



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Upadacitinib (Riesenzellararteriitis)

Vom 6. November 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Beschluss .....	25
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>36</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	36
2.	Bewertungsentscheidung .....	36
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
2.2	Nutzenbewertung .....	36
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>37</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	44
5.2	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Im-munologie (DGRh).....	140
5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	153
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>157</b>

<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>157</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>171</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq) wurde am 1. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 4. April 2025 hat Upadacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von

Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 5. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation**

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.11.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden

b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zu der Behandlung der Riesenzellarteriitis sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel systemische Glukokortikoide, u.a. die Wirkstoffe Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon explizit zugelassen. Zudem ist das Biologikum Tocilizumab (Interleukin-6-Inhibitor) im Indikationsgebiet Riesenzellarteriitis zugelassen.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der Riesenzellarteriitis liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich.

Zur Behandlung der Riesenzellarteriitis werden in Leitlinien<sup>2,3,4,5</sup> systemische Glukokortikoide als Standardtherapie empfohlen. Bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis, insbesondere mit refraktärer oder rezidivierender Erkrankung oder auch Personen, die unter Glukokortikoid-assoziierten Folgeschäden leiden oder ein erhöhtes Risiko dafür haben, sollte jedoch nach individueller Abwägung zusätzlich eine Glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt

---

<sup>2</sup> **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)**. Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 060-007. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.06.2024]. <https://www.awmf.org>

<sup>3</sup> **Hellmich B, et al.** 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):19-30.

<sup>4</sup> **Mackie SL, et al.** British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(3):e1-e23.

<sup>5</sup> **Maz M, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1349-1365

werden. Als alternative Therapieoption wird der Wirkstoff Methotrexat in Leitlinien genannt. Dieser ist jedoch im Gegensatz zu Glukokortikoiden und Tocilizumab nicht für die Behandlung der Riesenzellarteriitis zugelassen.

Beim erstmaligen Auftreten einer Riesenzellarteriitis wird mit einer hohen Initialdosis systemischer Glukokortikoide begonnen, die nach Erreichen einer Remission schrittweise reduziert wird. Unter einer Therapie mit Tocilizumab wird eine schnellere Reduktion der Glukokortikoid-Dosis verglichen mit der Glukokortikoid-Monotherapie empfohlen.

Zusammenfassend wird auf Basis der Empfehlungen der Leitlinien sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen die Zielpopulation in zwei Patientengruppen - abhängig von der Eignung zur Anwendung einer Glukokortikoid-Monotherapie - aufgeteilt. Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen, erachtet der G-BA eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden als zweckmäßig. Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen, wird eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab als zweckmäßig festgelegt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen, liegt für Upadacitinib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.
- b) Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

#### Patientenpopulation a)

Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis (RZA), für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie SELECT-GCA vor.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische 3-armige randomisiert kontrollierte Studie, in der Upadacitinib in den Dosierungen 15 mg und 7,5 mg mit Placebo bei Erwachsenen mit neu aufgetretener oder rezidivierender aktiver Riesenzellarteriitis verglichen wird. In allen Studienarmen erhalten die Personen Glukokortikoide (GC), die nach einem definierten Schema ausgeschlichen werden.

Zu Studienbeginn mussten die Patientinnen und Patienten eine Behandlung von mindestens 20 mg Prednison oder Prednisolon erhalten haben und ausreichend klinisch stabil für das im Studienprotokoll vorgegebene GC-Ausschleichschema gewesen sein. Ausgeschlossen aus der

Studie waren Patientinnen und Patienten mit im Studienprotokoll festgelegten Infektionserkrankungen, unkontrollierter arterieller Hypertonie oder kardiovaskulären Ereignissen innerhalb der letzten 6 Monate.

In die Studie wurden insgesamt 428 Patientinnen und Patienten eingeschlossen: 209 in den Interventionsarm mit 15 mg Upadacitinib und 112 in den Kontrollarm. Der Studienarm mit einer Dosierung von 7,5 mg Upadacitinib wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Dosierung nicht von der Zulassung umfasst ist.

In den beiden relevanten Studienarmen erfolgte das Ausschleichen der GC nach einem vorgegebenen Schema. Dabei fand zunächst abhängig von der Startdosis eine unterschiedlich lange, unverblindete erste Ausschleichphase bis zu einer täglichen Dosis von 20 mg statt. Anschließend wurden die GC in einem verblindeten Schema bis spätestens Woche 26 im Interventionsarm und Woche 52 im Vergleichsarm vollständig ausgeschlichen. Um die Verblindung nach dem vollständigen Ausschleichen aufrechtzuerhalten, erhielten die Patientinnen und Patienten ab diesem Zeitpunkt ein Placebo. Bei einem Rezidiv oder wenn die Studienteilnehmenden nicht in der Lage waren, das Ausschleichschema zu befolgen, wurde das Ausschleichen unterbrochen und Prednison / Prednisolon unverblindet als Notfalltherapie verabreicht, sodass die GC-Dosis mindestens 20 mg pro Tag betrug.

Nach Abschluss der 52-wöchigen doppelblinden Phase konnten Patientinnen und Patienten, die ab Woche 24 die Kriterien einer anhaltenden Remission erfüllten oder zu Woche 52 keine Symptome oder Anzeichen einer Riesenzellarteriitis aufwiesen und GC-frei waren, an einer verblindeten 52-wöchigen Extensionsphase teilnehmen. Dafür wurden die Patientinnen und Patienten entweder in dem bereits zugewiesenen Arm weiterbehandelt oder neu randomisiert. Die Ergebnisse dieser Extensionsphase sind für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der erneuten Randomisierung und damit einhergehenden Selektion der Patientinnen und Patienten nicht relevant.

Der primäre Endpunkt der Studie war die anhaltende Remission von Woche 12 bis Woche 52, definiert als Abwesenheit von Anzeichen bzw. Symptomen der Riesenzellarteriitis und einem Einhalten des im Studienprotokoll festgelegten GC-Ausschleichschemas. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

### *Relevante Teilpopulation*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib für Patientengruppe a) wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Teilpopulation der Studie SELCT-GCA herangezogen. Diese Teilpopulation umfasst ausschließlich Studienteilnehmende mit neu aufgetretener Riesenzellarteriitis. Personen mit Rezidiv wurden ausgeschlossen, da sie auch der Patientengruppe b), d. h. Erwachsenen mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt, zugeordnet werden können.

Die relevante Teilpopulation umfasst 148 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 76 im Vergleichsarm. Von diesen Personen wiesen 29 % bzw. 36 % mindestens eine Komorbidität auf, die mit einem erhöhten Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen assoziiert ist. Dadurch besteht trotz des Fehlens von Effektmodifikationen zu dem Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Teilpopulation eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität werden sowohl der Endpunkt Remission als auch die patientenberichteten Endpunkte Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz für die Nutzenbewertung herangezogen. Für diese Endpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mehrere Auswertungs- und Ersetzungsstrategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und fehlenden Werten vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die patientenberichteten Endpunkte die Treatment Policy-Strategie berücksichtigt, bei der das interkurrente Ereignis „Einsatz einer Notfalltherapie“ nicht berücksichtigt wird und somit alle patientenberichteten Werte zu Woche 52 in die Auswertung eingehen. Bezüglich der Ersetzung fehlender Werte wird vorliegend die multiple Imputation (MI) berücksichtigt. Diese ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Hintergrund ist der hohe Anteil fehlender Werte ohne Information zu den Gründen.

Da bei den patientenberichteten Endpunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung bei der betrachteten Studienpopulation möglich ist, werden jeweils Responderanalysen für beide Auswertungen herangezogen.

Für den Endpunkt Remission wird die Auswertungsstrategie der Treatment Policy und die Ersetzung mittels Non Responder Imputation (NRI)-MI herangezogen. Die Ersetzung der fehlenden Werte mittels NRI-MI ist mit Unsicherheit behaftet, unter anderem weil auch Studienabbrecher Responder sein können. Zudem bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten als Responder ersetzt wurden, wenn sie sowohl vor als auch nach einer nicht wahrgenommenen Visite als Responder eingestuft wurden.

### *Remission*

Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Dies setzt das Abklingen und nicht Wiederauftreten der Symptome voraus. Darüber hinaus sollen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen möglichst vermieden werden.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zum kombinierten Endpunkt Remission vor, welche sich zum einen durch die eingehenden Einzelkomponenten und zum anderen durch den betrachteten Auswertungszeitpunkt unterscheiden.

In allen vorgelegten Operationalisierungen durften für eine Wertung als Responder keine Anzeichen und Symptome der RZA mehr vorliegen und das im Studienprotokoll festgelegte GC-Ausschleichtschemata musste im Studienverlauf eingehalten worden sein.

Es wird jedoch als kritisch erachtet, dass der Endpunkt Remission nicht erreicht werden konnte, wenn eine Anpassung der GC-Therapie im Sinne einer Notfalltherapie erfolgte. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Upadacitinib) die Patienten und Patientinnen besonders auf eine optimal gewählte und flexible GC-Therapie angewiesen waren. Grundsätzlich führt die Wertung als Non-Responder aufgrund einer Anpassung der Glukokortikoide im Sinne einer Notfallmedikation dazu, dass Personen, die eine Remission nach dem Abweichen vom festen Ausschleichtschemata erzielt haben, nicht mehr als Responder

zu einem späteren Zeitpunkt in die Analyse eingehen konnten. Dadurch ist die Anzahl der Responder vor allem im Vergleichsarm unterschätzt und es ist nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleischschemas eine Remission erreicht haben. Die im Dossier vorgelegten Operationalisierungen sind daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer noch weitere Auswertungen zum Endpunkt Remission nach, bei denen die Reduktion des Glukokortikoid-Bedarfs als Steroidfreiheit (0 mg/Tag GC) zu Woche 52 oder als Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 operationalisiert wurde.

Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung mit dem GC-Schwellenwert  $\leq 5$  mg/Tag herangezogen. Das Erreichen oder Unterschreiten dieses Schwellenwerts stellt laut Leitlinien ein Zielwert nach einem Jahr dar. Dadurch soll das Risiko Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen minimiert werden. Bei der gewählten Operationalisierung wird ein Zeitraum von 16 Wochen betrachtet, in dem sowohl eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis vorausgesetzt wird als auch das Kriterium des GC-Schwellenwertes durchgängig erfüllt sein musste. Dieser Endpunkt wird als „anhaltende Remission“ definiert. Hingegen wurde das Erreichen einer Steroidfreiheit ausschließlich zu einem einzelnen Zeitpunkt erhoben, so dass die Operationalisierung „steroidfreie Remission“ ergänzend dargestellt wird.

Für den berücksichtigten Remissions-Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Weitere vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierungen zum Endpunkt Remission umfassen zusätzlich die Einzelkomponente „Normalisierung der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP)“. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Fachgesellschaft bzw. des klinischen Experten hervorgehoben, dass das Einbeziehen der Entzündungswerte in der ärztlichen Versorgung eine wichtige Rolle für das Einordnen von auftretenden Anzeichen und Symptomen in Bezug zur Riesenzellarteriitis spielen und somit auch für die Therapiesteuerung bedeutsam sei. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Operationalisierung „anhaltende Remission“, die zusätzlich das Kriterium der Normalisierung von CRP und ESR enthält („komplette anhaltende Remission“), zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib gegenüber dem Kontrollarm (RR = 2,32; 95% Konfidenzintervall [1,43; 3,75]). Bei den Entzündungsparametern CRP und ESR handelt es sich jedoch um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind. Zudem liegen Hinweise darauf vor, dass Akut-Phase-Proteine wie CRP unabhängig von der klinischen Verbesserung reagieren, wenn JAK-Inhibitoren eingesetzt werden. Das Einbeziehen der Laborparameter in die Remissionsdefinition kann somit potenziell zu einem unfairen Vergleich führen, der zum Vorteil des Interventionsarms ausfällt. Insgesamt werden die Operationalisierungen daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### *Fatigue*

Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ (FACIT-Fatigue) erhoben. Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung des FACIT-Fatigues um  $\geq 8$  Punkte (von 52 Punkten) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (von 100 Punkten) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Schmerz (PGIC)*

In der Studie SELECT-GCA wurde die RZA-bedingte Symptomatik über den Endpunkt Schmerz mittels des Patient Global Impression of Change (PGIC) erhoben. Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mit der die Studienteilnehmenden auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“) die Änderung der RZA-bedingten Symptomatik seit Beginn der Behandlung bewerten soll.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verschiedene Auswertungen zur jeglichen und zur starken Verbesserung/ Verschlechterung („sehr stark verbessert/verschlechtert“ und „stark verbessert/verschlechtert“) vor. Für die Nutzenbewertung wird aufgrund der Prädefinition die starke Verbesserung bzw. starke Verschlechterung herangezogen.

Für die starke Verbesserung wurden jedoch keine Daten mit der vorliegend berücksichtigten Auswertungsstrategie Treatment Policy multiple Imputation ein- bzw. nachgereicht.

Für die Operationalisierung starke Verschlechterung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des generischen Fragebogens Short Form 36-Item Health Survey erfasst. Analog zu den patientenberichteten Morbiditätsendpunkten werden die Analysen zur Verbesserung und Verschlechterung mit der Auswertungsstrategie Treatment Policy multiple Imputation herangezogen (siehe oben).

Die Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zeigen für beide Summenscores jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und Abbruch wegen UE, sowie die spezifischen UE Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung Erwachsener mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen, liegen die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie SELECT-GCA für die Teilpopulation der Studienteilnehmenden mit neu aufgetretener Riesenzellarteriitis vor.

Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile für Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC vor.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Remission - operationalisiert über die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis sowie das Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 - ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib. Bei den erhobenen patientenberichteten Endpunkten Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Symptommfreiheit bei gleichzeitiger Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen ist ein wesentliches Therapieziel im Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund lässt sich in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse für Upadacitinib zur Behandlung der Erwachsenen mit Riesenzellarteriitis in Patientengruppe a), basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt „anhaltende Remission“, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen wird aufgrund des moderaten Effekts im Ausmaß als gering beurteilt.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie SELECT-GCA liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Studie mit niedrigem Verzerrungspotential vor.

Die Aussagesicherheit ist jedoch endpunktübergreifend eingeschränkt, da aufgrund des hohen Anteils an Studienteilnehmenden mit bestimmten Komorbiditäten Unsicherheiten bestehen, ob für alle Patientinnen und Patienten in der herangezogenen Teilpopulation eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt.

Darüber hinaus liegt für alle Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität inklusive der anhaltenden Remission ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der Unsicherheiten bei der Ersetzungsstrategie vor. Auch bei den Endpunkten zur Mortalität und Nebenwirkungen liegt, mit Ausnahme des Endpunktes „Abbruch wegen UE“, ein hohes Verzerrungspotential aufgrund des insgesamt hohen Anteils an Therapieabbruchern und aufgrund des bestehenden Unterschieds in den Anteilen an Therapieabbruchern zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau wird daher von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.

## Patientenpopulation b)

Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Upadacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen
- b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

*Zu Patientenpopulation a)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden bestimmt. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie SELECT-GCA für die Teilpopulation der Studienteilnehmenden mit neu aufgetretener Riesenzellarteriitis vor. Berücksichtigt wird der Vergleich von Placebo mit 15 mg Upadacitinib. In beiden Studienarmen erhalten die Personen Glukokortikoide (GC), die nach einem definierten Schema ausgeschlichen werden.

Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile für Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC vor.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Remission - operationalisiert über die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis sowie das Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 - ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib. Bei den erhobenen patientenberichteten Endpunkten Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Symptommfreiheit bei gleichzeitiger Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen ist ein wesentliches Therapieziel im Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund lässt sich in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse für Upadacitinib zur Behandlung der Erwachsenen mit Riesenzellarteriitis in Patientengruppe a), basierend auf dem moderaten Vorteil im Endpunkt „anhaltende Remission“, ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Die Aussagesicherheit wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft. Zum einen bestehen Unsicherheiten, ob für alle Patientinnen und Patienten in der herangezogenen Teilpopulation eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt. Zum anderen liegt für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hintergrund dafür ist der hohe Anteil an Therapieabbrechern, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet, sowie Unsicherheiten bei den gewählten Ersetzungsstrategien.

*Zu Patientenpopulation b)*

Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A25-66) zugrunde gelegt. In Abweichung zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten herangezogen, bei der die verfügbaren aktuelleren

Daten von Herlyn et al.<sup>6</sup> aus dem Jahr 2006 für die Berechnung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis verwendet wurden. Aufgrund regionaler Unterschiede ist die Übertragbarkeit auf Gesamtdeutschland jedoch mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die Prävalenz seit 2006 weiterhin angestiegen ist.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich in Bezug auf die Aufteilung der Patientinnen und Patienten in die beiden Patientenpopulationen mit Anteilswerten von 20 % für die Patientengruppe a) und 80 % für Patientengruppe b). Tendenziell können sich die Anteile zugunsten von Patientengruppe b) verschieben.

Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation nicht die in der Fachinformation von Upadacitinib definierten Einschränkungen der Zielpopulation im Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.4.) berücksichtigt. Dadurch sind die angegebenen Patientenzahlen überschätzt.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. September 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Riesenzellarteriitis erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich Tuberkulose und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse, venöse Thromboembolien und malignen Erkrankungen.

Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patientinnen und Patienten zu überprüfen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der

---

<sup>6</sup> Herlyn K, et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 882-889.

Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tages-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Laut Fachinformation von Rinvoq wird Upadacitinib in Kombination mit einer ausschleichenden Therapie mit systemischen Glukokortikoiden eingesetzt, wonach Upadacitinib im chronischen Verlauf der Riesenzellerteriitis als Monotherapie fortgesetzt werden kann. Auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Glukokortikoide eingesetzt, die über die Zeit ausgeschlichen werden.

Für die Gruppe der oralen Glukokortikoide wird Prednisolon beispielhaft herangezogen. Der initialen täglichen Dosis von 10 – 40 mg folgen in der Ausschleichphase 5 – 15 mg Tagesdosis. Weitere Wirkstärken von 1 und 2 mg sind verfügbar.

a) Erwachsene mit Riesenzellerteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden				
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365,0	365 x 15 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden					
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab				
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365,0	365 x 15 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab					
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### Patientenpopulation a) und b)

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 494,84 €	1,77 €	0,00 €	3 493,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prednisolon 5 mg <sup>7</sup>	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 10 mg <sup>7</sup>	100 TAB	17,81 €	1,77 €	0,51 €	15,53 €

<sup>7</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednisolon 20 mg <sup>7</sup>	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Tocilizumab 162 mg	12 PEN	5 135,91 €	1,77 €	290,02 €	4 844,12 €
Abkürzungen: PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; RET = Retard-Tablette; TAB = Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung des Wirkstoffs Upadacitinib sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen sowie virale Hepatitis zu untersuchen.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden<sup>8</sup>.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren<sup>9</sup>.

Für den Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientengruppe b) Tocilizumab fallen für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion gleichermaßen zusätzlich notwendige

<sup>8</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf).

<sup>9</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l\\_S3\\_Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_2018-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf).

GKV-Leistungen an, so dass für diese Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie auf eine Darstellung bei den Jahrestherapiekosten verzichtet wird.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/ Patient pro Jahr
Upadacitinib, Tocilizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	53,36 €	53,36 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	18,09 €	18,09 €
Upadacitinib	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €
	HCV-Antikörper-Status (GOP 32618)	1	9,02 €	9,02 €

## 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit Riesenzellerarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Upadacitinib (RINVOQ); RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retard-tabletten; Stand: Juni 2025

b) Erwachsene mit Riesenzellerarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Upadacitinib (RINVOQ); RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retard-tabletten; Stand: Juni 2025

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 5. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2025 statt.

