeutsame Rolle in der Regulation verschiedener immunologischer, kardiovaskulärer und neurologischer Prozesse einnimmt [2-4]. Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens in verschiedenen Organsystemen wird der S1P-vermittelte Signalweg zudem mit einer Reihe immunvermittelter pathologischer Prozesse in Verbindung gebracht, wie z.B. mit entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis und insbesondere auch mit Multipler Sklerose (MS) [3].

Derzeit sind 5 verschiedene Subtypen des S1P-Rezeptors bekannt, die als S1P₁ bis S1P₅ bezeichnet werden [2, 4, 5]. Das Vorkommen der Rezeptoren auf Immunzellen bzw. Zellen des zentralen Nervensystems ist je nach Subtyp unterschiedlich (vgl. Abbildung 2-1). T- und B-Lymphozyten tragen überwiegend den Rezeptor S1P₁, während auf natürlichen Killer-Zellen vorwiegend der Rezeptor-Subtyp S1P₅ exprimiert wird [3, 5]. Dendritische Zellen, Mastzellen und Makrophagen wiederum zeichnen sich durch eine Expression der Rezeptor-Subtypen S1P₁ und S1P₂ aus [3, 5]. In den Gliazellen und Neuronen des ZNS schließlich sind vor allem die Subtypen S1P₁₋₃ und S1P₅ zu finden [3, 5]. Der Rezeptor S1P₄, dessen Funktionen noch nicht vollständig geklärt sind, wird vor allem von Zellen des Lymphgewebes exprimiert und scheint eine Rolle bei der Aktivierung und Zirkulation von dendritischen Zellen zu spielen [6].

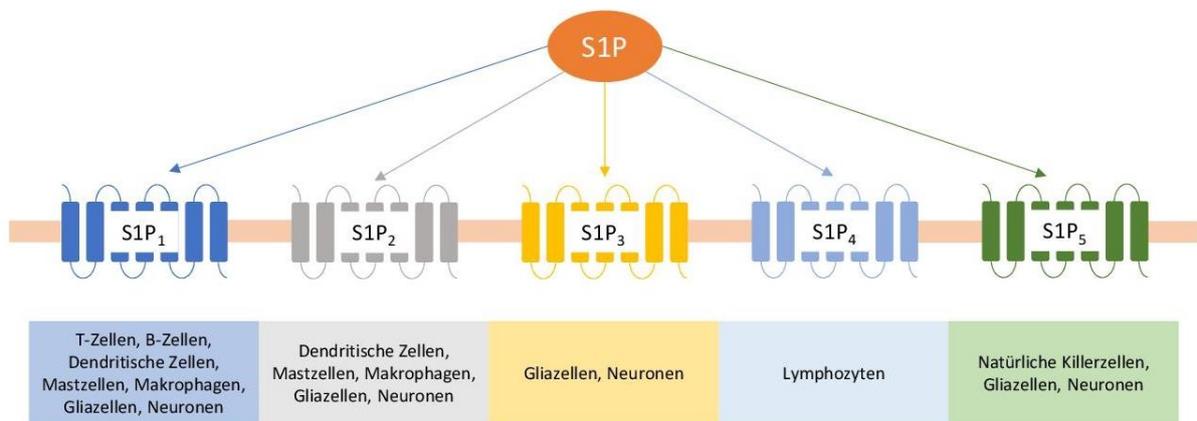


Abbildung 2-1: Zelluläre Verteilung des S1P-Rezeptors im Immunsystem und ZNS

Nach Chaudhry *et al.* 2017 [3] und Mao-Draayer *et al.* 2016 [5]. S1P: Sphingosin-1-Phosphat, S1P₁₋₅: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren

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 Lymphknoten. Die Lymphozyten werden hierbei mittels eines chemotaktischen S1P-Gradienten über die Aktivierung des Rezeptors S1P₁ aus den peripheren Lymphorganen zurück in den Kreislauf geleitet (vgl. Abbildung 2-2A). Neben der Aktivierung führt die Bindung von S1P an S1P₁ zur temporären Internalisierung des Rezeptors, auf die unter physiologischen Bedingungen der Rücktransport von S1P₁ zur Zelloberfläche folgt. S1P-Rezeptor-Modulatoren, wie beispielsweise Ozanimod oder Fingolimod, führen hingegen zum intrazellulären Abbau von S1P₁ [2, 7, 8]. Die Lymphozyten sind dadurch nicht mehr in der Lage den chemotaktischen Gradienten wahrzunehmen und verbleiben infolgedessen in den Lymphknoten (vgl. Abbildung 2-2B). [2, 3, 5]

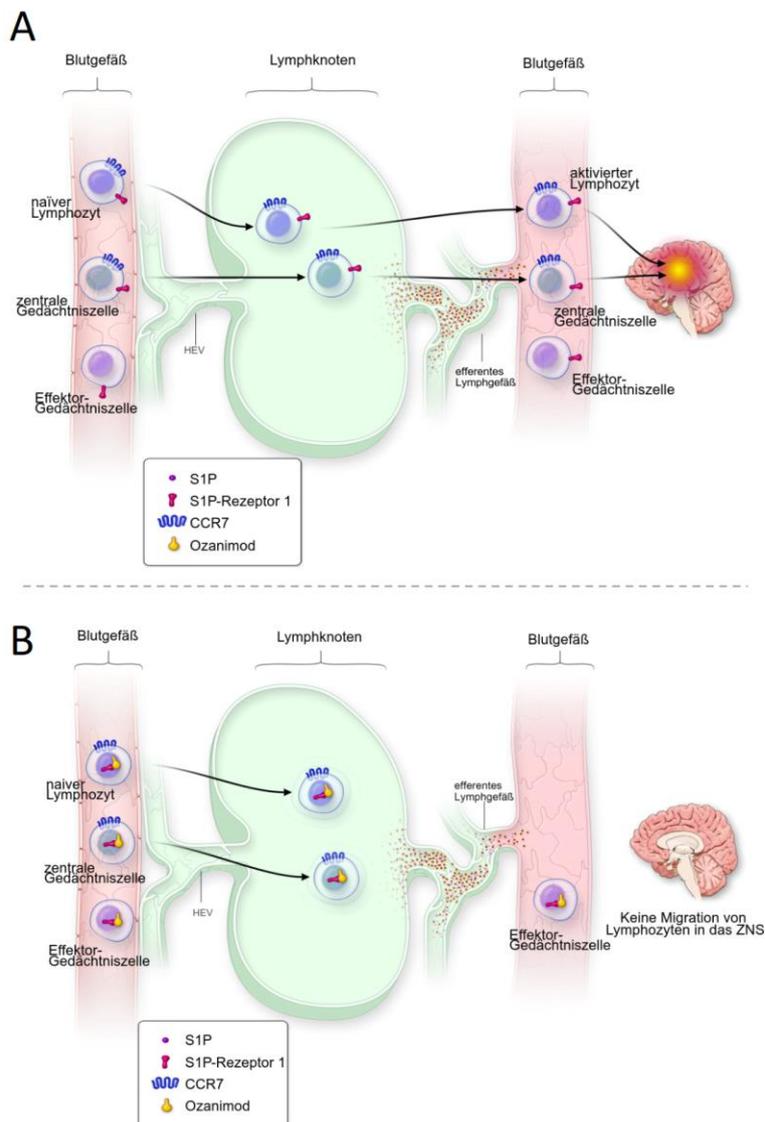


Abbildung 2-2: S1P als „Leitsignal“ in Lymphknoten

Quellen: Aoki *et al.* 2016 [9], Horga *et al.* 2008 [10]. CCR7: C-C-Chemokin-Rezeptor Typ 7; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; S1P₁ receptor: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Subtyp 1

Ozanimod ist ein selektiver Modulator der Rezeptoren S1P₁ und S1P₅

Ozanimod ist ein neuartiger oraler Wirkstoff mit Strukturähnlichkeit zum physiologischen S1P, 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 die gleiche Selektivität für S1P₁ und S1P₅ aufweisen. Die zwei Hauptmetaboliten, CC112273 und CC1084037, umfassen gemeinsam mit Ozanimod 94 % der aktiven Substanz im Menschen (Ozanimod: 6 %, CC112273: 73 %, CC1084037: 15 %). Die Metaboliten unterscheiden sich von Ozanimod lediglich durch ihre Pharmakokinetik [1, 11].

