

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Etrasimod  
Colitis ulcerosa,  $\geq 16$  Jahre**

Berlin, den 05. August 2024

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Etrasimod (Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1822,  
Colitis ulcerosa

Auftrag: A24-42, Version 1.0, Stand: 08.07.2024:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Etrasimod\\_D-1051.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Etrasimod_D-1051.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1051:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1072>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>5</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Fragestellung 1.....	5
Fragestellung 2.....	6
Eingeschlossene Studien.....	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Endpunkte.....	7
Wirksamkeit.....	7
Studie ELEVATE UC 52 .....	7
Studie ELEVATE UC 12 .....	7
Bewertung der AkdÄ .....	7
Schaden.....	7
Bewertung der AkdÄ .....	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
Fazit .....	8
Fragestellung 1 .....	8
Fragestellung 2 .....	8
Literaturverzeichnis .....	9

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Arzneimittel

Etrasimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator, der an die S1P-Rezeptoren 1, 4 und 5 (S1P1,4,5) bindet. Etrasimod ist ferner ein ausgewogener G-Protein- und Beta-Arrestin-Agonist an S1P1. Etrasimod hat minimale Aktivität an S1P3 und keine Aktivität an S1P2. Etrasimod blockiert partiell und reversibel die Austrittsfähigkeit der Lymphozyten aus den lymphatischen Organen und senkt so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut und damit die Zahl der aktivierten Lymphozyten im Gewebe.

Der Mechanismus, durch den Etrasimod therapeutische Wirkungen bei der Colitis ulcerosa (CU) erzielt, ist nicht bekannt, könnte aber mit der verringerten Migration von Lymphozyten in Entzündungsherde zusammenhängen. Die Etrasimod-induzierte Verringerung der Lymphozyten im peripheren Kreislauf hat unterschiedliche Auswirkungen auf die Leukozyten-Subpopulationen. Dabei fällt der Rückgang bei solchen Zellen stärker aus, die an der adaptiven Immunantwort beteiligt sind. Von diesen Zellen ist bekannt, dass sie an der Entstehung der CU beteiligt sind. Etrasimod hat nur minimale Auswirkungen auf Zellen, die an der angeborenen Immunreaktion beteiligt sind und zur Immunüberwachung beitragen (1).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Etrasimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa <sup>b</sup>		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist <sup>c</sup> (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab <sup>d</sup> ) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum <sup>e</sup> unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- $\alpha$ -Antagonist <sup>c</sup> (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab <sup>d</sup> ) <sup>f</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Es wird davon ausgegangen, dass Etrasimod eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der ZVT.

b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der ZVT nicht zu berücksichtigen ist.

c. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF- $\alpha$ -Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.

d. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.

e. Der G-BA benennt als Biologikum TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.

f. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.

TNF: Tumornekrosefaktor

### Bewertung der AkdÄ

Die aktualisierte S3-Leitlinie CU (2) empfiehlt für Erwachsene eine Vielzahl zugelassener Wirkstoffe (Biologika/small molecules) bei CU. Für die beiden Indikationen: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder auf ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, sind die vom G-BA als ZVT angegebenen Wirkstoffe (unter anderen) erwähnt.

#### Fragestellung 1

Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab,

Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.

### Fragestellung 2

Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.

Für Jugendliche im Alter von 16 und 17 Jahren gelten diese Leitlinien nicht. Nur der Wirkstoff Adalimumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, zugelassen.

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.

Der pharmazeutische Unternehmer legte keine vergleichenden Studien vor, so dass die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde.

Durch die fehlenden Komparator-Studien ist es in der Routineversorgung nicht möglich, den Stellenwert der Wirkstoffe zu bewerten, wenn die Betroffenen auf die konventionelle Therapie oder auf eine Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

### Eingeschlossene Studien

In zwei unabhängigen randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien, **ELEVATE UC 52** und **ELEVATE UC 12** (3) wurden Erwachsene mit aktiver mittelschwerer bis schwerer CU und unzureichendem oder fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf mindestens eine zugelassene CU-Therapie nach dem Zufallsprinzip (2:1) auf einmal täglich orales Etrasimod 2 mg oder Placebo zugeteilt. Die Patienten der Studie ELEVATE UC 52 wurden von 315 Zentren in 40 Ländern aufgenommen. Die Patienten in der Studie ELEVATE UC 12 wurden von 407 Zentren in 37 Ländern aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Exposition mit Biologika oder Januskinase-Inhibitoren (ja oder nein), Kortikosteroideinnahme (ja oder nein) und Krankheitsaktivität (modifizierter Mayo-Score Krankheitsaktivität, modifizierter Mayo-Score [MMS]; 4–6 vs. 7–9). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11]

Die Studie ELEVATE UC 52 umfasste eine 12-wöchige Induktionsphase, gefolgt von einer 40-wöchigen Erhaltungsphase mit einem „treat-through“-Design. Bei der Studie ELEVATE UC 12 wurde die Induktion in Woche 12 durchgeführt. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 12 und 52 (ELEVATE UC 52) bzw. in Woche 12 (ELEVATE UC 12).

### **Bewertung der AkdÄ**

Der Vergleich mit einer alternativen Therapieoption fehlt in beiden Studien. Die Dauer der Studie ELEVATE UC 12 ist mit 12 Wochen zu kurz.