Mit Schreiben vom 23. September 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Oktober 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. September 2025 14. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Riesenzellerarteriitis)

Vom 6. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BAnz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## Upadacitinib

Beschluss vom: 6. November 2025  
In Kraft getreten am: 6. November 2025  
BAnz AT 15.12.2025 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2025):**

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. November 2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber systemischen Glukokortikoiden:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>10</sup>

- a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt „anhaltende Remission“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SELECT-GCA: Randomisierte, kontrollierte Studie über 52 Wochen; Upadacitinib 15 mg + Glukokortikoide (GC) versus Placebo + GC; Auswertung zur Teilpopulation mit neu aufgetretener Riesenzellarteriitis

### Mortalität

Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtmortalität<sup>a</sup></b>					
	148	2 (1,4)	76	2 (2,6)	0,51 [0,07; 3,57]; 0,597

<sup>10</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-66) und dem Addendum (A25-125), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Risk Ratio [95 %-KI]; p-Wert
<b>Remission<sup>b</sup></b>					
anhaltende Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (Woche 36–52) <sup>c</sup>	148	83 (56,1)	76	28 (36,8)	1,50 [1,08; 2,07]; 0,014 <sup>c</sup>
steroidfreie Remission zu Woche 52 <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	148	87 (58,8)	76	28 (36,8)	1,57 [1,14; 2,15]; 0,006 <sup>c</sup>
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue)<sup>e, f</sup></b>					
Verbesserung	148	25 (16,9)	76	8 (10,5)	1,66 [0,67; 4,14]; 0,273 <sup>c</sup>
Verschlechterung	148	28 (18,9)	76	15 (19,7)	0,94 [0,50; 1,79]; 0,861 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>e, g</sup></b>					
Verbesserung	148	38 (25,7)	76	15 (19,7)	1,32 [0,72; 2,44]; 0,370 <sup>c</sup>
Verschlechterung	148	15 (10,1)	76	15 (19,7)	0,54 [0,25; 1,18]; 0,124 <sup>c</sup>
<b>Schmerz (PGIC)<sup>e</sup></b>					
starke oder sehr starke Verbesserung	Keine geeigneten Daten.				
starke oder sehr starke Verschlechterung	148	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,51 [0,03; 8,10]; 0,736 <sup>e</sup>

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Risk Ratio [95 %-KI]; p-Wert
<b>SF-36 (Woche 52)<sup>e, h</sup></b>					
<i>körperlicher Summenscore (PCS)</i>					
Verbesserung	148	22 (14,9)	76	9 (11,8)	1,18 [0,53; 2,67]; 0,683 <sup>c</sup>
Verschlechterung	148	11 (7,4)	76	7 (9,2)	0,82 [0,26; 2,62]; 0,742 <sup>c</sup>
<i>psychischer Summenscore (MCS)</i>					
Verbesserung	148	21 (14,2)	76	11 (14,5)	1,00 [0,43; 2,31]; 0,996
Verschlechterung	148	22 (14,9)	76	4 (5,3)	3,02 [0,87; 10,45]; 0,081

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Risk Ratio [95 %-KI]; p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	148	147 (99,3)	76	72 (94,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	148	36 (24,3)	76	19 (25,0)	0,97 [0,60; 1,58]; 0,923
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	148	51 (34,5)	76	23 (30,3)	1,14 [0,76; 1,71]; 0,615

Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Risk Ratio [95 %-KI]; p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	148	26 (17,6)	76	19 (25,0)	0,70 [0,42; 1,19]; 0,194
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Infektionen (SOC, UEs)	148	96 (64,9)	76	42 (55,3)	1,17 [0,93; 1,48]; 0,172
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs)	148	9 (6,1)	76	8 (10,5)	0,58 [0,23; 1,44]; 0,309
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.</p> <p>b. Interkurrente Ereignisse wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (Treatment Policy); fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>c. Definiert als (Prozent im Interventions- vs. Kontrollarm in Klammer): Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA (66,2 % vs. 51,3 %) und GC-Dosis <math>\leq</math> 5 mg/Tag (62,2 % vs. 44,7 %), jeweils im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52.</p> <p>d. Definiert als (Prozent im Interventions- vs. Kontrollarm in Klammer): Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA (79,7 % vs. 72,4 %) und Steroidfreiheit (60,8 % vs. 39,5 %), jeweils zu Woche 52</p> <p>e. Interkurrente Ereignisse wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (Treatment Policy); fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt.</p> <p>f. Eine Zunahme / Abnahme um <math>\geq</math> 8 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).</p> <p>g. Eine Zunahme / Abnahme um <math>\geq</math> 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>h. Zum SF-36 liegen keine Angaben zu den Subskalen vor. Eine Zunahme / Abnahme des PCS um <math>\geq</math> 9,4 Punkte bzw. des MCS um <math>\geq</math> 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009).</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC = Glukokortikoide; KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Summary; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI-MI = Non-Responder-Imputation / multiple Imputation; PCS = Physical Component Summary; PGIC = Patient Global Impression of Change; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RZA = Riesenzellarteriitis; SF-36 = Short Form-36; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala</p>					

b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

Es liegen keine Daten vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

circa 2 600 bis 3 200 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

circa 10 500 bis 12 700 Patientinnen und Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Riesenzellarteriitis erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenkarte)

enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich Tuberkulose und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse, venöse Thromboembolien und malignen Erkrankungen.

Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patientinnen und Patienten zu überprüfen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 166,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	90,96 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2025)

- b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 166,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	19,51 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tocilizumab	21 031,55 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2025)

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
  
- b) Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. November 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 15.12.2025 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Upadacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Oktober 2025 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Riesenzellarteriitis) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Riesenzellarteriitis)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq
- **Therapeutisches Gebiet:** Riesenzellarteriitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-15-D-1182

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 508,44 kB)

#### Modul 2

(PDF 470,73 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,43 MB)

#### Modul 4

(PDF 5,11 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 2,45 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,91 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq)

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a. Erwachsene Personen mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib: eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden

**b. Erwachsene Personen mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib: eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab

Stand der Information: Juli 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 952,66 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 205,06 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2025
  - Mündliche Anhörung: 22.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Upadacitinib - 2025-05-15-D-1182*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. September 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Upadacitinib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.09.2025
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)	01.09.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Wiesemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Gothe	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Sellenthin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Görgülü	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)						
Hr. Prof. Dr. Schmidt	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Upadacitinib/ Rinvoq
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2066) von Rinvoq<sup>®</sup> (Upadacitinib) in der Indikation Riesenzellarteriitis (RZA) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1).</p> <p>Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der RZA bei erwachsenen Patienten (2).</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im beschriebenen Anwendungsgebiet folgende Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für das Indikationsgebiet festgelegt (3):</p> <p><b>Population A:</b> Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden (GC) in Frage kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eine Therapie mit systemischen GC</li></ul> <p><b>Population B:</b> Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab</li></ul> <p><b>Zusammenfassung zu allgemeinen Aspekten</b></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die RZA ist eine schwerwiegende, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Systemerkrankung, die sich durch eine Entzündung hauptsächlich der großen und mittelgroßen arteriellen Gefäße, d. h. im Bereich der Aorta und der von ihr abgehenden Arterien manifestiert (4). Die kraniale Form äußert sich unter anderem durch starke, akut einsetzende und anhaltende Kopfschmerzen, Berührungs- und Druckempfindlichkeit der Kopfhaut sowie Sehstörungen, die bis zur dauerhaften, irreversiblen Erblindung führen können. Der Verdacht auf eine RZA stellt daher immer einen medizinischen Notfall dar (5-7). Extrakranial äußert sich die RZA u.a. durch Symptome wie Durchblutungsstörungen der Extremitäten, Parästhesien und stumme Aortitiden, welche zu langfristigen Folgeerkrankungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen wie Aneurysmen, Aortendissektionen, Schlaganfällen oder ischämischen Attacken führen können (5, 7). Die Beteiligung der extrakranialen Gefäße ist auch häufiger mit dem Auftreten von Rezidiven und Folgekomplikationen assoziiert (8, 9).</p> <p>Die akute Therapie mit hochdosierten GC lindert zwar kurzfristig die Symptome, jedoch kommt es bei einem Großteil der Patienten nach einer Dosisreduktion oder Absetzen der GC zu Rezidiven bzw. dem Wiederauftreten der schwerwiegenden Symptome der RZA, wodurch eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Intensivierung der GC-Dosis erforderlich ist. Demzufolge können viele Patienten keine anhaltende Remission erreichen (10). Neben dem erhöhten Rezidivrisiko ist die langfristige Behandlung mit GC mit schweren Langzeitnebenwirkungen (u.a. Diabetes, Hypertonie, Osteoporose, Glaukom, Nebenniereninsuffizienz) verbunden (4).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapieoptionen zur Behandlung der RZA sind bislang sehr begrenzt. Entsprechend ist der Bedarf an neu zugelassenen, hochwirksamen und gleichzeitig GC-einsparenden Therapien sehr hoch. Dieser Bedarf besteht für Therapien, die sowohl für die kontinuierliche Anwendung geeignet sind, als auch zu einer (anhaltenden) Remission führen, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindern und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglichen.</p> <p>Die Zulassung von Upadacitinib, einem Wirkstoff mit neuem Wirkprinzip (JAK-Inhibition) und einem GC-einsparenden Effekt, trägt maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit RZA bei. Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib ist zur kontinuierlichen Anwendung geeignet und führt zu einer (anhaltenden) Remission der schwerwiegenden Symptome der RZA. Gleichzeitig ermöglicht Upadacitinib eine rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis, verhindert das Wiederauftreten von Rezidiven und trägt maßgeblich zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei (11, 12).</p> <p>Dies zeigt sich für Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A) eindrucksvoll anhand der Ergebnisse der Studie SELECT-GCA (11, 12), in der sich zahlreiche deutliche, statistisch signifikante, patientenrelevante Vorteile im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie GC-Monotherapie zeigen.</p> <p>Die zahlreichen bedeutsamen Ergebnisse, die sowohl in Modul 4 des Dossiers als auch im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen (11, 12):</p> <p><b>Remission</b></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung Erwachsener mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen, liegen die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie SELECT-GCA für die Teilpopulation der Studienteilnehmenden mit neu aufgetretener Riesenzellarteriitis vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile für Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Remission - operationalisiert über die Abwesenheit von Anzeichen und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Upadacitinib erreichen <b>deutlich mehr Patienten</b> das wichtige Therapieziel einer <b>Remission sowie einer anhaltenden Remission</b> und damit einen wirksamen Rückgang der Symptome der RZA und eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität <b>bei gleichzeitig schnellerer Reduktion der GC</b></li> <li>• Zudem erreichen unter der Upadacitinib-Therapie <b>doppelt so viele Patienten eine (anhaltende) komplette Remission und damit</b> das primäre Therapieziel einer Remission gemäß Leitlinie bei <b>deutlich schnellerer Steroidreduktion</b></li> <li>• Gleichzeitig erreichen deutlich mehr Patienten eine <b>steroidfreie (komplette) Remission</b> und damit eine <b>stringente Kontrolle</b> der Erkrankung – <b>auch ohne den Einsatz von Glukokortikoiden</b></li> </ul> <p><b>Rezidive:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Upadacitinib erleben Patienten <b>deutlich seltener und später Rezidive</b> und erreichen somit eine <b>effektive Krankheitskontrolle</b> bei gleichzeitig schnellerer Steroidreduktion</li> </ul> <p><b>Steroidreduktion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib führt zu einer <b>deutlich schnelleren und höheren Steroidreduktion</b> und zu einem <b>deutlich geringeren Bedarf einer Escape-Therapie mit GC</b></li> <li>• Die Patienten können die <b>GC-Dosis länger unterhalb <math>\leq 5\text{mg}</math></b> halten <b>bei gleichzeitiger Kontrolle der Erkrankung</b>, wodurch das Risiko für die <b>Entstehung GC-bedingter Nebenwirkungen</b> reduziert werden kann</li> </ul>	<p>Symptomen der Riesenzellarteriitis sowie das Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 - ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib. Bei den erhobenen patientenberichteten Endpunkten Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Symptommfreiheit bei gleichzeitiger Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen ist ein wesentliches Therapieziel im Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund lässt sich in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse für Upadacitinib zur Behandlung der Erwachsenen mit Riesenzellarteriitis in Patientengruppe a), basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt „anhaltende Remission“, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen wird aufgrund des moderaten Effekts im Ausmaß als gering beurteilt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zudem erreichen deutlich mehr Patienten eine vollständige Steroidfreiheit, wodurch das Risiko für die <b>Entstehung GC-bedingter Nebenwirkungen</b> reduziert werden kann</li> </ul> <p><b>Allgemeiner Gesundheitszustand:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib führt zu einer <b>deutlichen Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands</b> der Patienten und setzt damit neue Maßstäbe in der Behandlung dieser <b>schwerwiegenden Erkrankung</b></li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das beobachtete <b>Sicherheitsprofil</b> bei Patienten mit RZA, eine generell ältere Patientenpopulation, <b>entspricht im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil</b> für Upadacitinib.</li> </ul> <p>Den deutlichen <b>positiven Effekten</b> der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber GC-Monotherapie stehen in den Morbiditätsendpunkten <b>keine negativen Effekte</b> gegenüber. Die beschriebenen statistisch signifikanten und patientenrelevanten Effekte lassen sich in unterschiedlichen Operationalisierungen der Morbiditätsendpunkte, die auch im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurden, bestätigen.</p> <p>Insgesamt zeigt sich für Population A basierend auf den durchgeführten Analysen der Studie SELECT-GCA, dass durch eine Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib relevante Therapieziele, wie das Erreichen einer Remission, die Steroidreduktion sowie die Steroidfreiheit, die Vermeidung von Rezidiven sowie die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden. Dadurch lässt sich auch das Risiko der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entstehung schwerwiegender Folgekomplikationen langfristig vermeiden.</p> <p>Upadacitinib zeigt damit in zahlreichen, patientenrelevanten Endpunkten eine <b>deutliche Überlegenheit gegenüber der ZVT GC-Monotherapie</b>. Damit ist die Ableitung eines <b>erheblichen Zusatznutzens für Population A</b> gerechtfertigt.</p>	
<p><b><u>Spezifische Aspekte zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15.08.2025 veröffentlicht (1). Neben den oben angeführten allgemeinen Aspekten adressiert AbbVie die folgenden spezifischen Aspekte der Nutzenbewertung, die für die Bewertung der vorliegenden Evidenz und die Ableitung des Zusatznutzens von hoher Bedeutung sind:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte der Remission mit Entzündungsparameter sind für die Bewertung des Behandlungserfolgs im Indikationsgebiet RZA relevant und daher bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen</li><li>2) Die IQWiG Anmerkungen zu der Teilkomponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering Regimes“ innerhalb der Operationalisierung der Remissionsendpunkte werden berücksichtigt und post hoc Analysen zur Remission nachgereicht</li><li>3) Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte zu den Rezidiven sind für die Bewertung im Indikationsgebiet RZA relevant und daher für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</li></ol>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4) Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte zur Steroidreduktion sind für die Bewertung im Indikationsgebiet RZA relevant und daher für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Um die Reduktion der GC-Dosierung unter der Therapie mit Upadacitinib weiterführend zu verdeutlichen, wird eine post hoc Analyse zum Endpunkt „Steroidfreiheit zu Woche 52“ nachgereicht</p> <p>5) Die Anmerkungen des IQWiG zur angewendeten Ersetzungsstrategie bei den Endpunkten zum allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden berücksichtigt und zusätzlich Analysen zur Verschlechterung nachgereicht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.28, Zeile 1ff.	<p><b>1) Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte der Remission mit Entzündungsparameter sind für die Bewertung des Behandlungserfolgs im Indikationsgebiet RZA relevant und daher bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen</b></p> <p>Anmerkung: Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden die Endpunkte zur Erfassung der Remission als patientenrelevante Endpunkte eingestuft und deren Erhebung und Verwendung damit für die Nutzenbewertung empfohlen (3, 13). Das IQWiG berücksichtigt jedoch die Endpunkte zur <b>kompletten Remission</b> und <b>anhaltenden kompletten Remission</b> nicht und begründet dies zum einen damit, dass die „Normalisierung der ESR und Normalisierung des CRPs“ nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patienten einhergeht. Darüber hinaus führt das IQWiG aus, dass Akut-Phase-Proteine wie CRP unter bestimmten Therapien (IL-6-Rezeptor-Antikörper, JAK-Inhibitoren, TNF-Inhibitoren) unabhängig von der klinischen Verbesserung beeinflusst werden könnten und</p>	<p><i>Remission</i></p> <p>Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Dies setzt das Abklingen und nicht Wiederauftreten der Symptome voraus. Darüber hinaus sollen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen möglichst vermieden werden.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung mit dem GC-Schwellenwert <math>\leq 5</math> mg/Tag herangezogen. Das Erreichen oder Unterschreiten dieses Schwellenwerts stellt laut Leitlinien ein Zielwert nach einem Jahr dar. Dadurch soll das Risiko Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen minimiert werden. Bei der gewählten Operationalisierung wird ein Zeitraum von 16 Wochen betrachtet, in dem sowohl eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis vorausgesetzt wird als auch das Kriterium des GC-Schwellenwertes durchgängig erfüllt sein musste. Dieser Endpunkt wird als „anhaltende Remission“ definiert. Hingegen wurde das Erreichen einer Steroidfreiheit ausschließlich zu einem einzelnen Zeitpunkt erhoben, so dass die Operationalisierung „steroidfreie Remission“ ergänzend dargestellt wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>somit eine Verzerrung zugunsten des Upadacitinib-Arms entstehen könnte.</p> <p>Gemäß S2k-Leitlinie können Entzündungsparameter, mit oder ohne weitere Beobachtungspunkte, auf eine zunehmende Krankheitsaktivität der RZA hindeuten, welche zu schwerwiegenden Folgekomplikationen führen kann (4). Gemäß Leitlinien stellt die Erhebung der Entzündungsparameter ESR und CRP daher einen wichtigen Bestandteil der Überwachung der RZA-Krankheitsaktivität dar und ist auch für die (Früh-)Erkennung von (drohenden) Rezidiven essenziell (4, 6).</p> <p>Die <b>komplette Remission</b>, welche der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission entspricht, bezieht die Betrachtung der ESR und des CRP in Zusammenhang mit einem Rückgang der Anzeichen und Symptome der RZA mit ein und ist als patientenrelevant zu betrachten. Ebenso stellt die <b>anhaltende komplette Remission</b> ein wichtiges Therapieziel dar, da eine anhaltende Rückbildung der Symptome in Verbindung mit einer dauerhaften Normalisierung der Entzündungsparameter das Auftreten von Rezidiven und die Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen verhindern kann (4, 6).</p> <p>In der S2k-Leitlinie wird empfohlen, zur Beurteilung der Remission bzw. zur Messung der Krankheitsaktivität und zur Verlaufskontrolle sowohl die Anzeichen und Symptome einer RZA als auch die</p>	<p>Für den berücksichtigten Remissions-Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Weitere vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierungen zum Endpunkt Remission umfassen zusätzlich die Einzelkomponente „Normalisierung der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP)“. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Fachgesellschaft bzw. des klinischen Experten hervorgehoben, dass das Einbeziehen der Entzündungswerte in der ärztlichen Versorgung eine wichtige Rolle für das Einordnen von auftretenden Anzeichen und Symptomen in Bezug zur Riesenzellerarteriitis spiele und somit auch für die Therapiesteuerung bedeutsam sei. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Operationalisierung „anhaltende Remission“, die zusätzlich das Kriterium der Normalisierung von CRP und ESR enthält („komplette anhaltende Remission“), zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib gegenüber dem Kontrollarm (RR = 2,32; 95% Konfidenzintervall [1,43; 3,75]). Bei den Entzündungsparametern CRP und ESR handelt es sich jedoch um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind. Zudem liegen Hinweise darauf vor, dass Akut-Phase-Proteine wie CRP unabhängig von der klinischen Verbesserung reagieren, wenn JAK-Inhibitoren eingesetzt werden. Das Einbeziehen der Laborparameter</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entzündungsparameter ESR und CRP heranzuziehen. Gleichzeitig ist das Ziel, die GC-Dosis unter Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle (Abwesenheit der klinischen Beschwerden und Normalisierung der Entzündungswerte) schrittweise zu reduzieren und wenn möglich vollständig auszuschleichen. Neben aufwendigeren Bildgebungsverfahren sind die Entzündungsmarker die einzige Möglichkeit für eine objektive Überwachung des Krankheitsverlaufs (4).</p> <p>Die RZA kann zu einer Vielzahl von Folgekomplikationen führen, die von der Schwere und der Progression der Erkrankung abhängen. Schwerwiegende Folgekomplikationen werden z. B. durch die direkte Beteiligung der Aorta verursacht. Bei diesen Patienten ist die Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöht. Zudem haben Patienten mit aortalen Manifestationen ein höheres Risiko einer Dilatation der Aorta und eine gesteigerte beziehungsweise erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität (4, 6). Da die den Veränderungen der Aorta zugrundeliegende Aortitis klinisch oft stumm verläuft, kommt der Überwachung der Entzündungsparameter bei der Erkennung einer Beteiligung der Aorta ebenfalls eine wichtige Bedeutung zu. Die Verlaufsbeobachtung beinhaltet zumindest eine klinische Beurteilung (4, 6).</p>	<p>in die Remissionsdefinition kann somit potenziell zu einem unfairen Vergleich führen, der zum Vorteil des Interventionsarms ausfällt. Insgesamt werden die Operationalisierungen daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Leitlinien wird erwähnt, dass bestimmte Wirkstoffe, wie zum Beispiel IL-6-Inhibitoren, aufgrund des Wirkprinzips nicht mit einem Anstieg von Entzündungsparametern einhergehen, wodurch die Verlaufskontrolle und damit auch die frühzeitige Erkennung von Rezidiven in der Behandlung der RZA erschwert wird (4, 6). Dies wird auch seitens der Kliniker in weiteren rheumatologischen Indikationen, wie zum Beispiel in der rheumatoiden Arthritis und der Polymyalgia Rheumatica bestätigt (14, 15). Sowohl Publikationen als auch Kliniker bestätigen jedoch, dass im Gegensatz zu den IL-6-Inhibitoren die Entzündungsparameter bei der Behandlung mit JAK-Inhibitoren weiterhin valide Parameter zur Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Früherkennung von Rezidiven sind (14-16). Aktuell liegen keine Studien vor, die belegen, dass bei der Behandlung mit JAK-Inhibitoren die Entzündungsparameter zu einer deutlichen Verzerrung der Ergebnisse führen. Jedoch wurden Daten zu bakteriellen Infektionen aus drei placebokontrollierten Studien zu Baricitinib ausgewertet, die zeigen, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter sowohl Placebo, als auch unter JAK-Inhibition mit Baricitinib ausreichend CRP als Reaktion des Immunsystems auf bakterielle Infektionen gebildet wird ohne Maskierung des CRP-Anstiegs. Die Autoren schlussfolgern, dass CRP auch unter JAK-Inhibition ein nützlicher Marker zum Monitoring von bakteriellen Infektionen ist (16). Es ist davon auszugehen, dass die Erkenntnisse</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indikationsübergreifend gelten und eine Maskierung bzw. Reduktion des CRPs unter Upadacitinib in der RZA nicht anzunehmen ist.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass neben der Symptomatik auch die Entzündungsparameter ein wichtiger Bestandteil der Messung der Krankheitsaktivität sind und als valide Parameter zur Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Früherkennung von Rezidiven geeignet sind. Die Endpunkte „<b>komplette Remission</b>“ und „<b>anhaltende komplette Remission</b>“ sollten daher als patienten-relevant eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Post-hoc Analysen zur kompletten Remission, die die IQWiG Anmerkungen zur Teilkomponente GC adressieren, wurden unter Punkt 2 nachgereicht und sollten entsprechend zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich herangezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.27, Z.1ff; I.28, Z.1ff	<p><b>2) Die IQWiG Anmerkungen zu der Teilkomponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering Regimes“ innerhalb der Operationalisierung der Remissionsendpunkte werden berücksichtigt und post hoc Analysen zur Remission nachgereicht</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vier Endpunkte zur Remission (Remission, anhaltende Remission, komplette Remission, anhaltende komplette Remission) nicht und begründet dies damit, dass die „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes (Ausschleichtschemas)“ als Remissionskriterium gewertet wurde und somit jede Abweichung vom festgelegten GC-Tapering-Regime zur Einstufung als Non-Responder führen würde.</p> <p>Um die Reduktion des GC-Bedarfs in Auswertungen zur Remission zu adressieren, erachtet es das IQWiG sinnvoll das Erreichen eines relevanten Steroidschwellenwertes neben der Symptomatik als Komponente des Endpunkts Remission zu berücksichtigen und die Wahl des Steroidschwellenwerts zu begründen. Wenn möglich, soll dieser Schwellenwert nahezu von allen Patienten im betrachteten Auswertungszeitraum erreichbar sein.</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die deutsche S2k-Leitlinie und die EULAR Empfehlungen empfehlen nach Erreichen der Remission die GC-Dosis unter Berücksichtigung des Rezidiv- und Nebenwirkungsrisikos schrittweise auszuschleichen (6). Um die Wirksamkeit von Upadacitinib als GC-einsparende Therapie zu belegen, wurde die „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes“ in die Operationalisierung der Remission aufgenommen. Die Einhaltung des GC-Tapering-Regimes ermöglicht eine kontrollierte Reduktion der GC gemäß Studienprotokoll und einen direkten Vergleich der beiden Studienarme. Eine individuelle Anpassung sieht AbbVie mit dem Kriterium der „Einhaltung des GC-Tapering Regimes“ dennoch erfüllt, da kleinere Anpassungen der Dosierung möglich waren, ohne dass der Patient als Non-Responder gewertet wurde. Für die RZA waren bis zu 100 mg zusätzliche GC erlaubt, ohne dass eine Abweichung vom GC-Tapering-Regime festgestellt wurde. Strenger wurde dies bei einer Escape-Therapie ausgelegt, da eine direkte Verknüpfung mit der Symptomatik vorlag und mit einer GC-Dosis von mindestens 20 mg/Tag einherging. Es ist daher sachgerecht, dass bei Patienten, die eine Escape-Therapie benötigten, keine Remission angenommen werden kann.</p> <p>Durch die stringente Reduktion der GC wird das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen durch langfristig hohe GC-Dosen reduziert, während gleichzeitig die Wirkung der GC-einsparenden Therapie erhalten bleibt. Dies entspricht den aktuellen Leitlinien-</p>	<p>Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Dies setzt das Abklingen und nicht Wiederauftreten der Symptome voraus. Darüber hinaus sollen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen möglichst vermieden werden.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zum kombinierten Endpunkt Remission vor, welche sich zum einen durch die eingehenden Einzelkomponenten und zum anderen durch den betrachteten Auswertungszeitpunkt unterscheiden.</p> <p>In allen vorgelegten Operationalisierungen durften für eine Wertung als Responder keine Anzeichen und Symptome der RZA mehr vorliegen und das im Studienprotokoll festgelegte GC-Ausschleichtschemata musste im Studienverlauf eingehalten worden sein.</p> <p>Es wird jedoch als kritisch erachtet, dass der Endpunkt Remission nicht erreicht werden konnte, wenn eine Anpassung der GC-Therapie im Sinne einer Notfalltherapie erfolgte. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen zusätzlichen Therapie (wie Upadacitinib) die Patienten und Patientinnen besonders auf eine optimal gewählte und flexible GC-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfehlungen (4) und ist daher als patientenrelevant einzustufen. Damit ist die Berücksichtigung der Teilkomponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes“ innerhalb der Operationalisierung der Remissionsendpunkte aus Sicht von AbbVie relevant, um den Behandlungserfolg von Upadacitinib vollständig bewerten zu können. Die Dauer des GC-Tapering-Regimes in beiden Studienarmen wurde zudem auch im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als adäquat erachtet (13, 17).</p> <p>Neben der Einhaltung des GC-Tapering Regimes kann auch die Einhaltung einer definierten GC-Schwelle ein sinnvolles Kriterium für die Remission darstellen. Zudem wurde bereits unter dem Abschnitt 1) die Relevanz der Entzündungsparameter innerhalb der Operationalisierungen der Remissionsendpunkte hinreichend begründet. Aus dem Grund erachtet es AbbVie als notwendig, die post hoc analysierten Endpunkte zur Remission auch einschließlich der Entzündungsparameter zu berücksichtigen. Diese sind auch aus Sicht von AbbVie ebenfalls als patientenrelevant einzustufen. Der Anregung des IQWiG nach einer alternativen Operationalisierung für die Remission kommt AbbVie daher nach und reicht im Rahmen der Stellungnahme post hoc Analysen zu folgenden Endpunkten nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroidfreie komplette Remission zu Woche 52</li> </ul>	<p>Therapie angewiesen waren. Grundsätzlich führt die Wertung als Non-Responder aufgrund einer Anpassung der Glukokortikoide im Sinne einer Notfallmedikation dazu, dass Personen, die eine Remission nach dem Abweichen vom festen Ausschleichtschemata erzielt haben, nicht mehr als Responder zu einem späteren Zeitpunkt in die Analyse eingehen konnten. Dadurch ist die Anzahl der Responder vor allem im Vergleichsarm unterschätzt und es ist nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleichtschemas eine Remission erreicht haben. Die im Dossier vorgelegten Operationalisierungen sind daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer noch weitere Auswertungen zum Endpunkt Remission nach, bei denen die Reduktion des Glukokortikoid-Bedarfs als Steroidfreiheit (0 mg/Tag GC) zu Woche 52 oder als Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 operationalisiert wurde.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung mit dem GC-Schwellenwert <math>\leq 5</math> mg/Tag herangezogen. Das Erreichen oder Unterschreiten dieses Schwellenwerts stellt laut Leitlinien ein Zielwert nach einem Jahr dar. Dadurch soll das Risiko Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen minimiert werden. Bei der gewählten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag (Woche 36 – 52)</li> <li>• Steroidfreie Remission zu Woche 52</li> <li>• Anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag (Woche 36 – 52)</li> </ul> <p>Ergänzende Daten bzw. Analysen zu den post hoc analysierten Endpunkten sind dem mit der Stellungnahme eingereichten, separaten Anhang zu entnehmen (12).</p> <p>Die Relevanz der Endpunkte sowie die Operationalisierungen werden in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.</p> <p><b><u>Methodik der post hoc Analysen zur Remission</u></b></p> <p>Die Analysen zur Remission unter Berücksichtigung einer GC-Schwelle erfolgten im Allgemeinen gemäß der in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.2.1) beschriebenen Methodik (11).</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation in Kombination mit multipler Imputation (NRI-MI) ersetzt. Dabei wurden fehlende Werte, die auf logistische Einschränkungen im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind, gemäß SAP mittels MI ersetzt. Weiterhin galt folgende Ausnahme gemäß SAP:</p>	<p>Operationalisierung wird ein Zeitraum von 16 Wochen betrachtet, in dem sowohl eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis vorausgesetzt wird als auch das Kriterium des GC-Schwellenwertes durchgängig erfüllt sein musste. Dieser Endpunkt wird als „anhaltende Remission“ definiert. Hingegen wurde das Erreichen einer Steroidfreiheit ausschließlich zu einem einzelnen Zeitpunkt erhoben, so dass die Operationalisierung „steroidfreie Remission“ ergänzend dargestellt wird.</p> <p>Für den berücksichtigten Remissions-Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Für den Endpunkt Remission wird die Auswertungsstrategie der Treatment Policy und die Ersetzung mittels Non Responder Imputation (NRI)-MI herangezogen. Die Ersetzung der fehlenden Werte mittels NRI-MI ist mit Unsicherheit behaftet, unter anderem weil auch Studienabbrecher Responder sein können. Zudem bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten als Responder ersetzt wurden, wenn sie sowohl vor als auch nach einer nicht wahrgenommenen Visite als Responder eingestuft wurden.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wenn ein Patient sowohl vor als auch nach der Visite als Responder gewertet wurde, wird der Patient auch für die fehlende Visite als Responder eingestuft. Dadurch wurde vermieden, dass einzelne fehlende Visiten bei ansonsten stabiler Krankheitskontrolle zu einer Klassifizierung als Non-Responder führten.</p> <p>Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden – analog zum Dossier – zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit Ersatz fehlender Werte mittels MI durchgeführt (12).</p> <p>In Reaktion auf die Anmerkungen des IQWiG am Umgang mit interkurrenten Ereignissen wurden die post hoc Analysen zur Remission nach dem Treatment-Policy-Ansatz durchgeführt, in der alle beobachteten Werte nach allen interkurrenten Ereignissen (vorzeitige Beendigung der Studienmedikation, eine vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie, Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA) in die Analyse einbezogen wurden. Zudem wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse in Anlehnung an die Präspezifizierung im SAP wie folgt betrachtet: Werte nach vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation wurden gemäß SAP als Non-Response gewertet; nach einer vom Prüfarzt initiierten GC-Escape-Therapie fand keine Ersetzung statt; nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA wurden Werte gemäß SAP mit Hilfe multipler Imputation ersetzt. Eine Auf-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schlüsselung der Ersetzungen sowie eine deskriptive Auswertung der Einzelkomponenten ist in den Tabellen im Anhang (12) dargestellt.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Remissionsendpunkte aufgrund der umfassenden Sensitivitätsanalysen, trotz des moderaten Anteils fehlender Werte, als niedrig bewertet.</p> <p>Für die post hoc analysierten Remissionsendpunkte wurden Subgruppenanalysen für die a priori geplanten Subgruppen sowie für das post hoc definierte Subgruppenmerkmal „Komorbiditäten“ analog zum Dossier Modul 4 durchgeführt. Die Interaktionsmatrix für alle durchgeführten Subgruppenanalysen und die Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen für alle positiven Interaktionsterme sowie für das Merkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ befinden sich im Anhang (12). Die Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><b><u>Steroidfreie komplette Remission zu Woche 52</u></b></p> <p>Die Reduktion der GC-Dosis ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der RZA (4). Die Leitlinien empfehlen nach Erreichen der Remission die GC auf die individuell niedrigste effektive Dosis zu reduzieren oder wenn möglich nach einer längeren rezidivfreien</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer noch weitere Auswertungen zum Endpunkt Remission nach, bei denen die Reduktion des Glukokortikoid-Bedarfs als Steroidfreiheit (0 mg/Tag GC) zu Woche</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission patientenindividuell komplett auszuschleichen, um das Risiko von GC-assoziierten Folgeschäden zu vermeiden (4, 6). Dementsprechend stellt das Erreichen der steroidfreien kompletten Remission ein wichtiges Ziel in der Therapie der RZA dar. Die steroidfreie komplette Remission ist daher als patientenrelevant einzustufen und sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Daher sieht AbbVie die Steroidfreiheit (GC = 0 mg/Tag) als weiteren möglichen Steroidschwellenwert – wie vom IQWiG angeregt – an. Die Steroidfreiheit ist für Patienten schwieriger zu erreichen als GC ≤ 5 mg/Tag, stellt jedoch das endgültige Ziel für Patienten dar, die auch aktuell in der klinischen Praxis aufgrund der GC-assoziierten Komplikationen und Folgeschäden primär angestrebt wird (15). Neben der Symptomatik wird sowohl die Normalisierung der BSG als auch die Normalisierung des CRP in die Operationalisierung für den Endpunkt komplette Remission eingeschlossen.</p> <p>Da das IQWiG angeregt hatte, dass die GC-Dosis für beide Arme gleichermaßen im Tapering-Regime erreichbar sein muss, eignet sich Woche 52 als Zeitpunkt zur Bewertung des Endpunktes.</p> <p>Zur Beurteilung der steroidfreien kompletten Remission wurde die folgende Operationalisierung betrachtet:</p>	<p>52 oder als Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 operationalisiert wurde.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung mit dem GC-Schwellenwert ≤ 5 mg/Tag herangezogen. Das Erreichen oder Unterschreiten dieses Schwellenwerts stellt laut Leitlinien ein Zielwert nach einem Jahr dar. Dadurch soll das Risiko Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen minimiert werden. Bei der gewählten Operationalisierung wird ein Zeitraum von 16 Wochen betrachtet, in dem sowohl eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis vorausgesetzt wird als auch das Kriterium des GC-Schwellenwertes durchgängig erfüllt sein musste. Dieser Endpunkt wird als „anhaltende Remission“ definiert. Hingegen wurde das Erreichen einer Steroidfreiheit ausschließlich zu einem einzelnen Zeitpunkt erhoben, so dass die Operationalisierung „steroidfreie Remission“ ergänzend dargestellt wird.</p> <p>Weitere vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierungen zum Endpunkt Remission umfassen zusätzlich die Einzelkomponente „Normalisierung der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP)“. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Fachgesellschaft bzw. des klinischen Experten hervorgehoben, dass das Einbeziehen der Entzündungswerte in der ärztlichen Versorgung eine wichtige Rolle für das Einordnen von auftretenden Anzeichen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p><b>Die steroidfreie komplette Remission zu Woche 52 ist definiert als die Erfüllung aller im Folgenden genannten Kriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA</li> <li>• Normalisierung der BSG (Absenkung auf &lt; 30 mm/h; bei Werten ≥ 30 mm/h, für die die RZA nicht ursächlich ist, kann diese Bedingung als erfüllt gelten)</li> <li>• Normalisierung des CRP (Absenkung auf &lt; 1 mg/dl)</li> <li>• bei gleichzeitiger Steroidfreiheit (GC = 0)</li> </ul> <p><b><u>Ergebnisse zu Steroidfreie komplette Remission zu Woche 52</u></b></p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für steroidfreie komplette Remission zu Woche 52 aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)</p> <table border="1" data-bbox="286 1066 1171 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>Upadacitinib + GC<sup>a</sup></th> <th>Placebo + GC<sup>b</sup></th> <th colspan="3">Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>RR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>OR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>RD [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Population A</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC			Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	Population A						<p>und Symptomen in Bezug zur Riesenzellarteriitis spielen und somit auch für die Therapiesteuerung bedeutsam sei. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Operationalisierung „anhaltende Remission“, die zusätzlich das Kriterium der Normalisierung von CRP und ESR enthält („komplette anhaltende Remission“), zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib gegenüber dem Kontrollarm (RR = 2,32; 95% Konfidenzintervall [1,43; 3,75]). Bei den Entzündungsparametern CRP und ESR handelt es sich jedoch um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind. Zudem liegen Hinweise darauf vor, dass Akut-Phase-Proteine wie CRP unabhängig von der klinischen Verbesserung reagieren, wenn JAK-Inhibitoren eingesetzt werden. Das Einbeziehen der Laborparameter in die Remissionsdefinition kann somit potenziell zu einem unfairen Vergleich führen, der zum Vorteil des Interventionsarms ausfällt. Insgesamt werden die Operationalisierungen daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Endpunkt	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>		Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC															
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert														
Population A																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="286 529 1176 662"> <tr> <td data-bbox="286 529 450 662">Steroidfreie komplette Remission zu Woche 52</td> <td data-bbox="450 529 591 662">80/148 (54,1)</td> <td data-bbox="591 529 732 662">16/76 (21,1)</td> <td data-bbox="732 529 875 662">2,52 [1,60; 3,96] <b>p = 0,0001</b></td> <td data-bbox="875 529 1019 662">4,59 [2,37; 8,87] <b>p &lt; 0,0001</b></td> <td data-bbox="1019 529 1176 662">0,33 [0,21; 0,45] <b>p &lt; 0,0001</b></td> </tr> </table> <p data-bbox="295 678 1176 1197">                     Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)                      Imputationsmethode: NRI-MI                      Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy)                      Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.                      Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.                      a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.                      b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).                      FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko                 </p> <p data-bbox="295 1220 1176 1388">                     Mit dem Endpunkt wurde erhoben, wie viele Patienten eine steroidfreie komplette Remission zu Woche 52 erreichten. Hier zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC. Im Studienarm Upadacitinib + GC erreichen mehr als doppelt so viele Patienten (54,1 %) eine                 </p>	Steroidfreie komplette Remission zu Woche 52	80/148 (54,1)	16/76 (21,1)	2,52 [1,60; 3,96] <b>p = 0,0001</b>	4,59 [2,37; 8,87] <b>p &lt; 0,0001</b>	0,33 [0,21; 0,45] <b>p &lt; 0,0001</b>	
Steroidfreie komplette Remission zu Woche 52	80/148 (54,1)	16/76 (21,1)	2,52 [1,60; 3,96] <b>p = 0,0001</b>	4,59 [2,37; 8,87] <b>p &lt; 0,0001</b>	0,33 [0,21; 0,45] <b>p &lt; 0,0001</b>			

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>steroidfreie komplette Remission Woche 52, während im Studienarm Placebo + GC nur 21,1 % der Patienten eine steroidfreie komplette Remission zu Woche 52 erreichen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,52 [1,60; 3,96]; <math>p &lt; 0,0001</math>) (Tabelle 1). Es zeigen sich vergleichbare Vorteile in allen Einzelkomponenten im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts steroidfreie komplette Remission zu Woche 52 bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber PBO + GC.</p> <p>Die weiteren Sensitivitätsanalysen für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen bestätigt ebenfalls die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse. Es zeigt sich in Population A weiterhin ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor.</p> <p>Die Ergebnistabellen sind dem beigelegten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde der Endpunkt „anhaltende Remission“ herangezogen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52</u></b></p> <p>Zur Beurteilung der anhaltenden kompletten Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 wurden die folgende Operationalisierung betrachtet:</p> <p><b>Die anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag ist definiert als die Erfüllung aller im Folgenden genannten Kriterien von Woche 36 bis Woche 52:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA</li> <li>• Normalisierung der BSG (Absenkung auf &lt; 30 mm/h; bei Werten ≥ 30 mm/h, für die die RZA nicht ursächlich ist, kann diese Bedingung als erfüllt gelten)</li> <li>• Normalisierung des CRP (Absenkung auf &lt; 1 mg/dl ohne Erhöhung auf ≥ 1 mg/dl [zu zwei konsekutiven Visiten])</li> <li>• GC-Dosis ≤ 5mg/Tag</li> </ul> <p>Die langfristige Einnahme von GC-Dosen oberhalb der Cushing-Schwelle ist mit einer hohen kumulativen GC-Exposition und hierdurch mit dem Risiko für die Entwicklung eines iatrogenen Cushing-Syndroms sowie anderen GC-assozierten Langzeitkomplikationen und Komorbiditäten verbunden. Der Steroidschwellenwert von ≤ 5mg/Tag wird als angemessen betrachtet, da</p>	<p>Es wird auf die Argumentation weiter oben zu den Operationalisierungen der Remission unter Berücksichtigung der Entzündungswerte verwiesen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die EULAR betont, dass eine Schwellendosis der GC von unter 5 mg vertretbar und effektiv ist (18). Die minimal effektive Schwellendosis von <math>\leq 5</math> mg Prednisolonäquivalent, die dauerhaft als verträglich und noch wirksam eingestuft wird, wird auch in zahlreichen Studien bestätigt (6, 19, 20). Zudem wird in der S2k-Leitlinie für die RZA empfohlen, nach wiedererlangter Krankheitskontrolle die GC auf die individuell niedrigste effektive GC-Dosis von <math>\leq 5</math> mg Prednisolonäquivalent täglich nach einem Jahr zu reduzieren (4). Daher wird ein Steroidschwellenwert von <math>\leq 5</math> mg in der Indikation RZA als adäquat erachtet und herangezogen. Neben der Symptomatik wird sowohl die Normalisierung der BSG als auch die Normalisierung des CRP im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 in die Operationalisierung des Endpunkts anhaltende komplette Remission eingeschlossen.</p> <p>Der Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 wurde dargestellt, weil gemäß IQWiG ermöglicht werden soll, dass eine anhaltende komplette Remission mit GC <math>\leq 5</math>mg/Tag im betrachteten Auswertungszeitraum von allen Patienten erreicht werden kann; so soll ein fairer Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ermöglicht werden. Dies ist bereits zu Woche 32 möglich, denn ab Woche 32 ist eine Dosis von <math>\leq 5</math>mg für alle Patienten in beiden Armen erreichbar. Die nächste Visite der Remission erfolgt in Woche 36. Damit ergibt sich zusätzlich ein Zeitraum von 4 Wochen, in dem eine patientenindividuelle Anpassung des GC-Tapering-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Regimes möglich ist. Damit können selbst Patienten, die zu Beginn des Tapering-Regimes eine Escape-Therapie benötigt haben, noch eine GC-Dosis <math>\leq 5\text{mg}</math> ab Woche 36 erreichen. Mit der Auswahl des genannten GC-Schwellenwerts und Zeitraums kommt AbbVie den Anmerkungen des IQWiG zur Operationalisierung der anhaltenden Remission nach.</p> <p>Der Anteil der fehlenden Werte für die anhaltende komplette Remission mit <math>\text{GC} \leq 5\text{mg}/\text{Tag}</math> im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (12). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.</p> <p><b>Ergebnisse zur anhaltenden kompletten Remission mit <math>\text{GC} \leq 5\text{mg}/\text{Tag}</math> im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52</b></p>	

Tabelle 2: Ergebnisse für anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)

Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anhaltende komplette Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg in Woche 36 bis Woche 52	69/148 (46,6)	15/76 (19,7)	2,32 [1,43; 3,75] <b>p = 0,0006</b>	3,54 [1,83; 6,83] <b>p = 0,0002</b>	0,27 [0,15; 0,39] <b>p &lt; 0,0001</b>

Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)

Imputationsmethode: NRI-MI

Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).

Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.

Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.

a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.

b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).

FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Mit dem Endpunkt wurde erhoben, wie viele Patienten eine anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 erreichten. Hier zeigt sich in Population A

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC. Im Studienarm Upadacitinib + GC erreichen doppelt so viele Patienten (46,6 %) eine anhaltende komplette Remission mit GC <math>\leq</math> 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52, während im Studienarm Placebo + GC nur 19,7 % der Patienten eine anhaltende komplette Remission mit GC <math>\leq</math> 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 erreichen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,32 [1,43; 3,75]; p = 0,0006) (Tabelle 2). Es zeigen sich vergleichbare Vorteile in allen Einzelkomponenten im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts anhaltende komplette Remission mit GC <math>\leq</math> 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Die weiteren Sensitivitätsanalysen für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen bestätigt ebenfalls die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse. Es zeigt sich in Population A weiterhin ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor.</p>	<p>Das Erreichen einer Steroidfreiheit wurde ausschließlich zu einem einzelnen Zeitpunkt erhoben, so dass die Operationalisierung „steroidfreie Remission“ ergänzend dargestellt wird.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><b><u>Steroidfreie Remission zu Woche 52</u></b></p> <p>Die Begründung für die Wahl des Steroidschwellenwertes (GC 0 = mg/Tag) sowie die Wahl des Bewertungszeitpunktes (zu Woche 52) wurde im Abschnitt zur „Steroidfreien kompletten Remission zu Woche 52“ erläutert.</p> <p>Zur Beurteilung der steroidfreien Remission wurde die folgende Operationalisierung betrachtet:</p> <p><b>Die steroidfreie Remission zu Woche 52 ist definiert als die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA bei gleichzeitiger Steroidfreiheit (GC = 0) zu Woche 52.</b></p> <p><b><u>Ergebnisse zu Steroidfreie Remission zu Woche 52</u></b></p>	

Tabelle 3 Ergebnisse für steroidfreie Remission zu Woche 52 aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)

Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Steroidfreie Remission zu Woche 52	87/148 (58,8)	28/76 (36,8)	1,57 [1,14; 2,15] <b>p = 0,0055</b>	2,47 [1,37; 4,43] <b>p = 0,0025</b>	0,22 [0,09; 0,35] <b>p = 0,0014</b>

Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)

Imputationsmethode: NRI-MI).

Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).

Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.

Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.

a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.

b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).

FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Mit dem Endpunkt wurde erhoben, wie viele Patienten eine steroidfreie Remission zu Woche 52 erreichten. Hier zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC. Im Studienarm Upadacitinib + GC erreichen über

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Hälfte der Patienten (58,8 %) eine steroidfreie Remission Woche 52, während im Studienarm Placebo + GC nur 36,8 % der Patienten eine steroidfreie Remission zu Woche 52 erreichen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,57 [1,14; 2,15]; p = 0,0055) (Tabelle 3). Es zeigen sich vergleichbare Vorteile in allen Einzelkomponenten im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts steroidfreie Remission zu Woche 52 bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Die weiteren Sensitivitätsanalysen für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen bestätigt ebenfalls die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse. Es zeigt sich in Population A weiterhin ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC. Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor.</p> <p>Die Ergebnistabellen sind dem beigelegten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).  <b><u>Anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52</u></b></p>	<p>Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung mit dem GC-Schwellenwert ≤ 5 mg/Tag herangezogen. Das Erreichen oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Begründung für die Wahl der GC-Schwellendosis <math>\leq 5</math> mg und des Auswertungszeitraums von Woche 36 bis Woche 52 wurde im Abschnitt zur anhaltenden kompletten Remission mit GC <math>\leq 5</math>mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 begründet.</p> <p>Zur Beurteilung der anhaltenden Remission mit GC <math>\leq 5</math>mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 wurden die folgende Operationalisierung betrachtet:</p> <p><b>Die anhaltende Remission mit GC <math>\leq 5</math>mg/Tag ist definiert als die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 bei gleichzeitiger GC-Dosis <math>\leq 5</math>mg/Tag.</b></p> <p>Der Anteil der fehlenden Werte für die anhaltenden Remission mit GC <math>\leq 5</math>mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (12). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.</p> <p><b>Ergebnisse zur anhaltenden Remission mit GC <math>\leq 5</math>mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52</b></p>	<p>Unterschreiten dieses Schwellenwerts stellt laut Leitlinien ein Zielwert nach einem Jahr dar. Dadurch soll das Risiko Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen minimiert werden. Bei der gewählten Operationalisierung wird ein Zeitraum von 16 Wochen betrachtet, in dem sowohl eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis vorausgesetzt wird als auch das Kriterium des GC-Schwellenwertes durchgängig erfüllt sein musste. Dieser Endpunkt wird als „anhaltende Remission“ definiert.</p> <p>Für den berücksichtigten Remissions-Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p>

Tabelle 4 Ergebnisse für anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)

Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anhaltende Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg in Woche 36 – Woche 52	83/148 (56,1)	28/76 (36,8)	1,50 [1,08; 2,07] <b>p = 0,0144</b>	2,16 [1,22; 3,85] <b>p = 0,0086</b>	0,19 [0,06; 0,33] <b>p = 0,0051</b>

Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)

Imputationsmethode: NRI-MI

Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).

Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.

Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.

a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.

b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).

FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Mit dem Endpunkt wurde erhoben, wie viele Patienten eine anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 erreichten. Hier zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC. Im

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienarm Upadacitinib + GC erreichen über die Hälfte der Patienten (56,1 %) eine anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52, während im Studienarm Placebo + GC nur 36,8 % der Patienten eine anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 erreichen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,50 [1,08; 2,07]; p = 0,0144 (Tabelle 4). Es zeigen sich vergleichbare Vorteile in allen Einzelkomponenten im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber PBO + GC.</p> <p>Die weiteren Sensitivitätsanalysen für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen bestätigt ebenfalls die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse. Es zeigt sich in Population A weiterhin ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Remission - operationalisiert über die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis sowie das Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 - ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib. Bei den erhobenen patientenberichteten Endpunkten Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Symptomfreiheit bei gleichzeitiger Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen ist ein wesentliches Therapieziel im</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vollständigen Ergebnistabellen sind dem beigelegten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><u>Fazit:</u> Insgesamt zeigt sich für die GC-einsparende Therapie Upadacitinib bei erwachsenen Patienten mit RZA, die für alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A) auf Basis der nachgereichten post hoc Analysen zur Remission, im Vergleich zu einer GC-Monotherapie, deutliche statistisch signifikante Vorteile bis zu einem <b>Ausmaß von erheblich</b>. Dabei zeigen sich in diversen Operationalisierungen und Sensitivitätsanalysen, dass die Ergebnisse zur Remission eindeutig und konsistent sind. AbbVie ist der Ansicht, dass die eindrucksvollen Ergebnisse zu den post hoc analysierten Endpunkten zu Remission vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens in Population A berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund lässt sich in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse für Upadacitinib zur Behandlung der Erwachsenen mit Riesenzellerarteriitis in Patientengruppe a), basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt „anhaltende Remission“, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen wird aufgrund des moderaten Effekts im Ausmaß als gering beurteilt.</p>
Seite I.30, Z. 3ff	<p><b>3) Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte zu den Rezidiven sind für die Bewertung im Indikationsgebiet RZA relevant und daher für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</b></p> <p>Das IQWiG stuft in seiner Nutzenbewertung, analog zu den Remissionsendpunkten, die Komponenten „Veränderung der ESR“ und „Erhöhung der GC-Dosis“ zur Operationalisierung von Rezidiven als nicht patientenrelevant ein, mit der Begründung diese</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der Endpunkt „Rezidive“ wurde nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seinen eng mit dem vorgegebenen GC-Tapering-Regime und nicht direkt mit der klinischen Symptomatik verknüpft. Zudem berücksichtigt das IQWiG grundsätzlich nur die Endpunkte zur Remission, nicht jedoch zu Rezidiven, mit der Begründung Doppelzählungen zu vermeiden.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Vermeidung von Rezidiven stellt gemäß Leitlinie ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von RZA-Patienten dar (4). Der G-BA hat Rezidive auch im Rahmen der Beratung als patientenrelevant eingestuft (3, 13). Trotz initial guten Ansprechens auf eine GC-Monotherapie, entwickeln bis zu 70 % der Betroffenen einen rezidivierenden Verlauf der Erkrankung, die eine Wiederaufnahme der Therapie mit GC bzw. eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich macht, was eine hohe kumulative GC-Exposition zur Folge hat und das Risiko für GC-assoziierte Erkrankungen für Patienten deutlich erhöht (4, 21). Damit ist jedes Rezidiv – unabhängig davon, ob der Nachweis durch erhöhte Entzündungsparameter erfolgt oder nicht – patientenrelevant. Zudem besteht beim Auftreten eines Rezidivs das Risiko erneuter vaskulärer Komplikationen (4). Gemäß Leitlinien stellt die Erhebung der Entzündungsparameter BSG und CRP einen wichtigen Bestandteil der Überwachung der RZA-Krankheitsaktivität dar und ist für die (Früh-)Erkennung von (drohenden) Rezidiven essenziell</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(4, 6). Die Relevanz der Entzündungsparameter sowie die Betrachtung des CRP als valide Parameter zur Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Früherkennung von Rezidiven wurde bereits in Abschnitt 1) umfassend erläutert. Diese sollten zur Beurteilung der Endpunkte zu den Rezidiven ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Zudem ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Endpunkten zu den Rezidiven um unterschiedliche Operationalisierungen handelt, die nicht mit der Erfassung der Remission gleichzusetzen sind und eine zusätzliche Betrachtung dieser notwendig ist. Beispielsweise hängt die Anzahl der Rezidive mit dem Erreichen der Remission im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 bzw. zu Woche 52 nicht direkt zusammen. Je mehr Rezidive ein Patient erfährt, desto mehr Symptomatik beziehungsweise, desto höher die kumulative GC-Dosis, weshalb dies zusätzlich zur Remission einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Rezidive können mehrfach auftreten und schließen insbesondere zu frühen Zeitpunkten das Erreichen einer (anhaltenden) Remission im Studienverlauf nicht aus. Rezidive der RZA stellen jedoch für die Patienten jedes Mal aufs Neue eine immense Belastung, sowohl durch die akute Symptomatik als auch hinsichtlich Lebensqualität durch die Angst vor Visusverlust und ischämischen Komplikationen, dar (4). Darüber hinaus geht ein Rezidiv jedes Mal erneut mit einer Erhöhung der GC-Dosis und dadurch mit einer erhöhten kumulativen GC-Dosis</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einher, welche schwerwiegende (Langzeit-)Nebenwirkungen zur Folge haben kann (21).</p> <p>Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib war die <b>Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs</b> deutlich länger (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,0012) und das <b>Auftreten der Rezidive</b> bei Patienten mit RZA war deutlich seltener (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,44; 0,896]; p = 0,0102) als unter einer GC-Monotherapie. Insgesamt war auch die <b>Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf</b> (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,38; 0,84]; p = 0,0048) unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib deutlich niedriger als unter GC-Monotherapie. Es zeigten sich über alle Operationalisierungen hinweg deutliche, statistisch signifikante Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven für die GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie. Dementsprechend lässt sich für Rezidive ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> ableiten.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass neben der Symptomatik auch die Entzündungsparameter ein wichtiger Bestandteil der Messung der Krankheitsaktivität sind und die Endpunkte „<b>Zeit bis zum ersten</b></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Rezidiv</b> “, „Erfahrung mindestens eines Rezidivs“ und „Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf“ als patientenrelevant eingestuft werden und zusätzlich zur Remission zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4) Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte zur Steroidreduktion sind für die Bewertung im Indikationsgebiet RZA relevant und daher für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Um die Reduktion der GC-Dosierung unter der Therapie mit Upadacitinib weiterführend zu verdeutlichen, wird eine post hoc Analyse zum Endpunkt „Steroidfreiheit zu Woche 52“ nachgereicht.</b></p> <p>Das IQWiG hat die weiteren patientenrelevanten Endpunkte zur Steroidreduktion, die wesentliche Therapieziele abdecken – trotz ausführlicher Begründung zur Relevanz und Validität der Endpunkte im Dossier – nicht kommentiert.</p> <p>Folgende Endpunkte und Operationalisierungen wurden im Dossier dargestellt und gingen nicht in die Bewertung des IQWiG ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen</b></li> <li>• <b>Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (<math>\leq 5\text{mg}</math>) bis Woche 52</b></li> </ul> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Allgemein ist es aus Sicht von AbbVie bedauernd, dass das IQWiG in seiner Nutzenbewertung nicht auf diese Endpunkte einge-</p>	<p>Die Ausführungen werden zu Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung bereits mit dem Endpunkt „anhaltende Remission“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gangen ist. Der G-BA hat die Steroidreduktion im Rahmen der Beratung als patientenrelevant eingestuft (3, 13). Daher ist es aus Sicht von AbbVie nicht nachvollziehbar und sachgerecht, diese patientenrelevanten Endpunkte bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzuziehen, da das Erreichen der Endpunkte zur Steroidreduktion die wesentlichen Therapieziele in der RZA darstellt.</p> <p><b><u>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen</u></b></p> <p>Die Reduktion der GC-Dosis ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der RZA. Die Leitlinien empfehlen nach Erreichen der Remission die GC auf die individuell niedrigste effektive Dosis zu reduzieren oder wenn möglich nach einer längeren rezidivfreien Remission patientenindividuell komplett auszuschleichen, um das Risiko von GC-assoziierten Folgeschäden zu vermeiden (4, 6). In der Studie SELECT-GCA konnten Patienten, die während des GC-Taperings Anzeichen oder Symptome einer RZA aufwiesen, das im Protokoll festgelegte GC-Tapering-Regime abbrechen und die GC-Dosis im Rahmen einer Escape-Therapie auf mindestens 20 mg/Tag erhöhen. Der Beginn einer Escape-Therapie erfolgte immer aufgrund einer Symptomatik, die im direkten Zusammenhang mit der RZA stand. Diese Escape-Therapie ermöglicht es, die Kontrolle über die Krankheitsaktivität wiederzuerlangen, geht jedoch</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichzeitig langfristig mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten oder die Verschlechterung von GC-assoziierten Komorbiditäten einher. Daher ist der Beginn einer Escape-Therapie als patientenrelevant anzusehen. Der G-BA hat den Endpunkt „Erhöhung der Steroiddosis“ in anderen Verfahren, wie z. B. zu Asthma bronchiale als patientenrelevant anerkannt, da die Vermeidung von GC ein relevantes Therapieziel ist (22, 23).</p> <p>Unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie begannen statistisch signifikant weniger <b>Patienten bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie</b> (23,0 % versus 42,1 %) (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,37; 0,83]; p = 0,0040) (11).</p> <p><b><u>Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (<math>\leq 5\text{mg}</math>) bis Woche 52</u></b></p> <p>Die Reduktion der GC-Dosis ist in der Indikation RZA ein anerkanntes Therapieziel, insbesondere das dauerhafte Unterschreiten der Cushing-Schwelle, da der Einsatz von GC, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen und Langzeitfolgeschäden bzw. schwerwiegenden Folgekomplikationen führen kann (4, 6). Der G-BA stuft die Reduktion der Dosierung der GC unterhalb der Cushing-Schwelle in der Indikation RZA als</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevant ein (3, 13). Die gewählte GC-Schwellendosis von <math>\leq 5\text{mg}</math> wurde im Dossier Modul 4 bereits begründet (11).</p> <p>Daher wird die Nichtberücksichtigung dieses Endpunkts mit Blick auf die Bedeutung der Steroidreduktion für Patienten und die Bewertung des Endpunkts durch das IQWiG kritisch und als nicht sachgerecht angesehen.</p> <p>Im Vergleich zur GC-Monotherapie war unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutlich längere <b>Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (<math>\leq 5\text{ mg}</math>) bis Woche 52</b> und das Erreichen des Therapieziels einer langfristigen Steroidreduktion möglich (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 1,81 [1,56; 2,10]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Somit kann das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen durch eine Therapie mit Upadacitinib deutlich reduziert werden.</p> <p><b><u>Steroidfreiheit zu Woche 52 (post hoc Analyse)</u></b></p> <p>Die Reduktion der GC-Dosis ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der RZA. Die Leitlinien empfehlen nach Erreichen der Remission die GC auf die individuell niedrigste effektive Dosis zu reduzieren. Zudem wird nach einer längeren rezidivfreien Remission empfohlen die GC patientenindividuell komplett auszuschleichen, um das Risiko von GC-assoziierten Komplikationen und Folgeschäden, die durch langfristige Therapien mit GC</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entstehen können, zu vermeiden (4, 6). Dementsprechend ist auch die Steroidfreiheit als patientenrelevant einzustufen und sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Um nachzuweisen, dass Patienten unter Upadacitinib auch eine Steroidfreiheit erreichen können, wird die post hoc Analyse zu diesem Endpunkt zu Woche 52 nachgereicht.</p> <p>Die Steroidfreiheit zu Woche 52 wurde anhand der folgenden Operationalisierungen betrachtet:</p> <p><b>Anteil der Patienten, die eine GC-Dosis = 0 mg zu Woche 52 erreicht hatten.</b></p> <p>Die Auswertung wurde gemäß der in Modul 4 beschriebenen Methodik für binäre Endpunkte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.2) (11). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt. Auf eine separate Imputation für fehlende Werte im Zusammenhang mit COVID-19 wurde verzichtet, da kein Patient mit COVID-19 zu Woche 52 vorlag. Nach Auftreten von interkurrenten Ereignissen (vorzeitige Beendigung der Studienmedikation, vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie, Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA) fand keine Ersetzung statt. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Imputation fehlender Werte mittels MI durchgeführt (12).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>Für den post hoc analysierten Endpunkt wurden Subgruppenanalysen für die a priori geplanten Subgruppen sowie für das post hoc definierte Subgruppenmerkmal „Komorbiditäten“ analog zum Dossier Modul 4 durchgeführt. Die Interaktionsmatrix für alle durchgeführten Subgruppenanalysen und die Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen für alle positiven Interaktionsterme sowie für das Merkmal „Komorbiditäten (ja/nein)“ befinden sich im Anhang (12).</p> <p><b><u>Ergebnisse zu Steroidfreiheit zu Woche 52</u></b></p> <p>Tabelle 5 Ergebnisse für Steroidfreiheit zu Woche 52 aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)</p> <table border="1" data-bbox="286 970 1182 1356"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>Upadacitini b + GC<sup>a</sup></th> <th>Placebo + GC<sup>b</sup></th> <th colspan="3">Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>RR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>OR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>RD [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Population A</b></td> </tr> <tr> <td>Steroidfreiheit zu Woche 52</td> <td>90/148 (60,8)</td> <td>30/76 (39,5)</td> <td>1,51 [1,12; 2,04] p = 0,0066</td> <td>2,42 [1,35; 4,34] p = 0,0032</td> <td>0,21 [0,08; 0,35] p = 0,0020</td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC			Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	<b>Population A</b>						Steroidfreiheit zu Woche 52	90/148 (60,8)	30/76 (39,5)	1,51 [1,12; 2,04] p = 0,0066	2,42 [1,35; 4,34] p = 0,0032	0,21 [0,08; 0,35] p = 0,0020	
Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>		Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC																					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert																				
<b>Population A</b>																									
Steroidfreiheit zu Woche 52	90/148 (60,8)	30/76 (39,5)	1,51 [1,12; 2,04] p = 0,0066	2,42 [1,35; 4,34] p = 0,0032	0,21 [0,08; 0,35] p = 0,0020																				