Die Bindung von Ozanimod und seinen aktiven Metaboliten an S1P₁ bewirkt einen funktionellen Antagonismus zu S1P, der durch den unterbundenen Rücktransport des Rezeptors an die Zelloberfläche bedingt ist [2, 7].

Die selektive Rezeptormodulation durch Ozanimod bewirkt eine Reihe positiver Effekte, welche in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden. So reduziert Ozanimod die Anzahl autoaggressiver Lymphozyten in peripheren Geweben wie dem ZNS und vermindert die damit einhergehende und für die RRMS typische Entzündung im ZNS einschließlich ihrer Symptomatik. Zudem generiert Ozanimod potentiell neuroprotektive Effekte bei einem gleichzeitig verbesserten Sicherheitsprofil im Vergleich zu nicht selektiven S1P-Rezeptor-Modulatoren.

Ozanimod vermindert die Infiltration pathogener Lymphozyten in das zentrale Nervensystem

Auf Lymphozyten hat die Bindung von Ozanimod an S1P₁ zur Folge, dass dieser Rezeptor von der Oberfläche der Zellen internalisiert und abgebaut wird [2]. Hierdurch unterscheidet sich Ozanimod von S1P, dem natürlichen Liganden von S1P₁. Dessen Bindung an S1P₁ führt zwar ebenfalls zu einer Internalisierung, auf die jedoch nicht der Abbau des Rezeptors, sondern ein Rücktransport an die Zelloberfläche folgt [12]. Ozanimod hingegen führt durch die Vermittlung des Rezeptorabbaus zu einer Verringerung der S1P₁-Rezeptordichte auf der Oberfläche der Lymphozyten. Dadurch werden diese unempfindlich gegenüber S1P, können dem S1P-Gradienten nicht mehr folgen und werden wie oben beschrieben in den Lymphknoten zurückgehalten [1, 2]. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl der im Blut und Lymphe zirkulierenden, aktivierten Lymphozyten reduziert wird und damit auch weniger autoreaktive Lymphozyten das ZNS infiltrieren können.

In den Phase-3-Studien Sunbeam und Radiance Part B war die Anzahl der Lymphozyten 3 Monate nach Beginn der Therapie auf 45 % ihres Ausgangswertes reduziert und verblieben im weiteren Verlauf stabil auf diesem Niveau [1].

Die beobachtete Reduktion der Lymphozytenzahl betraf sowohl B- als auch T-Zellen und war vor allem ausgeprägt bei CCR7- positiven CD4⁺ oder CD8⁺ (*cluster of differentiation* Typ 4 oder 8) naiven T-Zellen oder zentralen Gedächtnis-T-Zellen. CCR7-negative Effektor-Gedächtnis-T-Zellen, die vor allem außerhalb des lymphoiden Gewebes angesiedelt sind, werden dagegen weniger beeinträchtigt [1, 13-15]. Dies deutet darauf hin, dass die Anwendung mit Ozanimod vor allem die Anzahl derjenigen Lymphozyten reduziert, denen ein wesentlicher Anteil am pathologischen Prozess der MS zugeschrieben wird, während gleichzeitig die Immunabwehr weitgehend unbeeinflusst bleibt. Der Effekt von Ozanimod auf die Lymphozyten ist im Gegensatz zum Effekt von zytostatischen Substanzen oder depletierenden Antikörpern reversibel. Lymphozyten werden durch die Behandlung mit Ozanimod im Lymphknoten zurückgehalten, nicht jedoch abgebaut. Wird die Behandlung mit Ozanimod beendet, erreicht die Lymphozyten-Zahl im Median nach 30 Tagen wieder Normwerte [1]. 90 % der Patienten haben spätestens nach 3 Monaten wieder normale Lymphozytenwerte.