## **Endpunkte**

### **Wirksamkeit**

#### **Studie ELEVATE UC 52**

Die primären Endpunkte von ELEVATE UC 52 waren der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission in Woche 12 (Induktionsphase) und Woche 52 (Erhaltungsphase) erreichten.

Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Etrasimod-Gruppe erreichte im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe eine klinische Remission in Woche 12 (74 von 274 Patienten [27 %] vs. 10 von 135 Patienten [7 %];  $p < 0,0001$ ) und in Woche 52 (88 von 274 Patienten [32 %] vs. 9 von 135 Patienten [7 %];  $p < 0,0001$ ).

#### **Studie ELEVATE UC 12**

Der primäre Endpunkt in der Studie ELEVATE UC 12 war der Anteil der Patienten in klinischer Remission am Ende der 12-wöchigen Induktionsphase.

In der Studie ELEVATE UC 12 hatten 55 von 222 Patienten (25 %) in der Etrasimod Gruppe eine klinische Remission im Vergleich zu 17 von 112 Patienten (15 %) in der Placebogruppe am Ende der 12-wöchigen Induktionsphase ( $p = 0,026$ ).

### **Bewertung der AkdÄ**

Die Remissionsrate am Ende des ersten Behandlungsjahres liegt mit 32 % in einem ähnlichen (unbefriedigend niedrigen) Bereich wie bei anderen neu eingeführten Therapeutika zur Behandlung der CU.

### **Schaden**

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 206 von 289 Patienten (71 %) in der Etrasimod-Gruppe und 81 von 144 Patienten (56 %) in der Placebogruppe in der Studie ELEVATE UC 52 und bei 112 von 238 Patienten (47 %) in der Etrasimod-Gruppe und 54 von 116 Patienten (47 %) in der Placebogruppe bei der Studie ELEVATE UC 12 gefunden.

Der Vergleich von Etrasimod gegenüber Placebo zeigte bei sechs Patienten (1 %) kardiale Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten (Sinusbradykardie und AV-Block). Auch zum Therapieabbruch führte bei zwei Betroffenen zu einer Leberschädigung (0,3 % (3, 4)).

Häufiger traten unter der Therapie mit Etrasimod im Vergleich zu Placebo auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,1 % vs. 16,6 %), Erkrankungen des Nervensystems (12,1 % vs. 6,7 %), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (9,7 % vs. 6,4 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (6,6 % vs. 2,9 %), Augenerkrankungen (5,0 % vs. 3,2 %), Herzerkrankungen (4,2 % vs. 1,3 %), Gefäßerkrankungen (3,3 % vs. 2,2 %), psychiatrische Erkrankungen (2,3 % vs. 1,3 %), Leber- und Gallenerkrankungen (1,9 % vs. 0,6 %) sowie Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (1,0 % vs. 0 %) (3, 4).

Besonders auffällig waren neben einer Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hypertonie, Bradykardie und Hypercholesterinämie, aber auch Diarrhoe und Harnwegsinfektionen.

### **Bewertung der AkdÄ**

Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender UE (SUE). Zu Bedenken ist, dass spezifische Risikogruppen ausgeschlossen waren (insbesondere kardiovaskuläre). Trotzdem sind Bradykardien bzw. AV-Blöcke vermehrt beobachtet worden. Auch wenn keine schweren Leberschäden auftraten, sind bei ca. 10 % der Verum-Patienten erhöhte Leberwerte dokumentiert (3, 4).

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Vor dem Hintergrund, dass alle Wirkstoffe zur Therapie der CU einen Wirkverlust von ca. 15 % pro Jahr zeigen, ist das Hinzukommen einer weiteren Therapieoption grundsätzlich zu begrüßen. Dass nur 32 % der mit Etrasimod behandelten Patienten am Ende des ersten Behandlungsjahres in Remission sind, ist nicht zufriedenstellend. Das Auftreten bestimmter UE trotz Vorselektion erfordert eine erhöhte klinische Vigilanz. Diese Vorselektion ist bei der Patienten-Auswahl unbedingt zu beachten. Anzumerken ist hierzu, dass nur ca. 50 % der primär gescreenten Patienten in die Studien eingeschlossen wurden. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.13]

Neben den fehlenden Daten einer Komparator-Studie ist zudem die insgesamt kleine Gesamtfallzahl bei einer Beobachtungsdauer von 52 Wochen zu kritisieren.

Ein Zusatznutzen ist daher für Etrasimod nicht belegt.

### **Fazit**

#### **Fragestellung 1**

Die AkdÄ sieht für Etrasimod im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

#### **Fragestellung 2**

Die AkdÄ sieht für Etrasimod im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

## **Literaturverzeichnis**

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Velsipity® 2 mg Filmtabletten“. Stand: Februar; 2024.
2. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2) – Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l\\_S3\\_Colitis-ulcerosa\\_2024-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2024-06.pdf) (letzter Zugriff: 25.07.2024) 2024.
3. 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. *Lancet* (London, England) 2023; 401(10383):1159–71. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00061-2.
4. 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 (Supplement). *Lancet* (London, England) 2023; 401(10383):1159–71. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00061-2.