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: NRI</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p> <p>Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie deutlich mehr Patienten eine Steroidfreiheit (60,8 % versus 39,5 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie bei der Steroidfreiheit zu Woche 52 (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenz-intervall (KI)]; p-Wert: 1,51 [1,12; 2,04]; p =</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,0066) (Tabelle 5). Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber PBO + GC.</p> <p>Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor.</p> <p>Die vollständigen Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Der im Indikationsgebiet patientenrelevante Endpunkt <b>„Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen“</b> stellt die Erhöhung der GC-Dosis aufgrund einer klinischen Symptomatik aufgrund von RZA dar. Auch der patientenrelevante Endpunkt <b>„Gesamtzeit der GC-Dosis unter der Cushing-Schwelle (<math>\leq 5</math> mg) bis Woche 52“</b> ist für die Bewertung des Zusatznutzens relevant und sollte in die Bewertung eingehen. Zudem stellt die Steroidfreiheit, die auch in der klinischen Praxis angestrebt wird, um GC-assoziierte Komplikationen und Folgeschäden zu vermeiden, ein wichtiges Therapieziel dar. Daher sollte der Endpunkt <b>„Steroidfreiheit zu Woche 52“</b> ebenfalls als patientenrelevant eingestuft</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Aus medizinischer Sicht sowie unter Berücksichtigung aktueller Therapieziele sollten alle drei Endpunkte in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen.</p> <p>Insgesamt zeigt sich für die GC-einsparende Therapie Upadacitinib bei erwachsenen Patienten mit RZA, die für alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A) auf Basis der im Dossier dargestellten Endpunkte zur Steroidreduktion sowie der nachgereichten post hoc Analyse zur Steroidfreiheit, im Vergleich zu einer GC-Monotherapie, deutliche statistisch signifikante Vorteile bis zu einem <b>Ausmaß von erheblich</b>. Dabei zeigen sich in diversen Operationalisierungen, dass die Ergebnisse zur Steroidreduktion und -freiheit eindeutig und konsistent sind. AbbVie ist der Ansicht, dass die eindrucksvollen Ergebnisse vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens in Population A berücksichtigt werden sollten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.30, Z.26ff, S.I.31, Z.1ff	<p><b>5) Die Anmerkungen des IQWiG zur angewendeten Ersetzungsstrategie bei den Endpunkten zum allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden berücksichtigt und zusätzlich Analysen zur Verschlechterung nachgereicht</b></p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass die alleinige Betrachtung der Responderanalysen zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht adäquat sei, da bei Patienten mit RZA auch eine Verschlechterung möglich sei. Zudem kritisiert das IQWiG die angewendete Ersetzungsstrategie, da die Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, als Non-Responder gewertet wurden.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie sieht es als sachgerecht an, die Fragebogenwerte nach Erhalt einer Escape-Therapie bei der Betrachtung der Symptomatik zu ersetzen. Eine Escape-Therapie wurde ausschließlich dann eingesetzt, wenn ein Patient ein Rezidiv erlitt oder aufgrund der klinischen Symptomatik das geplante GC-Tapering nicht eingehalten werden konnte. Werte nach dem Erhalt einer Escape-Therapie werden stark von der hohen zusätzlichen GC-Dosis (mind. 20mg/Tag) beeinflusst, wodurch die Verbesserungen in der Symptomatik, die nach Einleitung der Escape-Therapie auftreten,</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fälschlicherweise der Prüfmedikation zugeschrieben werden. Dies führt zu einer Überschätzung der Wirksamkeit und schwächt die Validität der Auswertung. Die Gabe der Escape-Therapie signalisiert, dass der Patient einen Rückfall oder eine Verschlechterung der Erkrankung erfährt und gerade keine relevante Verbesserung unter der Studienmedikation erzielt wurde. Die Anwendung der Non-Responder Imputation (NRI) nach Escape-Therapie ist daher adäquat. Durch Ausschluss der betroffenen Werte und die Annahme, dass diese Patienten nicht mehr auf die Studienmedikation ansprechen, wird ein konservativeres und methodisch saubereres Ergebnis erzielt. Dieses Vorgehen entspricht etablierten Standards in der klinischen Forschung.</p> <p>AbbVie geht jedoch auf die Anmerkung des IQWiG im Hinblick auf die Ersetzung von Werten nach Erhalt einer Escape-Therapie im frühen Behandlungsverlauf ein und reicht post-hoc Analysen nach. Um der Kritik des IQWiG Rechnung zu tragen, wurde die Ersetzung nach Erhalt einer Escape-Therapie zeitlich auf den späten Behandlungsverlauf begrenzt, sodass nur eine Ersetzung von Werten stattfindet, wenn im Analysefenster Woche 52 eine erhöhte GC-Dosis aufgrund einer Escape-Therapie festgestellt wird. Diese ist aus Sicht von AbbVie sachgerecht, da zumindest entsprechend höhere GC-Dosen aufgrund einer Escape-Therapie zu Woche 52 eine Verzerrung auf die Analyse zu Woche 52 haben würde. Dabei werden frühere, abgeschlossene Escape-Therapien</p>	<p>Für diese Endpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mehrere Auswertungs- und Ersetzungsstrategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und fehlenden Werten vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die patientenberichteten Endpunkte die Treatment Policy-Strategie berücksichtigt, bei der das interkurrente Ereignis „Einsatz einer Notfalltherapie“ nicht berücksichtigt wird und somit alle patientenberichteten Werte zu Woche 52 in die Auswertung</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht ersetzt und gehen wie von IQWiG angemerkt in die Analyse ein. Dabei ist festzustellen, dass sich die Ergebnisse von den Analysen in Modul 4 nicht unterscheiden, da alle Patienten mit einer Ersetzung aufgrund einer Escape-Therapie auch im Analysefenster 52 eine erhöhte GC-Dosis aufgrund der Escape-Therapie erhalten (11). Dies verdeutlicht, dass die Bedenken des IQWiG bezüglich früher Gabe einer Escape-Therapie und deren Wertung als Non-Response keine Relevanz haben.</p> <p>Zudem wird eine weitere Sensitivitätsanalyse für die PRO-Endpunkte nachgereicht, in der gemäß dem Treatment-Policy-Ansatz alle tatsächlich erhobenen Fragebogenwerte in die Auswertung einbezogen wurden (12). So wird sichergestellt, dass die Ergebnisse unter unterschiedlichen methodischen Voraussetzungen betrachtet werden und die Robustheit der Ergebnisse auch im Hinblick auf die Einbeziehung aller Werte bewertet werden kann.</p> <p>AbbVie reicht daher mit der Stellungnahme Analysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung zu folgenden Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach:</p>	<p>eingehen. Bezüglich der Ersetzung fehlender Werte wird vorliegend die multiple Imputation (MI) berücksichtigt. Diese ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Hintergrund ist der hohe Anteil fehlender Werte ohne Information zu den Gründen.</p> <p>Für alle Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität inklusive der anhaltenden Remission liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der Unsicherheiten bei der Ersetzungsstrategie vor.</p> <p>Da bei den patientenberichteten Endpunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung bei der betrachteten Studienpopulation möglich ist, werden jeweils Responderanalysen für beide Auswertungen herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung auf der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung des FACIT-F um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung des PGA um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung im PGIC („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“; gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung im PGIC („sehr stark verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „leicht verschlechtert“; gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer starken Verbesserung im PGIC („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“; gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer starken Verschlechterung im PGIC („sehr stark verschlechtert“, „stark verschlechtert“; gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung des SF-36-MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung des SF-36-PCS um <math>\geq 9,45</math> Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52</li> </ul> <p><b><u>Methodik der post hoc Analysen zum allgemeinen Gesundheitszustand</u></b></p> <p>Die Analysen zu den Endpunkten des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgten im Allgemeinen gemäß der in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.) beschriebenen Methodik (11).</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation in Kombination mit multipler Imputation (NRI-MI) ersetzt. Dabei wurden fehlende Werte, die auf logistische Einschränkungen im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind, mittels MI ersetzt. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden – analog zum Dossier – zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit Ersatz fehlender Werte mittels MI durchgeführt (12).</p> <p>Die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wurden für die Auswertungen der Verbesserung wie folgt betrachtet: Werte nach vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation und nach der</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die patientenberichteten Endpunkte die Treatment Policy-Strategie berücksichtigt, bei der das interkurrente Ereignis „Einsatz einer Notfalltherapie“ nicht berücksichtigt wird und somit alle patientenberichteten Werte zu Woche 52 in die Auswertung eingehen. Bezüglich der Ersetzung fehlender Werte wird vorliegend die multiple Imputation (MI) berücksichtigt. Diese ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Hintergrund ist der hohe Anteil fehlender Werte ohne Information zu den Gründen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA wurden nicht ersetzt. Werte zu Woche 52 wurden als Non-Response gewertet, wenn ein Patient im Analysefenster Woche 52 eine erhöhte GC-Gabe aufgrund einer vom Prüfarzt initiierten GC-Escape-Therapie aufwies. Zudem wurde für die Auswertungen der Verbesserung eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der gemäß dem Treatment-Policy-Ansatz alle tatsächlich erhobenen Fragebogenwerte in die Auswertung einbezogen wurden (12). Für die Auswertungen der Verschlechterung wurden alle erhobenen Werte nach dem Treatment-Policy-Ansatz berücksichtigt, da eine Ersetzung nach Escape-Therapie als Non-Response im Kontext der Verschlechterung nicht sachgerecht wäre (12).</p> <p>Eine Aufschlüsselung der Ersetzungen ist im Anhang dargestellt (12).</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wurde für alle PRO aufgrund der umfassenden Sensitivitätsanalysen, trotz des moderaten Anteils fehlender Werte, als niedrig bewertet.</p> <p>Für die post hoc analysierten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für die a priori geplanten Subgruppen sowie für das post hoc definierte Subgruppenmerkmal „Komorbiditäten“ analog zum Dossier Modul 4 durchgeführt. Die Interaktionsmatrix für alle durchgeführten Subgruppenanalysen und die Ergebnistabellen der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenanalysen für alle positiven Interaktionsterme sowie für das Merkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ befinden sich im Anhang (12).</p> <p><b><u>EQ-5D VAS, FACIT-F, PGA</u></b>  <u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf der EQ-5D VAS, des FACIT-F und des PGA um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite zu Woche 52 (Ersetzung Escape-Therapie Woche 52)</u></p> <p>Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich bei den Endpunkten des allgemeinen Gesundheitszustandes numerische Vorteile bezogen auf die Verbesserung auf der <b>EQ-5D VAS zu Woche 52</b> (14,9 % versus 7,9 %), des <b>FACIT-F zu Woche 52</b> (7,4 % versus 5,3 %) sowie des <b>PGA zu Woche 52</b> (33,1 % versus 21,0 %) gegenüber der GC-Monotherapie. Die numerischen Vorteile zeigen einen Mehrwert für Patienten unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib. Die Sensitivitätsanalysen unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte als auch die Sensitivitätsanalysen gemäß dem Treatment-Policy-Ansatz bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen. Die Ergebnistabellen sind dem beigelegten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p>	<p><i>Fatigue</i></p> <p>Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ (FACIT-Fatigue) erhoben. Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung des FACIT-Fatigues um <math>\geq 8</math> Punkte (von 52 Punkten) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte (von 100 Punkten) kein statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anteil der Patienten mit einer <b>Verschlechterung</b> auf der EQ-5D VAS, des FACIT-F und des PGA um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite zu Woche 52 (<b>Treatment Policy</b>)</u></p> <p>Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich bei den Endpunkten des allgemeinen Gesundheitszustandes numerische Vorteile bezogen auf die Verschlechterung auf der <b>EQ-5D VAS zu Woche 52</b> (7,4 % versus 13,2 %), des <b>FACIT-F zu Woche 52</b> (14,2 % versus 14,5 %) sowie des <b>PGA zu Woche 52</b> (6,8 % versus 9,2 %) gegenüber der GC-Monotherapie. Die numerischen Vorteile zeigen einen Mehrwert für Patienten unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upa-dacitinib. Die Grafiken zum zeitlichen Verlauf und der Anteil der Responder zur jeweiligen Visite findet sich in Anhang. Die Sensitivitätsanalysen unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen. Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor. Die Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><b><u>PGIC – jegliche Verbesserung / Verschlechterung</u></b></p> <p>Das IQWiG bezieht sich in seiner Nutzenbewertung maßgeblich auf die starke Veränderung für die Auswertung des PGIC. Das sieht AbbVie als nicht sachgerecht an.</p>	<p><i>Schmerz (PGIC)</i></p> <p>In der Studie SELECT-GCA wurde die RZA-bedingte Symptomatik über den Endpunkt Schmerz mittels des Patient Global Impression of Change (PGIC) erhoben. Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mit der die Studienteilnehmenden auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“) die Änderung der RZA-bedingten Symptomatik seit Beginn der Behandlung bewerten soll.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verschiedene Auswertungen zur jeglichen und zur starken Verbesserung/ Verschlechterung („sehr stark verbessert/verschlechtert“ und „stark</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da es sich beim PGIC um einen vom Patienten berichteten Endpunkt handelt, der nach einer spürbaren Veränderung aus Sicht des Patienten fragt, ist per Definition gewährleistet, dass jede Veränderung für den Patienten relevant ist. Veränderungen im PGIC spiegeln somit stets einen direkt wahrnehmbaren Nutzen oder Nachteil für den Patienten wider. Aufgrund der schwerwiegenden Symptome der RZA und der möglichen Folgekomplikationen stellt schon eine leichte Verbesserung der Krankheitsaktivität bzw. der Schmerzen im Zusammenhang mit der RZA für die Patienten eine direkt spürbare und relevante Veränderung dar. Aus dem Grund ist AbbVie der Ansicht, dass die alleinige Betrachtung der Operationalisierung „starke Verbesserung“ durch das IQWiG nicht sinnvoll ist. Dementsprechend wird die Auswertung der Patienten mit jeglicher Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt und als primäre Analyse für den PGIC herangezogen. Ergänzend wird zudem die Auswertung der Patienten mit einer starken Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt.</p> <p><b><u>Ergebnisse zu PGIC - jegliche Verbesserung</u></b></p>	<p>verbessert/verschlechtert“) vor. Für die Nutzenbewertung wird aufgrund der Prädefinition die starke Verbesserung bzw. starke Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für die starke Verbesserung wurden jedoch keine Daten mit der vorliegend berücksichtigten Auswertungsstrategie Treatment Policy multiple Imputation ein- bzw. nachgereicht.</p> <p>Für die Operationalisierung starke Verschlechterung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Tabelle 6 Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ersetzung Escape-Therapie Woche 52)

Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
PGIC jegliche Verbesserung <sup>c</sup>	90/148 (60,8)	28/76 (36,8)	1,62 [1,18; 2,23] <b>p = 0,0027</b>	2,66 [1,49; 4,77] <b>p = 0,0010</b>	0,24 [0,11; 0,37] <b>p = 0,0005</b>

Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)

Imputationsmethode: NRI-MI.

Interkurrente Ereignisse:

GC-Escape-Therapie in Woche 52: NRI;

GC-Escape-Therapie vor Woche 52: keine Ersetzung;

Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: keine Ersetzung;

Mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA: keine Ersetzung.

Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.

Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.

a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.

b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).

c: Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“)

FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt PGIC – jegliche Verbesserung besteht in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,18; 2,23]; p = 0,0027). Während im Studienarm Placebo + GC nur 36,8 % der Patienten von einer Verbesserung berichten, ist dies bei über der Hälfte der Patienten (60,8 %) im Studienarm Upadacitinib + GC der Fall (Tabelle 6). Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte als auch die Sensitivitätsanalyse gemäß dem Treatment-Policy-Ansatz des Endpunkts PGIC – jegliche Verbesserung bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor. Die Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><b><u>Ergebnisse zu PGIC - jegliche Verschlechterung</u></b></p>	

Tabelle 7 Ergebnisse für PGIC – jegliche Verschlechterung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)

Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
PGIC jegliche Verschlechterung <sup>c</sup>	0/148 (0)	1/76 (1,3)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	-0,01 [-0,04; 0,01] p = 0,3141
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: NRI-MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>c: Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung („sehr stark verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „leicht verschlechtert“)</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

Für den Endpunkt PGIC – jegliche Verschlechterung besteht in Population A kein statistisch signifikanter Unterschied für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC (Tabelle 7). Aufgrund der geringen Anzahl an Responder ist das Ergebnis nicht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>berechenbar. Dadurch wird deutlich, dass eine Verschlechterung des PGIC keine wesentliche Rolle spielt. Der Verlauf wird auch in der Abbildung im zeitlichen Verlauf ersichtlich (siehe Anhang). Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts PGIC – jegliche Verschlechterung bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor. Die Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><b><u>Ergebnisse zu PGIC - starke Verbesserung (ergänzende Darstellung)</u></b></p> <p>Tabelle 8 Ergebnisse für PGIC – starke Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ersetzung Escape-Therapie Woche 52)</p> <table border="1" data-bbox="291 1026 1173 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>Upadacitini b + GC<sup>a</sup></th> <th>Placebo + GC<sup>b</sup></th> <th colspan="3">Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>RR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>OR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>RD [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Population A</b></td> </tr> <tr> <td>PGIC starke Verbesserung<sup>c</sup></td> <td>79/148 (53,4)</td> <td>25/76 (32,9)</td> <td>1,59 [1,12; 2,26] <b>p = 0,0087</b></td> <td>2,34 [1,30; 4,22] <b>p = 0,0048</b></td> <td>0,20 [0,07; 0,34] <b>p = 0,0025</b></td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC			Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	<b>Population A</b>						PGIC starke Verbesserung <sup>c</sup>	79/148 (53,4)	25/76 (32,9)	1,59 [1,12; 2,26] <b>p = 0,0087</b>	2,34 [1,30; 4,22] <b>p = 0,0048</b>	0,20 [0,07; 0,34] <b>p = 0,0025</b>	
Endpunkt	Upadacitini b + GC <sup>a</sup>		Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC																					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert																				
<b>Population A</b>																									
PGIC starke Verbesserung <sup>c</sup>	79/148 (53,4)	25/76 (32,9)	1,59 [1,12; 2,26] <b>p = 0,0087</b>	2,34 [1,30; 4,22] <b>p = 0,0048</b>	0,20 [0,07; 0,34] <b>p = 0,0025</b>																				

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI.</p> <p><u>Interkurrente Ereignisse:</u> GC-Escape-Therapie in Woche 52: NRI; GC-Escape-Therapie vor Woche 52: keine Ersetzung; Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: keine Ersetzung; Mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA: keine Ersetzung.</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Anteil an Patienten mit starker Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“) FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p> <p>Für den Endpunkt PGIC – starke Verbesserung besteht in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [1,12; 2,26]; p= 0,0087). Während im Studienarm Placebo + GC nur 53,4 % der Patienten von einer Verbesserung berichten, ist dies bei über</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Hälfte der Patienten (32,9%) im Studienarm Upadacitinib + GC der Fall (Tabelle 8).  <b><u>Ergebnisse zu PGIC - starke Verschlechterung (ergänzende Darstellung)</u></b>  Tabelle 9 Ergebnisse für PGIC – starke Verschlechterung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)	