Die Bindung von Ozanimod an S1P-Rezeptoren im Zentralnervensystem hat einen neuroprotektiven Effekt

Neben der Reduktion aktivierter zirkulierender Lymphozyten in Blut und Lymphe bewirkt die Bindung von Ozanimod an S1P-Rezeptoren auch einen potentiell neuroprotektiven Effekt im ZNS. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften passiert Ozanimod die (gestörte) Blut-Hirn-Schranke, wo es anschließend an S1P₁ und S1P₅ auf Gliazellen, wie Astrozyten und Oligodendrozyten, und Neuronen binden kann [1, 2]. Nach bisherigen Erkenntnissen führt die Modulation der S1P-Achse zu neuroprotektiven Effekten wie z. B. der Prävention vor Demyelinisierung und potentiell zur Unterstützung der Remyelinisierung in MS-Läsionen [16-18].

Ozanimod führte außerdem sowohl in einer Phase-2-Studie (Radiance Part A), in welcher die Wirksamkeit von Ozanimod, verglichen mit Placebo, an Patienten mit RRMS untersucht wurde, als auch den aktiv kontrollierten Phase-3-Studien Sunbeam und Radiance Part B zu einer im Vergleich zu den Ausgangswerten reduzierten Neurofilament-Konzentration im Serum [15].

Neurofilamente sind ein wesentlicher Bestandteil des Zytoskeletts von Neuronen und bestimmen maßgeblich die Struktur der Axone. Bei einer Schädigung der Nervenzellen kommt es zu der Freisetzung von Neurofilament-Leichtketten (NfL), weshalb die NfL-Konzentration im Liquor bzw. Plasma als Marker für neuronale Schäden und Degeneration gilt [19]. In den Phase-3-Studien zu Ozanimod wiesen Patienten mit höheren NfL-Ausgangswerten generell ein höheres Risiko auf, im Laufe der Studie einen Schub zu erleiden, was zudem die Bedeutung von NfL als potentiellen Marker für Krankheitsaktivität unterstützt [20].

Die selektive Rezeptormodulation und das Dosierungsschema führen zu einem potentiell verbesserten Sicherheitsprofil

Die Molekülstruktur von Ozanimod wurde dahingehend optimiert, dass es selektiv an S1P₁ und S1P₅, jedoch nicht oder nur in äußerst hohen Konzentrationen an S1P₂, S1P₃ und S1P₄ bindet. (vgl. Tabelle 2-3). Das Aktivierungspotential für den Rezeptor S1P₁ ist hierbei circa 10.000-fach höher als für S1P₂, S1P₃, oder S1P₄. Dies unterscheidet Ozanimod von anderen Modulatoren der S1P-Rezeptoren, wie z.B. Fingolimod, das unspezifisch an alle S1P-Rezeptoren außer S1P₂ bindet. Diese Selektivität in der S1P-Achse ist insofern von Bedeutung, da die unerwünschte Aktivierung insbesondere des Subtyps S1P₃ mit Sicherheitsproblemen wie z. B. einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert wird [3].

Infolge der möglichen Auswirkungen auf die kardiale Erregungsweiterleitung ist für die Einleitung der Therapie mit Fingolimod für alle Patienten ein enges sechsständiges Monitoring mittels kontinuierlicher Elektrokardiogramm(EKG)-Überwachung sowie Puls- und Blutdruckmessung vorgeschrieben. Bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Störungen, wie z. B. einem Myokardinfarkt, einer instabilen Angina pectoris, einem AV-Block zweiten oder dritten Grades oder einer bestehenden Verlängerung des QT-Intervalls, ist Fingolimod kontraindiziert [21].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

		S1P ₁ cAMP	S1P ₁ GTP γ S	S1P ₂ GTP γ S	S1P ₃ GTP γ S	S1P ₄ β -Arr ²	S1P ₅ GTP γ S
Ozanimod	EC ₅₀ [nM]	0,16±0,06	0,41±0,16	>10.000	>10.000	>7.865± 3.697	11 ± 4,3
FTY720-P (Fingolimod) ¹	EC ₅₀ [nM]	0,27±0,02	0,27±0,04	>10.000	0,90±0,50	345±39	0,50±0,08