Endpunkt	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
PGIC starke Verschlechterung <sup>c</sup>	0/148 (0)	0/76 (0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: NRI-MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>c: Anteil an Patienten mit starker Verschlechterung („sehr stark verschlechtert“, „stark verschlechtert“)</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p> <p>Für den Endpunkt PGIC – starke Verschlechterung besteht in Population A kein statistisch signifikanter Unterschied für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert:). Aufgrund der geringen Anzahl an Responder ist das Ergebnis nicht berechenbar (Tabelle 9). Dadurch wird deutlich, dass eine Verschlechterung des PGIC keine wesentliche Rolle spielt. Der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlauf wird auch in der Abbildung im zeitlichen Verlauf ersichtlich (siehe Anhang) (12).</p> <p>In beiden Operationalisierungen des PGIC (jegliche und starke Verbesserung) wird deutlich, dass unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie die Mehrheit der Patienten eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu Woche 52 erreichten. Zudem hat sich bei den Analysen zu Verschlechterung des PGIC (jegliche und starke Verschlechterung) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben. Es zeigt sich zudem, dass die Verschlechterung keine relevante Rolle spielt, da nur sehr wenige Patienten eine Verschlechterung erfahren haben. Dementsprechend liegt für Patienten eine relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes vor, während sich keine Verschlechterung zeigt. Die für den Patienten spürbare Abnahme beeinträchtigender Schmerzen, die im Zusammenhang mit der RZA auftreten, spiegelt sich somit auch im patientenrelevanten Instrument PGIC wider.</p> <p>Die Ergebnisse zum PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens einer</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Die Ergebnisse zum PGIC – starke Verbesserung sind konsistent mit den Ergebnissen zum PGIC – jegliche Verbesserung und unterstreichen somit den therapie relevanten Nutzen einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer GC-Monotherapie. Insgesamt lässt sich für den PGIC ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> ableiten.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> SF-36-MCS und SF-36-PCS</p> <p><u>Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36-MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52 sowie Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36-PCS um <math>\geq 9,45</math> Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52</u></p> <p>Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf die Verbesserung der SF-36-MCS zu Woche 52 und für SF-36-PCS zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie. Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor. Die Ergebnistabellen sind dem beigelegten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des generischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52 sowie Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36-PCS um <math>\geq 9,45</math> Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52</u></p> <p>Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf die Verschlechterung der SF-36-MCS zu Woche 52 und für SF-36-PCS zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie. Zudem lag für keine der Subgruppenmerkmale eine Effektmodifikation vor. Die Ergebnistabellen sind dem beigefügten Anhang zu den ergänzenden Analysen zu entnehmen (12).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der nachgereichten Analysen für den PGIC unter Berücksichtigung der neuen Ersetzungsstrategien deutliche, statistisch signifikante Vorteile zugunsten der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib im Vergleich zur GC-Monotherapie für den Endpunkt PGIC. Diese Vorteile zeigen sich sowohl in der Operationalisierung „jegliche Verbesserung“ als auch in der „starken Verbesserung“ des PGIC – ohne eine signifikante Verschlechterung in beiden Operationalisierungen.</p>	<p>Fragebogens Short Form 36-Item Health Survey erfasst. Analog zu den patientenberichteten Morbiditätsendpunkten werden die Analysen zur Verbesserung und Verschlechterung mit der Auswertungsstrategie Treatment Policy multiple Imputation herangezogen (siehe oben).</p> <p>Die Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte zeigen für beide Summenscores jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile für Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC vor.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Damit ist die Ableitung eines <b>beträchtlichen Zusatznutzens</b> für den Endpunkt <b>PGIC</b> für Population A gerechtfertigt.	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Remission - operationalisiert über die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellarteriitis sowie das Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 - ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib. Bei den erhobenen patientenberichteten Endpunkten Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer Symptomfreiheit bei gleichzeitiger Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen ist ein wesentliches Therapieziel im Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund lässt sich in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse für Upadacitinib zur Behandlung der Erwachsenen mit Riesenzellarteriitis in Patientengruppe a), basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt „anhaltende Remission“, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen wird aufgrund des moderaten Effekts im Ausmaß als gering beurteilt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Riesenzellarteriitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A25-66 - IQWiG-Berichte – Nr. 2066. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8746/2025-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Upadacitinib\\_D-1182.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8746/2025-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-1182.pdf). [Zugriffsdatum: 18.08.2025]
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg/ 30 mg/ 45 mg Retardtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-141 - Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (11.10.2024). 2024.
4. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgerit F, et al. S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. Zeitschrift für Rheumatologie. 2020;79(3):67-95.
5. Kraemer M, Becker J, Bley TA, Steinbrecher A, Minnerup J, Hellmich B. Diagnostik und Therapie der Riesenzellarteriitis. Der Nervenarzt. 2022;93(8):819-27.
6. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):19-30.
7. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1349-65.
8. Li L, Neogi T, Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. Rheumatology (Oxford). 2017;56(5):753-62.
9. Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, Sayre EC, Choi HK. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):148-54.
10. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. Rheumatology (Oxford). 2022;61(7):2915-22.
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Upadacitinib (Rinvoq); Modul 4A; Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Riesenzellarteriitis - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8743/2025\\_05\\_05\\_Modul4A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8743/2025_05_05_Modul4A_Upadacitinib.pdf). [Zugriffsdatum: 20.08.2025]
12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Anhang zu den ergänzenden Analysen - Population A (SELECT-GCA). 2025.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-169 - Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (22.11.2017). 2017.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff: Upadacitinib - Rheumatoide Arthritis) - Stenografische Wortprotokoll. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-516/2020-06-08\\_Wortprotokoll\\_Upadacitinib\\_D-509.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-516/2020-06-08_Wortprotokoll_Upadacitinib_D-509.pdf). [Zugriffsdatum: 20.08.2025]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff: Sarilumab - Polymyalgia rheumatica) - Stenografische Wortprotokoll. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1161/2025-06-24\\_Wortprotokoll\\_Sarilumab\\_D-1141.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1161/2025-06-24_Wortprotokoll_Sarilumab_D-1141.pdf). [Zugriffsdatum: 20.08.2025]
16. Hendricks O, Chrysidis S, Gerwien J, Saifan C, de Leonardis F, Lopez-Romero P, et al. CRP Changes during Bacterial Infections in Baricitinib-Treated Patients with RA [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(10).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-086 - Wirkstoff zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (14.06.2018). 2018.
18. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):952-7.
19. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(5):194-201.
20. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1213-7.
21. Hellmich B. Glukokortikoide in der Therapie der Riesenzellarteriitis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2021;80(4):322-31.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017 Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf). [Zugriffsdatum: 22.08.2025]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V – Reslizumab) – Reslizumab; Verfahrensnummer D-271. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 22.08.2025]

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Am 22. September 2025 fand die mündliche Anhörung im Rahmen des Unterausschusses Arzneimittel (UA AM) bezüglich der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Rinvoq® mit dem Wirkstoff Upadacitinib in der Indikation Riesenzellarteriitis (RZA) statt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Rahmen der mündlichen Anhörung angekündigt, dass noch weitere Analysen für die Bewertung der nachgereichten Unterlagen benötigt werden. Diese hat der G-BA am 23. September 2025 bei AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) schriftlich angefordert.</p> <p>Gemäß der Anfrage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) handelt es sich konkret um folgende Auswertungen zu den Patient-Reported-Outcomes (PROs):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die Verbesserung: Treatment Policy MI (Multiple Imputation) inklusive Subgruppenanalysen</li><li>• Subgruppenanalysen für Verbesserung Treatment Policy NRI-MI (Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation)</li></ul> <p>Die Subgruppenanalysen umfassen die Merkmale Alter und Geschlecht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachfolgend nimmt die AbbVie Stellung zu den vom IQWiG geforderten Auswertungen und reicht folgende Auswertungen zu den PROs nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Verbesserung – Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalysen MI)</li> <li>• Subgruppenanalysen für die Verbesserung – Ersetzung Escape-Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalysen MI)</li> <li>• Subgruppenanalysen für die Verbesserung – Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy (NRI-MI)</li> <li>• Subgruppenanalysen für die Verbesserung – Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)</li> </ul> <p><b><u>Analysen zu Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)</u></b></p> <p>AbbVie hat im Rahmen der Stellungnahme einen transparenten Umgang mit Werten nach einer GC-Escape-Therapie beschrieben. Die GC-Escape-Therapie kam dann zum Einsatz, wenn ein Patient ein Rezidiv erlitt oder eine Verschlechterung der Symptomatik erfuhr und die bislang verabreichte Studienmedikation keine Verbesserung mehr zeigte. Zur Kontrolle der Krankheitsaktivität erhielten Patienten hohe GC-Dosen (mind. 20mg/Tag), die zwar rasch zu einer Linderung führen können, jedoch dem wichtigen Therapieziel der Steroidreduktion entgegenstehen. Dies bedeutet, dass bei Einsatz einer Escape-Therapie gerade keine relevante Verbesserung der Symptomatik unter der Studien-</p>	<p>Morbidität</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität werden sowohl der Endpunkt Remission als auch die patientenberichteten Endpunkte Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz für die Nutzenbewertung herangezogen. Für diese Endpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mehrere Auswertungs- und Ersetzungsstrategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und fehlenden Werten vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die patientenberichteten Endpunkte die Treatment Policy-Strategie berücksichtigt, bei der das</p>

	<p>interkurrente Ereignis „Einsatz einer Notfalltherapie“ nicht berücksichtigt wird und somit alle patientenberichteten Werte zu Woche 52 in die Auswertung eingehen. Bezüglich der Ersetzung fehlender Werte wird vorliegend die multiple Imputation (MI) berücksichtigt. Diese ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Hintergrund ist der hohe Anteil fehlender Werte ohne Information zu den Gründen.</p> <p>Da bei den patientenberichteten Endpunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung bei der betrachteten Studienpopulation möglich ist, werden jeweils Responderanalysen für beide Auswertungen herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Remission wird die Auswertungsstrategie der Treatment Policy und die Ersetzung mittels Non Responder Imputation (NRI)-MI herangezogen. Die Ersetzung der fehlenden Werte mittels NRI-MI ist mit Unsicherheit behaftet, unter anderem weil auch Studienabbrecher Responder sein können. Zudem bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten als Responder ersetzt wurden, wenn sie sowohl vor als auch nach einer nicht wahrgenommenen Visite als Responder eingestuft wurden.</p> <p>Für alle Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität inklusive der anhaltenden Remission liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der Unsicherheiten bei der Ersetzungsstrategie vor. Auch bei den Endpunkten zur Mortalität und Nebenwirkungen liegt, mit Ausnahme des Endpunktes „Abbruch wegen UE“, ein hohes Verzerrungspotential aufgrund des insgesamt hohen Anteils an Therapieabbrechern und aufgrund des bestehenden Unterschieds in den Anteilen an Therapieabbrechern zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>In der Gesamtschau wird von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen</p>
--	---

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

	ausgegangen.
--	--------------

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medikation erzielt wurde. Aus diesem Grund hält AbbVie es für methodisch und wissenschaftlich geboten, die nach Escape-Therapie erhobenen Fragebogenwerte in der Auswertung nicht unverändert zu berücksichtigen. Stattdessen wurden diese Werte durch eine konservative Schätzung ersetzt (Non-Responder-Imputation), um eine eher zurückhaltende Einschätzung des Behandlungserfolgs zu gewährleisten.</p> <p>Um auf die Anmerkungen des IQWiG in der Nutzenbewertung zur Ersetzung von Werten nach Erhalt einer Escape-Therapie im frühen Behandlungsverlauf einzugehen, wurden in den post hoc Analysen der PROs im Rahmen der Stellungnahme die Ersetzungen zeitlich auf den späten Behandlungsverlauf begrenzt. Dies wird aus Sicht von AbbVie weiterhin als sachgerecht erachtet, da die zusätzlich hohen GC-Dosen zu Woche 52 aufgrund einer Escape-Therapie eine Verzerrung auf die Analyse zu Woche 52 haben. Die Patienten erhielten eine Escape-Therapie aufgrund eines Rezidivs oder einer Verschlechterung der Symptomatik, wodurch eine Annahme als Non-Responder zu diesem Auswertungszeitpunkt sachgerecht ist. Dabei werden Werte nach früheren, abgeschlossenen Escape-Therapien – wie erläutert – nicht ersetzt und gehen wie vom IQWiG angemerkt in die Analyse ein. Da sich die Anmerkungen des IQWiG insbesondere auf Patienten mit einer Escape-Therapie zu Beginn der Behandlung bezogen haben und der Möglichkeit, dass diese Patienten zu Woche 52 weiterhin eine Verbesserung erreichen können und daher nicht als Non-Responder gewertet werden dürfen, hat AbbVie diese Anmerkungen für frühe Escape-Therapien berücksichtigt (welche damit nun gemäß Treatment Policy eingehen). Daher hat AbbVie weiterhin die Analysen mit Ersetzung</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Escape-Therapie zu Woche 52 als Hauptanalyse herangezogen und dafür auch vollumfänglich Subgruppenanalysen eingereicht.</p> <p>Zusätzlich wurden hierfür zwei Sensitivitätsanalysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme eingereicht, um die Analysen methodisch umfassend zu beleuchten: zum einen eine Sensitivitätsanalyse zur Ersetzungsstrategie unter Einsatz einer MI und zum anderen eine Sensitivitätsanalyse zum Einschluss von Werten nach der Gabe einer GC-Escape-Therapie gemäß Treatment Policy. Diese Sensitivitätsanalysen waren für alle PRO Analysen zur Verbesserung robust.</p> <p>Die Vielzahl der Analysen zeigt auch beim Endpunkt PGIC konsistente, signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber GC-Monotherapie. AbbVie ist damit auf die Anmerkungen des IQWiG aus der Nutzenbewertung umfassend eingegangen und sieht die Vorteile bei jeglicher Verbesserung der Schmerzen der RZA im Endpunkt PGIC unter Upadacitinib als methodisch robust und klinisch relevant an. Die Ergebnisse bedeuten eine echte Verbesserung der Symptomatik und damit einen hohen therapeutischen Mehrwert für die Patienten, weshalb ein Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p><u>Nachreichung Verbesserung - Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)</u></p> <p>Die Analysen zur Verbesserung der PROs im Rahmen der Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI) reicht AbbVie auf Wunsch des IQWiG dennoch als weitere Sensitivitätsanalyse nach. Zum PGIC – jegliche Verbesserung wird das Ergebnis in Tabelle 1</p>	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>dargestellt und gesondert darauf eingegangen, da für den PGIC ein Zusatznutzen abgeleitet wird. Für alle weiteren PROs zur Verbesserung werden die nachgereichten Daten zur Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI) im <b>Anhang B</b> dargestellt, da für diese kein Zusatznutzen beansprucht wird.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für die PGIC - jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI), inklusive Aufschlüsselung der ersetzen Werte</p>					
PGIC jegliche Verbesserung <sup>c</sup>	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	141/148 (95,3)	66/76 (86,8)	1,10 [0,98; 1,23] p = 0,0901	3,23 [0,97; 10,73] p = 0,0557	0,09 [-0,01; 0,19] p = 0,0813
Anzahl imputierte Patienten	27/148 (18,2)	22/76 (29,0)			
Fehlend	27/148 (18,2)	22/76 (29,0)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p>					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>c: Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“)</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierte Patienten; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

<p>Die Sensitivitätsanalyse zu PGIC – jegliche Verbesserung gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI) zeigt numerische Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber GC-Monotherapie mit gleichgerichteten Effekten zur Hauptanalyse. Die anderen beiden Sensitivitätsanalysen aus der schriftlichen Stellungnahme zeigten eine robuste und signifikante Übereinstimmung mit der Hauptanalyse. Zudem liegt für die beiden Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy eine Überschätzung der Wirksamkeit aufgrund der hohen zusätzlichen GC-Dosen zu Woche 52 vor, was die Validität und Interpretation eingeschränkt. Die Überschätzung betrifft insbesondere den GC-Monotherapie-Arm, da hier deutlich mehr Patienten eine Escape-Therapie aufgrund einer Symptomatik in Anspruch nehmen mussten. Die einge-</p>	
--	--

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reichte Hauptanalyse (Ersetzung einer Escape-Therapie zu Woche 52) wird durch die verschiedenen Sensitivitätsanalysen somit umfassend bestätigt und zeigt insgesamt robuste sowie bedeutende Vorteile auf. Daher sieht AbbVie es weiterhin als sachgerecht an, für den PGIC einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p><b><u>Subgruppenanalysen zur Verbesserung</u></b>  Zusätzlich werden vollumfangreiche Subgruppenanalysen für alle PROs zur Verbesserung dargestellt, die gelieferten Sensitivitätsanalysen umfassen (siehe Anhang A, Tabelle 6):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalysen für die Verbesserung – Ersetzung Escape-Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalysen MI)</li> <li>• Subgruppenanalysen für die Verbesserung – Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy (NRI-MI)</li> <li>• Subgruppenanalysen für die Verbesserung – Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)</li> </ul> <p>Die Auswertungen der Subgruppenanalysen werden auf Wunsch des IQWiGs somit vollumfänglich von AbbVie für die Verbesserung in den PROs dargestellt und umfassen die Hauptanalysen gemäß der Darstellung in Modul 4, die post hoc Analysen (Ersetzung Escape-Therapie nur in Woche 52), die bereits im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurden, als nun auch drei weitere Sensitivitätsanalysen zur Verbesserung in den PROs.</p>	<p>Die Nachreichungen werden zur Kenntnis genommen,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Interaktionsmatrix für durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt ist dem <b>Anhang A</b> (Tabelle 6) zu entnehmen. Wenn für eine Interaktion zwischen einem Endpunkt und einem Subgruppenmerkmal keine signifikante Interaktion vorlag, wurden die Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen nicht dargestellt. Die Ergebnisse der p-Werte der Interaktion befinden sich somit nur in der Interaktionsmatrix. Abweichend von dem beschriebenen Vorgehen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für alle Auswertungen des Endpunkts PGIC – jegliche Verbesserung dargestellt, unabhängig davon, ob eine signifikante Interaktion vorliegt, da auf Basis des PGIC ein Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p>Es zeigt sich in den hier nachgereichten Subgruppenanalysen für keinen PRO-Endpunkt - weder für das Subgruppenmerkmal „Alter“ noch für „Geschlecht“ - eine Effektmodifikation. Diese bestätigen die eingereichten Subgruppenanalysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt PGIC gesondert dargestellt, da auf Basis des PGIC ein Zusatznutzen abgeleitet wird. Auch beim Endpunkt Verbesserung des PGIC zeigen sich hier in keiner der gezeigten Subgruppenanalysen Effektmodifikationen. Damit sind die Ergebnisse konsistent und robust über alle Analysen hinweg und bestätigen den Vorteil von Upadacitinib gegenüber GC-Monotherapie.</p>	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<b><u>PGIC - Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen</u></b>					
Tabelle 2: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung des PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ersetzung Escape-Therapie Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI) – Population A					
PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Alter: p-Wert der Interaktion: NB</b>					
<65	27/27 (100,0)	8/10 (80,0)	1,23 [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	0,18 [NB; NB] p = NB
≥65	113/121 (93,4)	50/66 (75,8)	1,24 [1,03; 1,49] p = <b>0,0219</b>	4,93 [1,54; 15,77] p = <b>0,0071</b>	0,18 [0,04; 0,32] p = <b>0,0120</b>
<b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,4840</b>					
Männlich	34/35 (97,1)	23/27 (85,2)	1,16 [0,92; 1,46] p = 0,2044	NB [NB; NB] p = NB	0,13 [-0,06; 0,32] p = 0,1794
Weiblich	106/113 (93,8)	35/49 (71,4)	1,31 [1,03; 1,66] p = <b>0,0292</b>	6,40 [1,74; 23,49] p = <b>0,0051</b>	0,22 [0,04; 0,39] p = <b>0,0143</b>
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI.					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>Interkurrente Ereignisse:                      GC-Escape-Therapie in Woche 52: MI;                      GC-Escape-Therapie vor Woche 52: keine Ersetzung;                      Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: keine Ersetzung;                      Mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA: keine Ersetzung.</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechenbar; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					
<p>Tabelle 3: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung des PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI) – Population A</p>					
PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,7981					

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<65	26/27 (96,3)	8/10 (80,0)	1,20 [0,87; 1,66] p = 0,2570	6,15 [0,52; 73,41] p = 0,1510	0,16 [-0,09; 0,42] p = 0,2156	
≥65	90/121 (74,4)	39/66 (59,1)	1,27 [1,01; 1,59] <b>p = 0,0428</b>	2,05 [1,08; 3,92] <b>p = 0,0289</b>	0,15 [0,01; 0,29] <b>p = 0,0346</b>	
<b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,7750</b>						
Männlich	29/35 (82,9)	18/27 (66,7)	1,24 [0,91; 1,69] p = 0,1653	2,40 [0,73; 7,87] p = 0,1473	0,16 [-0,06; 0,38] p = 0,1441	
Weiblich	87/113 (77,0)	29/49 (59,2)	1,32 [1,02; 1,71] <b>p = 0,0368</b>	2,39 [1,15; 4,94] <b>p = 0,0189</b>	0,18 [0,02; 0,34] <b>p = 0,0272</b>	
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: NRI-MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>						

Tabelle 4: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung des PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI) – Population A

PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Alter: p-Wert der Interaktion: NB</b>					
<65	27/27 (100,0)	10/10 (100,0)	1,02 [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	0,02 [NB; NB] p = NB
≥65	114/121 (94,2)	56/66 (84,9)	1,11 [0,98; 1,27] p = 0,1072	3,03 [0,91; 10,15] p = 0,0720	0,09 [-0,02; 0,21] p = 0,0962
<b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,8057</b>					
Männlich	35/35 (100,0)	24/27 (88,9)	1,09 [0,94; 1,27] p = 0,2679	NB [NB; NB] p = NB	0,08 [-0,06; 0,22] p = 0,2498
Weiblich	106/113 (93,8)	41/49 (83,7)	1,12 [0,97; 1,30] p = 0,1319	3,13 [0,89; 11,01] p = 0,0757	0,10 [-0,03; 0,22] p = 0,1207
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI.					
Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechenbar; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>	
<p><b>Zusätzlicher Hinweis zu dem im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten separaten Dokument „Anhang zu den ergänzenden Analysen – Population A (SELECT-GCA)“</b></p> <p>Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ wurden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. AbbVie weist darauf hin, dass im Dokument „Anhang zu den ergänzenden Analysen – Population A (SELECT-GCA)“ in der Tabelle 13 (Ergebnisse für steroidfreie Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy) – Aufschlüsselung der ersetzten Werte) die Anzahl der Patienten mit Response nicht korrekt übertragen wurde. In dem Stellungnahme-Dokument enthält die Ergebnistabelle jedoch die korrekten Werte zu der Anzahl der Patienten mit Response (siehe Stellungnahme-Dokument Tabelle 3: Ergebnisse für</p>	<p>Die Korrektur wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>steroidfreie Remission zu Woche 52 aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy)).</p> <p>Zwecks Nachvollziehbarkeit für das IQWiG reicht AbbVie die Tabelle 13 aus dem Dokument „Anhang zu den ergänzenden Analysen – Population A (SELECT-GCA)“ angepasst nach:</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für steroidfreie Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Treatment Policy) – Aufschlüsselung der ersetzten Werte</p>					
Steroidfreie Remission zu Woche 52	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	<b>87/148 (58,8)</b>	<b>28/76 (36,8)</b>			
Anzahl imputierte Patienten	21/148 (14,2)	16/76 (21,1)	1,57 [1,14; 2,15] <b>p = 0,0055</b>	2,47 [1,37; 4,43] <b>p = 0,0025</b>	0,22 [0,09; 0,35] <b>p = 0,0014</b>
Fehlend	21/148 (14,2)	16/76 (21,1)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI.					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierte Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>	

## Anhang A Subgruppenanalysen PROs – Verbesserung

Tabelle 6: Ergebnisse zu den Interaktionstermen der durchgeführten Subgruppenanalysen für die PROs – Verbesserung je Endpunkt in der Studie SELECT-GCA – Population A

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		
<b>EQ-5D-VAS</b>		
EQ-5D VAS – Verbesserung – Ersetzung GC-Escape Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI)	0,3246	0,5037
EQ-5D VAS – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI)	0,2359	0,2755
EQ-5D VAS – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)	0,3770	0,4056
<b>FACIT-F</b>		
FACIT-F – Verbesserung – Ersetzung GC-Escape Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI)	NB	0,4260
FACIT-F – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI)	NB	0,2147
FACIT-F – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)	NB	0,3806
<b>PGA</b>		
PGA – Verbesserung – Ersetzung GC-Escape Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI)	0,7734	0,4758
PGA – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI)	0,5130	0,1906
PGA – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)	0,6231	0,2837
<b>PGIC</b>		
PGIC – jegliche Verbesserung – Ersetzung GC-Escape Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI)	NB	0,4840
PGIC – jegliche Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI)	0,7981	0,7750
PGIC – jegliche Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)	NB	0,8057

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36-MCS – Verbesserung – Ersetzung GC-Escape Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI)	0,7209	0,8495
SF-36-MCS – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI)	0,4923	0,6389
SF-36-MCS – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)	0,6888	0,7747
SF-36-PCS – Verbesserung – Ersetzung GC-Escape Therapie in Woche 52 (Sensitivitätsanalyse MI)	0,9271	0,7371
SF-36-PCS – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (NRI-MI)	0,7573	0,3537
SF-36-PCS – Verbesserung – Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)	0,6868	0,5251
Es wurde bei der Berechnung der Interaktions-p-Werte keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.		
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GC: Glukokortikoide; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; NB: nicht berechenbar; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; RZA: Riesenzellarteriitis; SF-36: Short Form-36		

**Anhang B Ergänzende Analysen zu den restlichen PROs – Verbesserung –  
Sensitivitätsanalysen gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)**

EQ5D-VAS

Tabelle 7: Ergebnisse für die Verbesserung auf der EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)**, inklusive Aufschlüsselung der ersetzten Werte

EQ-5D VAS zu Woche 52 – Verbesserung	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	38/148 (25,7)	15/76 (19,7)			
Anzahl imputierte Patienten	32/148 (21,6)	24/76 (31,6)	1,32 [0,72; 2,44] p = 0,3701	1,43 [0,66; 3,12] p = 0,3637	0,06 [-0,07; 0,19] p = 0,3319
Fehlend	32/148 (21,6)	24/76 (31,6)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

## FACIT-F

Tabelle 8: Ergebnisse für die Verbesserung des FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)**, inklusive Aufschlüsselung der ersetzten Werte

FACIT-F zu Woche 52 – Verbesserung	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	25/148 (16,9)	8/76 (10,5)			
Anzahl imputierte Patienten	30/148 (20,3)	23/76 (30,3)	1,66 [0,67; 4,14] p = 0,2732	1,82 [0,64; 5,18] p = 0,2651	0,07 [-0,04; 0,18] p = 0,2181
Fehlend	30/148 (20,3)	23/76 (30,3)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

## PGA

Tabelle 9: Ergebnisse für die Verbesserung des PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)**, inklusive Aufschlüsselung der ersetzten Werte

PGA zu Woche 52 – Verbesserung	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	82/148 (55,4)	36/76 (47,4)			
Anzahl imputierte Patienten	29/148 (19,6)	21/76 (27,6)	1,19 [0,87; 1,63] p = 0,2887	1,42 [0,76; 2,63] p = 0,2713	0,08 [-0,07; 0,23] p = 0,3123
Fehlend	29/148 (19,6)	21/76 (27,6)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGA: Patient Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

## SF-36-MCS

Tabelle 10: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36-MCS um  $\geq 9,6$  Punkte (gegenüber Baseline) aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)**, inklusive Aufschlüsselung der ersetzen Werte

SF-36 – MCS zu Woche 52 – Verbesserung	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	21/148 (14,2)	11/76 (14,5)			
Anzahl imputierte Patienten	30/148 (20,3)	24/76 (31,6)	1,00 [0,43; 2,31] p = 0,9959	1,00 [0,38; 2,64] p = 0,9993	-0,00 [-0,12; 0,11] p = 0,9963
Fehlend	30/148 (20,3)	24/76 (31,6)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MCS: Mental Health Component Summary Score; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36</p>					

## SF-36-PCS

Tabelle 11: Ergebnisse für die Verbesserung des SF-36-PCS um  $\geq 9,45$  Punkte (gegenüber Baseline) aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy (Sensitivitätsanalyse MI)**, inklusive Aufschlüsselung der ersetzten Werte

SF-36 – PCS zu Woche 52 – Verbesserung	Upadacitinib + GC <sup>a</sup>	Placebo + GC <sup>b</sup>	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Population A</b>					
Anzahl Patienten mit Response	22/148 (14,9)	9/76 (11,8)			
Anzahl imputierte Patienten	30/148 (20,3)	24/76 (31,6)	1,18 [0,53; 2,67] p = 0,6829	1,21 [0,48; 3,06] p = 0,6825	0,02 [-0,08; 0,13] p = 0,6589
Fehlend	30/148 (20,3)	24/76 (31,6)			
COVID	0/148 (0)	0/76 (0)			
<p>Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC &amp; Placebo + GC)</p> <p>Imputationsmethode: MI.</p> <p>Interkurrente Ereignisse: keine Ersetzung (Treatment Policy).</p> <p>Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.</p> <p>b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Health Component Summary Score; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36</p>					

## 5.2 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)

Datum	28. August 2025
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Riesenzellarteriitis (RZA) gibt es derzeit mit Tocilizumab nur eine zugelassene Glukocortikoid (GC)-sparende Therapie (Disease Modifying Drug Therapie – DMARD). Für andere rheumatische Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Arthritis psoriatica und Axiale Spondyloarthritis steht dagegen eine Vielzahl von DMARD-Therapien zur Verfügung.</p> <p>Neuere Leitlinien empfehlen bei den meisten rheumatischen Erkrankungen ein rasches Absetzen der GC innerhalb weniger Wochen. Die AWMF-Leitlinie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis von 2018 empfiehlt, dass GC nicht länger als 3-6 Monate eingenommen werden sollen (1), während die neueren, 2023 publizierten EULAR Empfehlungen explizit auf eine kürzere Zeit von maximal 3 Monaten GC-Therapie hinweisen (2). Aktualisierte EULAR-Empfehlungen zur Psoriasis-Arthritis empfehlen, auf eine systemische GC-Therapie sogar möglichst ganz zu verzichten (3). Aktualisierte EULAR Empfehlungen zum Systemischen Lupus erythematodes empfehlen, GC wenn möglich nur als Brückentherapie einzusetzen (4).</p> <p>Patienten mit RZA werden dagegen lange und mit hohen Dosen GC behandelt, obwohl sie altersbedingt darunter ein erhöhtes Risiko haben. Laut einer Metaanalyse nehmen 90% der RZA-Patienten noch nach einem Jahr, 75% nach 2 Jahren und 44% nach 5 Jahren GC ein (5). Das Ziel deutscher Leitlinien, die GC ab Remission innerhalb eines Jahres abzusetzen (6,7), wird damit im Alltag deutlich verfehlt.</p>	<p>Zur die Behandlung der Riesenzellarteriitis sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel systemische Glukokortikoide, u.a. die Wirkstoffe Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon explizit zugelassen. Zudem ist das Biologikum Tocilizumab (Interleukin-6-Inhibitor) im Indikationsgebiet Riesenzellarteriitis zugelassen.</p> <p>Zur Behandlung der Riesenzellarteriitis werden in Leitlinien , , , systemische Glukokortikoide als Standardtherapie empfohlen. Bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis, insbesondere mit refraktärer oder rezidivierender Erkrankung oder auch Personen, die unter Glukokortikoid-assoziierten Folgeschäden leiden oder ein erhöhtes Risiko dafür haben, sollte jedoch nach individueller Abwägung zusätzlich eine Glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt werden. Als alternative Therapieoption wird der Wirkstoff Methotrexat in Leitlinien genannt. Dieser ist jedoch im Gegensatz zu Glukokortikoiden und Tocilizumab nicht für die Behandlung der Riesenzellarteriitis zugelassen.</p> <p>Beim erstmaligen Auftreten einer Riesenzellarteriitis wird mit einer hohen Initialdosis systemischer Glukokortikoide begonnen, die nach Erreichen einer Remission schrittweise reduziert wird. Unter einer Therapie mit Tocilizumab wird eine schnellere Reduktion der Glukokortikoid-Dosis verglichen mit der Glukokortikoid-Monotherapie empfohlen.</p>
<p>Die Zulassung von Tocilizumab bedeutete bereits einen deutlichen Vorteil für die Patientenversorgung. Tocilizumab hat Nachteile in der Behandlung der RZA:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Tocilizumab können CRP, BSG und andere Akute-Phase Proteine nicht zum Einschätzen der Krankheitsaktivität verwendet werden, da diese unabhängig von der Krankheitsaktivität der RZA normal sind. Die ärztliche Entscheidung, ob ein Rezidiv vorliegt, kann somit fast ausschließlich auf der Basis der Anamnese erfolgen. Die Entscheidungsfindung ist hier wesentlich schwieriger als bei anderen rheumatischen Erkrankungen, bei denen zum Beispiel geschwollene Gelenke bei Schüben vorhanden sind. Dieses Problem führt zu Unsicherheiten und damit zu Über- und Unterbehandlung unter Tocilizumab. Bei Patienten, die die Symptome nicht eindeutig schildern können - das sind nicht nur Patienten mit Demenz - ist das Therapiemonitoring unter Tocilizumab erheblich eingeschränkt. Bei JAK-Inhibitoren korrelieren dagegen CRP und BSG weiter mit der Krankheitsaktivität. Dies konnte für die Rheumatoide Arthritis für Upadacitinib gezeigt werden, indem CRP- und BSG unabhängige Aktivitätsscores wie SDAI und Scores mit Berücksichtigung von Akute-Phase-Proteinen wie DAS-CRP im Krankheitsverlauf parallel verliefen (8).</li> <li>• Unter Tocilizumab treten vermehrt Darmperforationen bei Divertikulitis auf.</li> <li>• Tocilizumab ist nur als subcutane und nicht als orale Therapie verfügbar.</li> <li>• Obwohl Tocilizumab als Biosimilar verfügbar ist, sind die Jahrestherapiekosten mit ca. 22.000 Euro deutlich höher als mit JAK-Inhibitoren.</li> </ul>	
<p>Mit einer Zulassung weiterer DMARD für die RZA ist zunächst nicht zu rechnen. Eine Phase 3 Studie mit dem Interleukin-17 Inhibitor</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Secukinumab verfehlte den primären Endpunkt (9), obwohl Phase 2 – Studiendaten eine überzeugende Wirkung vermuten ließen (10). Das Studiendesign beider Phase 3 Studien (zu Secukinumab und zu Upadacitinib) war ähnlich. Eine weitere als Phase 3 angelegte negative Studie mit dem zugelassenen Interleukin-1-Inhibitor Anakinra wurde ebenfalls kürzlich publiziert (11). Andere Studien, z.B. zu TNF-Alpha Inhibitoren hatten bereits früher zu enttäuschenden Ergebnissen geführt (12,13). Studien zu anderen Interleukin-6 Inhibitoren (Sarilumab und Sirukumab) wurden vorzeitig abgebrochen. Die Ergebnisse der verbliebenen Patienten lassen keine Schlüsse auf die Wirksamkeit der Substanzen zu (14,15).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.9-10	<p><b>Anmerkung:</b> Alle Remissionsendpunkte würden Komponenten beinhalten, die nach Sicht der Autoren der IQWiG-Stellungnahme nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Ausschleischschemas</li> <li>• BSG- und CRP-Erhöhung gehen nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einher</li> </ul> <p><b>Kommentar:</b></p> <p>Im Gegensatz zu anderen rheumatischen Erkrankungen sind die Endpunkte der RZA, anhaltende Remission bzw. Verminderung von Rezidiven, nicht einfach klinisch zu definieren. Erst jetzt arbeitet eine internationale Expertengruppe an entsprechenden Definitionen. Die erste Publikation dieser Arbeitsgruppe zu Definitionen von Symptomen der RZA ist kürzlich erfolgt (16), weitere sind zu erwarten. Selbstverständlich mussten die bisherigen Studien ohne diese noch nicht abgeschlossenen Arbeiten auskommen. Entsprechend haben alle genannten Phase 2 und 3 Studien ähnliche Definitionen für Rezidive bzw. anhaltende</p>	<p>Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel. Dies setzt das Abklingen und nicht Wiederauftreten der Symptome voraus. Darüber hinaus sollen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen möglichst vermieden werden.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zum kombinierten Endpunkt Remission vor, welche sich zum einen durch die eingehenden Einzelkomponenten und zum anderen durch den betrachteten Auswertungszeitpunkt unterscheiden.</p> <p>In allen vorgelegten Operationalisierungen durften für eine Wertung als Responder keine Anzeichen und Symptome der RZA mehr vorliegen und das im Studienprotokoll festgelegte GC-Ausschleischschema musste im Studienverlauf eingehalten worden sein.</p> <p>Es wird jedoch als kritisch erachtet, dass der Endpunkt Remission nicht erreicht werden konnte, wenn eine Anpassung der GC-Therapie im Sinne einer Notfalltherapie erfolgte. Diese Operationalisierung benachteiligt potentiell insbesondere den Vergleichsarm, in dem wegen einer fehlenden einheitlichen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission. Rezidive sind klinisch äußert relevant. Die Rezidiv-Definition in der SELECT-GCA Studie enthält zwar die Möglichkeit eine erhöhte BSG einzubeziehen ebenso wie eine Erhöhung der GC-Dosis, Voraussetzung sind aber klinische Symptome („Erhöhung der BSG aufgrund der RZA“) (17). Die Berücksichtigung von BSG und GC-Dosiserhöhung diene lediglich dazu, echte Rezidive besser von unspezifischen Symptomen zu unterscheiden. Rezidiv-Symptome waren somit Voraussetzung für die Definition eines Rezidivs. Ein Rezidiv ist aber ein hoch relevanter Endpunkt.</p> <p>Aus Patientensicht stehen GC-Nebenwirkungen und Angst vor Rezidiven an erster Stelle im Verlauf einer RZA (18). Genau in den Punkten GC-Einsparung und Reduktion von Rezidiven konnte die SELECT-GCA Studie eine Überlegenheit von Upadacitinib nachweisen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die in der Studie verwendete Definitionen von Remission und Rezidiven sind relevant, weil sie wesentlich klinisch definiert sind und bisher keine besseren Definitionen dafür zur Verfügung stehen. Die Einsparung der GC-Dosis ist darüber hinaus ein für die Patienten und Patientinnen entscheidender Aspekt, da über Jahrzehnte in einer Vielzahl von Studien gezeigt wurde, dass die kumulative GC-Dosis eng mit Morbidität, z.B. aufgrund von Infektionen oder osteoporotischen Frakturen, sowie Mortalität assoziiert ist. Auch wenn aufgrund der</p>	<p>zusätzlichen Therapie (wie Upadacitinib) die Patienten und Patientinnen besonders auf eine optimal gewählte und flexible GC-Therapie angewiesen waren. Grundsätzlich führt die Wertung als Non-Responder aufgrund einer Anpassung der Glukokortikoide im Sinne einer Notfallmedikation dazu, dass Personen, die eine Remission nach dem Abweichen vom festen Ausschleischschema erzielt haben, nicht mehr als Responder zu einem späteren Zeitpunkt in die Analyse eingehen konnten. Dadurch ist die Anzahl der Responder vor allem im Vergleichsarm unterschätzt und es ist nicht ableitbar, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich bei Einsatz eines patientenindividuell anpassbaren Ausschleischschemas eine Remission erreicht haben. Die im Dossier vorgelegten Operationalisierungen sind daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer noch weitere Auswertungen zum Endpunkt Remission nach, bei denen die Reduktion des Glukokortikoid-Bedarfs als Steroidfreiheit (0 mg/Tag GC) zu Woche 52 oder als Erreichen oder Unterschreiten einer täglichen GC-Dosis von 5 mg von Woche 36 bis 52 operationalisiert wurde.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung mit dem GC-Schwellenwert <math>\leq 5</math> mg/Tag herangezogen. Das Erreichen oder Unterschreiten dieses Schwellenwerts stellt laut Leitlinien ein</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Größe der Studie ein Unterschied in der Rate der Komplikationen der GC-Therapie nicht gezeigt werden konnte, so ist aus unserer Sicht der Nutzen der GC-Reduktion wissenschaftlich so eindeutig belegt, dass schon dadurch ein Zusatznutzen bestehen muss.</p>	<p>Zielwert nach einem Jahr dar. Dadurch soll das Risiko Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen minimiert werden. Bei der gewählten Operationalisierung wird ein Zeitraum von 16 Wochen betrachtet, in dem sowohl eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der Riesenzellerteriitis vorausgesetzt wird als auch das Kriterium des GC-Schwellenwertes durchgängig erfüllt sein musste. Dieser Endpunkt wird als „anhaltende Remission“ definiert. Hingegen wurde das Erreichen einer Steroidfreiheit ausschließlich zu einem einzelnen Zeitpunkt erhoben, so dass die Operationalisierung „steroidfreie Remission“ ergänzend dargestellt wird.</p> <p>Für den berücksichtigten Remissions-Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.</p> <p>Weitere vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierungen zum Endpunkt Remission umfassen zusätzlich die Einzelkomponente „Normalisierung der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP)“. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Fachgesellschaft bzw. des klinischen Experten hervorgehoben, dass das Einbeziehen der Entzündungswerte in der ärztlichen Versorgung eine wichtige Rolle für das Einordnen von auftretenden Anzeichen und Symptomen in Bezug zur Riesenzellerteriitis spiele und somit auch für die Therapiesteuerung bedeutsam sei. Bei der Betrachtung</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Ergebnisse zur Operationalisierung „anhaltende Remission“, die zusätzlich das Kriterium der Normalisierung von CRP und ESR enthält („komplette anhaltende Remission“), zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib gegenüber dem Kontrollarm (RR = 2,32; 95% Konfidenzintervall [1,43; 3,75]). Bei den Entzündungsparametern CRP und ESR handelt es sich jedoch um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind. Zudem liegen Hinweise darauf vor, dass Akut-Phase-Proteine wie CRP unabhängig von der klinischen Verbesserung reagieren, wenn JAK-Inhibitoren eingesetzt werden. Das Einbeziehen der Laborparameter in die Remissionsdefinition kann somit potenziell zu einem unfairen Vergleich führen, der zum Vorteil des Interventionsarms ausfällt. Insgesamt werden die Operationalisierungen daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
I.10	<p><b>Anmerkung:</b> Für Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (Patient Global Impression of Change, PGIC) sowie SF-36 lägen aufgrund inadäquater Ersetzungsstrategien keine geeigneten Daten vor.</p> <p><b>Kommentar:</b> Zu Beginn und während der SELECT-GCA Studie existierten noch keine evaluierten RZA-spezifischen Patient Related Outcome (PRO) Messmethoden. Dennoch konnte die Studie zeigen, dass SF-36 (eines der präspezifizierten sekundären Hypothesen)</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität werden sowohl der Endpunkt Remission als auch die patientenberichteten Endpunkte Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz für die Nutzenbewertung herangezogen. Für diese Endpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mehrere Auswertungs- und Ersetzungsstrategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und fehlenden Werten vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und PGIC signifikant besser unter Upadacitinib als Placebo war (17,19).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Für relevante Patient Related Outcomes (PGIC und SF-36) liegt ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe vor, sodass ein Zusatznutzen vorhanden ist.</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die patientenberichteten Endpunkte die Treatment Policy-Strategie berücksichtigt, bei der das interkurrente Ereignis „Einsatz einer Notfalltherapie“ nicht berücksichtigt wird und somit alle patientenberichteten Werte zu Woche 52 in die Auswertung eingehen. Bezüglich der Ersetzung fehlender Werte wird vorliegend die multiple Imputation (MI) berücksichtigt. Diese ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Hintergrund ist der hohe Anteil fehlender Werte ohne Information zu den Gründen.</p> <p>Da bei den patientenberichteten Endpunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung bei der betrachteten Studienpopulation möglich ist, werden jeweils Responderanalysen für beide Auswertungen herangezogen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weder Vor- noch Nachteile für Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC vor.</p> <p>Bei den erhobenen patientenberichteten Endpunkten Fatigue, Gesundheitszustand und Schmerz wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10-11	<p><b>Anmerkung:</b> Der pU würde in seinem Dossier für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei damit nicht belegt.</p> <p><b>Kommentar:</b> Bei aller Berechtigung methodischer Kritik an der Studie ist der GC-sparende Effekt der Therapie doch so wichtig und patientenrelevant, dass dies die Kritikpunkte überwiegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zubilligung eines Zusatznutzens für Upadacitinib bei RZA.</p>	<p>Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