¹) FTY720-P ist der aktive Metabolit von Fingolimod
²) Die Analyse erfolgte mit GTP γ S für die S1P-Rezeptor-Subtypen S1P₁, S1P₂, S1P₃ und S1P₅ und mit β -Arrestin für den Subtyp S1P₄
Modifiziert nach: Scott *et al.* 2016 [2]
cAMP: zyklisches Adenosin-Monophosphat (*cyclic adenosine mono phosphate*); EC₅₀: Mittlere effektive Konzentration; GTP γ S: Guanosin-5'-O-[gamma-thio]-triphosphat; S1P: Sphingosin-1-Phosphat;
 β -Arr: β -Arrestin

Ozanimod zeichnet sich durch ein verbessertes kardiales Sicherheitsprofil aus. Die Erfahrung mit Ozanimod aus den zwei großen Phase-3-Studien Sunbeam und Radiance Part B zeigt, dass für Patienten ohne kardiale Vorbelastung eine Anwendung ohne initiales Monitoring verhältnismäßig ist [1]. Eine eingehende sechsstündige Überwachung, wie sie vor Beginn der Therapie mit Fingolimod vorgeschrieben ist, muss bei der Anwendung von Ozanimod nur bei denjenigen Patienten erfolgen, bei denen sich eine solche kardiale Vorbelastung bereits in der Vorgeschichte findet oder bei einem initial durchgeführten EKG festgestellt wird [1, 21]. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Zielpopulation von Ozanimod ohne kardiale Vorbelastungen ist. Basierend auf den Ausschlusskriterien von Sunbeam und Radiance Part B ist Ozanimod bei kardial vorbelasteten Patienten wie z. B. Patienten mit einem Myokardinfarkt, einer instabilen Angina pectoris, einem Schlaganfall, einer Herzinsuffizienz oder einem AV-Block zweiten oder dritten Grades kontraindiziert um etwaigen Sicherheitsbedenken bei Hochrisiko-Populationen zu begegnen.

In einer umfangreichen Studie von Tran und Kollegen mit gesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass Ozanimod keine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht und sich somit von Fingolimod, das einen milden, aber signifikanten Effekt auf das QT-Intervall hat, hinsichtlich der kardialen Sicherheit abgrenzt [1, 22]. Ähnliche Effekte wie unter Fingolimod wurden auch bei der Anwendung von Ponesimod beobachtet [23], einem weiteren in der Zulassung befindlichen S1P-Modulator, dessen Aktivierungspotential für S1P₁ das für S1P₃ lediglich um den Faktor 18 übersteigt [24]. Für Ozanimod zeigten sich in der Studie von Tran *et al.* hingegen selbst bei supratherapeutischen Dosen von bis zu 2 mg Wirkstoff keinerlei Effekte auf das QT-Intervall [22]. Dieser Vorteil bezüglich kardialer Sicherheit kann wahrscheinlich auf die Selektivität von Ozanimod für S1P₁ und S1P₅ zurückgeführt werden.

Ebenso wie unter Fingolimod wurde auch bei der ersten Einnahme von Ozanimod eine initiale Abnahme der Herzfrequenz beobachtet, die vermutlich auf die Aktivierung von S1P₁ auf

atrialen Myozyten zurückzuführen ist [13, 22]. 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]. Dadurch kommt es zu einer zunehmenden Desensibilisierung der Myozyten als Folge der graduellen Internalisierung von S1P₁ was den „*First-Dose*“-Effekt von Ozanimod im Vergleich zu Fingolimod deutlich abschwächt [1, 22]. Während bei Fingolimod die Reduktion der Herzfrequenz zu Beginn der Therapie im Mittel bei –8,1 bpm lag [25], sah man in den Ozanimod-Studien eine mittlere Reduktion von –0,6 bpm (Radiance Part B [26]) und –1,8 bpm (Sunbeam [27]). Dementsprechend ist eine eingehende sechsstündige kardiale Überwachung anders als bei Fingolimod ausschließlich für kardial vorbelastete Patienten vorgeschrieben, während für die Mehrzahl der Patienten die Notwendigkeit für ein solches kardiales Monitoring entfällt [1, 21].

Neben dem verbesserten kardialen Sicherheitsprofil durch die Selektivität von Ozanimod für S1P₁ und S1P₅, ergeben sich zusätzlich Vorteile durch verminderte negative Effekte auf die Differenzierung von Myofibroblasten [28]. Unter Ozanimod ist daher mit potentiell weniger Sicherheitsrisiken wie Lungenfibrose zu rechnen als unter nicht selektiven S1P-Rezeptor-Modulatoren. Die S1P-Rezeptor-Modulation wird außerdem mit dem gehäuften Auftreten von Makulaödemem und anderen ophthalmologischen Komplikationen in Verbindung gebracht [29]. In den Phase-3-Studien zu Ozanimod traten Makulaödeme jedoch selten und nur bei vorbelasteten Patienten auf und waren gegenüber der Kontrollgruppe nicht erhöht [30].

Durch den transienten Effekt von Ozanimod besteht zudem eine deutlich bessere Steuerbarkeit der Therapie, vor allem im Hinblick auf potentielle Risiken wie Lymphopenien. Im Gegensatz zu Lymphozyten-depletierenden Medikamenten, wie z. B. zielgerichteten Antikörpern, sind die Lymphozyten nur so lange im Lymphknoten gefangen wie der Wirkstoff und seine aktiven Metaboliten im Körper anzutreffen sind. Sobald S1P₁ wieder auf der Oberfläche der Lymphozyten exprimiert wird, können diese den Lymphknoten verlassen. Im Falle von schwerwiegenden Lymphopenien kann eine sofortige Behandlungsunterbrechung i. d. R. eine baldige Rekonstitution der Lymphozyten gewährleisten. Während unter Fingolimod 18 % der Patienten einen Minimalwert von unter 200 Zellen/ μ l erreichten, wiesen in den Phase-3-Studien zu Ozanimod nur 3,5 % der Patienten eine derartige Minderung der Lymphozytenwerte auf, von denen keine mit schwerwiegenden Infektionen assoziiert war oder den Abbruch der Studienmedikation erforderte [21, 30].

Gegenüber der Wirkstoffklasse der Interferone besteht außerdem der Vorteil, dass die typischerweise zu Beginn einer Behandlung auftretenden, charakteristischen grippeähnliche Symptome aufgrund des Wirkmechanismus nicht unter Ozanimod auftraten.

Zusammenfassung

Ozanimod ist ein neuartiges, orales, zielgerichtetes MS-Therapeutikum, das selektiv an die S1P-Rezeptor-Subtypen S1P₁ und S1P₅ bindet. Die dadurch bedingte Modulation des S1P-Signalwegs führt in der Folge zu einer Retention von Lymphozyten in den peripheren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lymphorganen und damit zu einer verringerten Infiltration des ZNS mit autoreaktiven T-Zellen. Es gibt zudem Hinweise, dass Ozanimod nach Überqueren der Blut-Hirn-Schranke über die Bindung an S1P-Rezeptoren im ZNS einen direkt neuroprotektiven Effekt vermittelt.

Im Gegensatz zu anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren, wie Fingolimod, bindet Ozanimod nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß an die S1P-Subtypen, S1P₂, S1P₃ und S1P₄. Dadurch umgeht Ozanimod eine Reihe von Effekten, die sich negativ auf das Sicherheitsprofil auswirken können. Eine klinische Studie zeigte überdies keine negativen Auswirkungen von Ozanimod auf die Länge des QT-Intervalls. Dementsprechend enthält die Fachinformation von Zeposia® für Patienten ohne kardiale Vorbelastung auch keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zum Monitoring der kardialen Sicherheit zum Beginn der Therapie mit Ozanimod [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].

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® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde	nein	20.05.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)			

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 Mai 2020 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
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.

Nicht zutreffend.

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 verwendeten Suchbegriffe erfolgte in Abhängigkeit des gesuchten Themenkomplexes. Typischerweise verwendete Suchbegriffe bezogen sich auf die Wirkstoffnamen, das Anwendungsgebiet oder das Wirkziel (z. B. Sphingosin-1-Phosphat).

Fachinformationen weiterer Therapieoptionen wurden herangezogen zur Abgrenzung des Wirkmechanismus von Ozanimod. Soweit möglich wurden diese über den Fachinfo-Service[®] der Rote Liste[®] GmbH (www.fachinfo.de) oder alternativ über das Arzneimittel-Informationssystem von PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[informationssystem/index.html](#)) 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 2019 bis April 2020.

Sowohl die administrativen Angaben als auch die zugelassenen Anwendungsgebiete von Ozanimod wurden der Fachinformation von Zeposia[®] entnommen. Angaben zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Ozanimod wurden nicht recherchiert, da es sich um die Erstzulassung handelt.

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. Celgene GmbH (2020): Zeposia[®]; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. 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. *Br J Pharmacol*; 173(11):1778-92.
3. 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.
4. Subei AM, Cohen JA (2015): Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS drugs*; 29(7):565-75.
5. Mao-Draayer Y, Sarazin J, Fox D, Schioppa E (2017): The sphingosine-1-phosphate receptor: A novel therapeutic target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*; 175:10-5.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Horga A, Montalban X (2008): FTY720 (fingolimod) for relapsing multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics; 8(5):699-714.
11. 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.
12. Park SJ, Im DS (2017): Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators and Drug Discovery. Biomolecules & therapeutics; 25(1):80-90.
13. 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.
14. 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.
15. Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer C, Cree B, Zamvil S (2019): Effect of ozanimod on circulating leukocyte subtypes: data from a randomised, open-label, phase 1 study in patients with relapsing multiple sclerosis. Konferenzbeitrag zum ECTRIMS Annual Meeting 2019
16. Kim S, Bielawski J, Yang H, Kong Y, Zhou B, Li J (2018): Functional antagonism of sphingosine-1-phosphate receptor 1 prevents cuprizone-induced demyelination. Glia; 66(3):654-69.
17. Rothhammer V, Kenison JE, Tjon E, Takenaka MC, de Lima KA, Borucki DM, et al. (2017): Sphingosine 1-phosphate receptor modulation suppresses pathogenic astrocyte activation and chronic progressive CNS inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A; 114(8):2012-7.
18. Groves A, Kihara Y, Chun J (2013): Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. J Neurol Sci; 328(1-2):9-18.
19. Bergman J, Dring A, Zetterberg H, Blennow K, Norgren N, Gilthorpe J, et al. (2016): Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm; 3(5):e271.
20. Harris S, Comi G, Cree B, Steinman L, Sheffield J, Silva D, et al. (2019): Neurofilament Light Chains as a Marker of Concurrent and Future Active Disease in Relapsing Multiple Sclerosis: An Analysis of Baseline Data From the Phase 3 Ozanimod Clinical Trials. Konferenzbeitrag zum AAN Annual Meeting 2019
21. Novartis Pharma GmbH (2011): GILENYA® 0,25 mg/0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. 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.
23. Hoch M, Darpo B, Brossard P, Zhou M, Stoltz R, Dingemans J (2015): Effect of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, on the QT interval in healthy individuals. Basic & clinical pharmacology & toxicology; 116(5):429-37.
24. Piali L, Froidevaux S, Hess P, Nayler O, Bolli MH, Schlosser E, et al. (2011): The selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 agonist ponesimod protects against

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- lymphocyte-mediated tissue inflammation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 337(2):547-56.
25. Camm J, Hla T, Bakshi R, Brinkmann V (2014): Cardiac and vascular effects of fingolimod: mechanistic basis and clinical implications. *American heart journal*; 168(5):632-44.
 26. Celgene International II Sàrl (2017): Radiance Part B - A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled (Part A) and Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients. Studienbericht. VERTRAULICH.
 27. Celgene International II Sàrl (2017): Sunbeam - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients. Studienbericht. VERTRAULICH.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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