### **Zusammenfassende Stellungnahme der DGRh:**

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist für betroffenen Patienten im höheren Lebensalter mit hohem Leidensdruck und hoher Krankheitslast verbunden. Laut einer Metaanalyse nehmen 90% der RZA-Patienten noch nach einem Jahr, 83% nach 2 Jahren und 75% nach 5 Jahren Glukocorticoide (GC) ein, ganz im Gegensatz zu anderen rheumatologischen Erkrankungen, bei den GC nur kurzfristig oder überhaupt nicht mehr eingesetzt werden müssen. Der Einsatz von GC ist durch ein breites Spektrum an z.T. auf längere Sicht lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen limitiert - dies gilt in besonderem Maße in der von der RZA betroffenen Altersgruppe. Mit der Dauer der notwendigen GC-Therapie nehmen diese Risiken zu, d.h. die vielfach über Jahre therapiebedürftigen Patienten sind einem kontinuierlich steigenden Gesamtrisiko ausgesetzt.

Als einzige GC-sparende Therapie steht bisher der Interleukin-6 Inhibitor Tocilizumab zur Verfügung. Unter Tocilizumab ist die Beurteilung der Krankheitsaktivität erheblich eingeschränkt, da im Gegensatz zu Upadacitinib CRP, BSG und andere Laborparameter nicht zur Verfügung stehen. Tocilizumab ist bei Patienten mit Zustand nach Divertikulitis kontraindiziert. Es ist nur als subcutane und nicht als orale Therapie verfügbar, und die Therapiekosten sind deutlich höher im Vergleich zu JAK-Inhibitoren. Es ist mittelfristig nicht mit der Zulassung anderer GC-sparender Therapien für die RZA zu rechnen.

Die SELECT-GCA Studie zeigte für Upadacitinib mit einem schnelleren GC-Reduktionsschema im Vergleich einer GC-Therapie mit langsamerer Dosisreduktion eine signifikante Reduktion von Rezidiven und eine Zunahme anhaltender Remission sowie eine Reduktion der GC-Kumulativedosis. Außerdem waren SF-36 (eines der präspezifizierten sekundären Hypothesen) und Patient Global Impression of Change (PGIC) signifikant besser unter Upadacitinib als Placebo. Alle diese Endpunkte sind für die Patienten hoch relevant.

Somit hat sich nach Meinung der DGRh die Therapie mit Upadactinib als wirksam erwiesen und hat einen relevanten Zusatznutzen für RZA-Patienten. Wir halten es für dringend wünschenswert diese therapeutische Alternative mit der Option der GC-Einsparung im Sinne einer adäquaten Versorgung von RZA-Patienten weiterhin anwenden zu können.

**Prof. Dr. med. Wolfgang Schmidt und Prof. Dr. med. Christoph Fiehn**

für die Kommission Pharmakotherapie und den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und klinische Immunologie

## Literaturverzeichnis

1. Fiehn C, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-004l\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01-abgelaufen.pdf) .
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18.
3. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 May 15;83(6):706-719.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29.
5. Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, Blockmans D, Vanderschueren S. Duration of Treatment With Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2023;29:291-7
6. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, et al. S2k Leitlinien: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Z Rheumatol.* 2020 Nov;79(Suppl 3):67-95.
7. Schmidt WA. Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis). In: Jung N, Mayet WJ, Mertens PR, et al. (Hg). *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin, unter der Schirmherrschaft folgender Gesellschaften: Berufsverband Deutscher Internisten (BDI), Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Elsevier, Urban und Fischer, 2019*
8. Östör A, Feist E, Sidiropoulos P, et al. Achievement of treatment targets and maintenance of response with upadacitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in real-world practice: 1-year outcomes from the UPHOLD observational study. *Arthritis Res Ther.* 2025 Apr 10;27(1):84.
9. Novartis Pressemitteilung vom 03.07.2025: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-phase-iii-gcaptain-study-cosentyx-giant-cell-arteritis-gca> (aufgerufen am 21. 8. 2025)
10. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Jun;5(6):e341-e350.
11. de Boysson H, Ly KH, Geffray L, et al. Four months of treatment with anakinra combined with glucocorticoids for giant cell arteritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2025 Jun 7;27(1):122.

12. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):621-30.
13. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2074-81.
14. Schmidt WA, Dasgupta B, Luqmani R, et al. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rheumatol Ther.* 2020 Dec;7(4):793-810.
15. Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2023 Oct 16;25(1):199.
16. Soowamber ML, Bond M, Touma Z, et al. A glossary of signs and symptoms of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jul 28:S0003-4967(25)04181-0.
17. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2025 May 29;392(20):2013-2024.
18. Hoon E, Ruediger C, Gill TK, Black RJ, Hill CL. A qualitative study of patient perspectives related to glucocorticoid therapy in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Open Access Rheumatol.* 2019 Aug 29;11:189-198.
19. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Upadacitinib (RINVOQ®), AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Modul 4 A, [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8743/2025\\_05\\_05\\_Modul4A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8743/2025_05_05_Modul4A_Upadacitinib.pdf) (aufgerufen am 22.08.2025)

### 5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq) von AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib ist unter anderem zugelassen für Erwachsene mit Riesenzellerarteriitis. Der G-BA unterteilt in Erwachsene, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden (1) infrage kommt, und (2) nicht infrage kommt. Für (1) legt der G-BA eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. In der Patientengruppe (2) stellt eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. In beiden Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da in der vorliegenden Studie keine geeignete Operationalisierung zur Erfassung des Endpunkts Remission prädefiniert sei. Der Hersteller hat im Dossier für (1) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Upadacitinib**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. September 2025  
von 10.00 Uhr bis 10.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Wiesemann

Frau Dr. Gothe

Frau Sellenthin

Frau Görgülü

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit Upadacitinib als Kurzform zur Behandlung der Riesenzellarteriitis. Basis der heutigen Anhörung sind die Nutzenbewertung des IQWiG vom 12. August 2025 und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Wiesemann, Frau Dr. Gothe, Frau Sellenthin und Frau Görgülü, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie Herr Professor Dr. Schmidt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Sellenthin, Sie haben das Wort.

**Frau Sellenthin (AbbVie):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, wieder zur Upadacitinib Stellung nehmen zu können, heute in der Indikation Riesenzellarteriitis, kurz RZA. Bevor wir mit unserer Einführung beginnen, möchten wir, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, eine kurze Vorstellungsrunde machen. Mein Name ist Wendy Sellenthin. Ich leite bei AbbVie das Nutzendossier-Team für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. Damit übergebe ich an meine Kollegin.

**Frau Dr. Gothe (AbbVie):** Guten Morgen. Mein Name ist Henrike Gothe. Ich bin Statistikerin bei AbbVie im AMNOG-Bereich und heute für statistische und methodische Fragen da. Damit übergebe ich an Frau Görgülü.

**Frau Görgülü (AbbVie):** Guten Morgen. Mein Name ist Seval Görgülü. Ich bin HTA-Managerin bei AbbVie und für das Nutzendossier von Upadacitinib in der Indikation Riesenzellarteriitis zuständig. Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Wiesemann.

**Frau Dr. Wiesemann (AbbVie):** Guten Morgen. Mein Name ist Katharina Wiesemann. Ich bin bei AbbVie Medical Managerin im Bereich der Rheumatologie und heute für Sie da, um Fragen zur medizinisch-wissenschaftlichen Rationale zu beantworten, und damit zurück zu meiner Kollegin.

**Frau Sellenthin (AbbVie):** Vielen Dank. Nun zurück zu Upadacitinib. – Upadacitinib hat sich bereits seit Jahren in der Versorgung etabliert und den Therapiestandard in den rheumatologischen Erkrankungen neu definiert. Wir freuen uns, dass Upadacitinib nun auch in dieser schwerwiegenden Erkrankung mit sehr wenigen Therapieoptionen eingesetzt werden kann. Ich möchte heute auf folgende Themen eingehen: erstens die schwerwiegende Erkrankung und warum mit Upadacitinib der hohe Bedarf dieser Patienten gedeckt wird und zweitens auf spezielle Aspekte der Nutzenbewertung, die nach unserem Ermessen essenziell sind und zeigen, dass insgesamt eine Vielzahl an Vorteilen von Upadacitinib gegenüber der zVT Glucocorticoide vorliegen.

Zunächst zur Erkrankung und den Bedarf der Patienten: Die RZA ist eine akute und chronische systemische Gefäßentzündung, die vor allem ältere Menschen betrifft. Sie greift große und mittelgroße Arterien an, insbesondere im Kopfbereich, und stellt einen echten medizinischen

Notfall dar. Schwere, plötzlich einsetzende Kopfschmerzen, Kieferbeschwerden und die permanente Bedrohung der Einschränkung der Sehfähigkeit bis hin zur Erblindung bestimmen das Bild. Auch langfristig drohen schwerwiegende Folgekomplikationen. Dazu zählen permanenter Visusverlust, Schlaganfälle sowie schwere kardiovaskuläre Komplikationen wie Aortenaneurysmen und Herzinfarkte. Weitere schwerwiegende Folgeerkrankungen ergeben sich aus der Notwendigkeit, viele Steroide geben zu müssen. Für Betroffene bedeutet die Diagnose damit eine dauerhafte Angst vor Rückfällen und Folgeerkrankungen.

Der akute Versorgungsstandard basiert auf Glucocorticoiden, kurz GC oder bekannt als Steroide. Diese bringen zwar schnelle Entlastung, sind aber mit gravierenden, oft lebenslangen Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder Infektionen verbunden, insbesondere für die älteren Patienten der RZA ein Problem. Weiterhin führen Steroide und der Versuch, die Steroide auszuschleichen, oftmals zu Rezidiven, weshalb viele Patienten unter Steroiden keine anhaltende Remission erreichen können. Die Leitlinien fordern als zentrales Therapieziel die Remission und dabei eine möglichst schnelle Reduktion der Steroide bis auf ein Minimum, um die bekannten Langzeitschäden der Steroide zu vermeiden. Zentral für die Remissionsbeurteilung und die Überwachung der Krankheitsaktivität sind Entzündungsparameter wie das CRP. Daher brauchen die Patienten eine wirksame Therapie, die die Leitlinienziele wie Remission und Steroidreduktion erreicht und dabei die Krankheitsaktivität auch unter CRP zuverlässig überwacht.

Genau dieser Bedarf wird mit der Steroid-einsparenden Therapie Upadacitinib gedeckt. Wir sehen anhand der Daten zur Population a) aus der SELECT-GCA-Studie konsistente und statistisch signifikante Vorteile gegenüber Steroiden in allen für die Patienten relevanten Therapiezielen. Mit Upadacitinib erreichen doppelt so viele Patienten eine Remission, erleiden seltener und später Rezidive, haben weniger Schmerzen und können Steroide schneller und nachhaltiger reduzieren. Damit steht den Patienten mit Upadacitinib eine neue Therapie zur Verfügung, die einen erheblichen Mehrwert hat.

Damit komme ich zu den speziellen Aspekten aus der Nutzenbewertung, die wir heute adressieren wollen und die essenziell für die Zusatznutzenableitung sind. Erstens zu den Remissionsendpunkten: Die Remission ist das zentrale Therapieziel bei der RZA. Dabei spielen die Entzündungsparameter wie das CRP eine wichtige Rolle im Rahmen der Überwachung der Erkrankung und der Früherkennung der Rezidive. Das CRP kann unter Upadacitinib weiterhin als valider Marker zur Überwachung genutzt werden, was gerade für die Versorgung der RZA essenziell ist. Ganz gleich, ob wir die Remission mit oder ohne Berücksichtigung von Entzündungsparametern wie das CRP betrachten, unter Upadacitinib erreichen konsistent mehr Patienten eine stabile Krankheitskontrolle als unter Steroiden. Das zeigt sich auch an den nachgereichten Daten im Rahmen der Stellungnahme, die die Anmerkungen des IQWiG adressieren. Konkret bedeutet das, mit Upadacitinib gelingt die Kontrolle der RZA doppelt so häufig komplett ohne Steroide oder mit minimaler Dosis, und die Krankheitsaktivität bleibt zuverlässig im Griff. Das ist nicht nur ein statistischer Vorteil, sondern ein echter Fortschritt im Alltag der Patienten.

Diese eindeutigen und konsistenten Effekte über zahlreiche Operationalisierungen und Sensitivitätsanalysen hinweg zeigen unmissverständlich den erheblichen Vorteil von Upadacitinib gegenüber der zVT Steroide. Daher ist es aus unserer Sicht nur gerechtfertigt, insgesamt einen Zusatznutzen auch anhand der Remission abzuleiten.

Zweitens zu den Endpunkten der Steroid-Reduktion: Auch bei den wichtigen patientenrelevanten Endpunkten zur Steroid-Reduktion sehen wir deutliche Vorteile. Patienten können Steroide schneller absetzen und bleiben länger unter einer minimalen Dosis. In der Stellungnahme haben wir zusätzlich zeigen können, dass ein Großteil der Patienten und damit deutlich mehr als im Kontrollarm sogar das ultimative Ziel der Steroid-Freiheit erreicht. Durch weniger Steroide sinkt das Risiko schwerer Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen deutlich. Insgesamt sehen wir anhand verschiedener Endpunkte, dass

durch die Steroid-Reduktion ein erheblicher Vorteil von Upadacitinib gegenüber Steroiden besteht. Diese Endpunkte sollten daher auch für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Drittens zu den Schmerzen aufgrund der RZA: Analysen zum Endpunkt PGIC zeigen, dass Patienten unter Upadacitinib deutlich häufiger eine Verbesserung ihrer Schmerzen im Zusammenhang mit der RZA erreichen. Die nachgereichten Analysen im Rahmen der Stellungnahme bestätigen zum einen weiterhin die Vorteile von Upadacitinib bei der Verbesserung, und zum anderen sehen wir, dass Verschlechterungen kaum vorkommen. Damit kann aufgrund der Vorteile bei der Verbesserung der Schmerzen ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ich möchte einmal zusammenfassen: Wir haben hier eine Erkrankung, bei der die Patienten durch die schwerwiegende Symptomatik beeinträchtigt sind und schwerwiegende Folgekomplikationen entstehen können. Die Steroide spielen bei dieser Erkrankung eine wesentliche Rolle und führen zu langfristigen Schäden und Nebenwirkungen. Mit Upadacitinib haben wir mit der direkt vergleichenden Studie gegenüber Steroiden alleine in der Population a) in allen relevanten Therapiezielen wie das Erreichen der Remission, der Vermeidung von Rezidiven, der Steroid-Reduktion und -Freiheit und der Verbesserung der Schmerzen deutliche Vorteile gezeigt. Upadacitinib erfüllt damit alle wesentlichen patientenrelevanten Therapieziele und bietet auf der Basis konstanter und überzeugender Studiendaten einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der bisherigen Standardtherapie für Population a). Deshalb bitten wir Sie, die vorgelegten Daten und die besondere Bedeutung der Remission, der Rezidive, der Steroid-Reduktion und der Schmerzen für diese schwer betroffene Patientengruppe angemessen zu würdigen. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Sellenthin, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Herrn Professor Schmidt als Kliniker. Herr Schmidt, Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass in der Therapie der Riesenzellarteriitis, und das hat Frau Sellenthin eben durchaus eindrucksvoll bestätigt, Glucocorticoide und Tocilizumab eingesetzt werden. Uns würde zunächst mit Blick auf die anderen Behandlungsoptionen interessieren, bei welchen Patientinnen und Patienten nur Glucocorticoide eingesetzt werden und unter welchen Umständen eine zusätzliche Therapie mit Tocilizumab angezeigt ist, damit wir den Versorgungsstandard jenseits des heute zu bewertenden Wirkstoffes haben. Herr Schmidt, vielleicht können Sie uns dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Schönen guten Tag! Ich bin Rheumatologie und war sowohl bei den 2018er EULAR-Leitlinien, also von unserer Europäischen Leitlinienkommission, als auch den deutschen dabei. Wir haben gesagt, Tocilizumab bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Glucocorticoid-Nebenwirkungen, das ist natürlich sehr weit gefasst. Im Prinzip kann man damit fast alle Patienten hineinnehmen, da wir es nicht näher definiert haben. In den USA wird es wesentlich breiter angelegt. Dort wird empfohlen, es allen zu geben. Wir haben das damals auch aus Kostengründen so gemacht. Die neuen Leitlinien kommen erst, die stehen auch noch nicht fest. In der Praxis ist es so, dass das ungefähr 50 Prozent, in manchen Institutionen auch 80, 90 Prozent der Patienten verordnet bekommen. Ich würde davon ausgehen, wir haben keine ganz festen Zahlen, immer nur so von Abstimmungen, dass es ungefähr die Hälfte ist, also Patienten, die schon eine Osteoporose, die sowieso einen Diabetes oder vielleicht durch die Cortisontherapie erhöhte Zuckerwerte bekommen haben. So ist aktuell die Situation.

Wir haben das Problem, dass wir inzwischen eigentlich bei fast allen rheumatischen Erkrankungen fast ohne Glucocorticoide auskommen – so sind auch unsere Leitlinien, Psoriasis Arthritis-Leitlinien –, möglichst gar nicht oder möglichst innerhalb von sehr wenigen Wochen herunterkommen können. Das Problem bei der Riesenzellarteriitis ist, dass wir außer dem Tocilizumab bisher kaum noch irgendetwas haben, um Cortison zu reduzieren. Das heißt,

wir haben hier wirklich ein größeres Problem. Wir hatten TNF-Alpha-Blocker, und jetzt ist praktisch die eine Phase-III-Studie beim Secukinumab ein Interleukin-17-Hemmer negativ verlaufen bzw. der primäre Endpunkt ist nicht erreicht worden, sodass es außer dem Tocilizumab auch in näherer Zukunft keine Basistherapie geben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Dann schaue ich in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich möchte gerne noch einmal den Punkt ansprechen, dass wir uns für die Nutzenbewertung einen Remissionsendpunkt vorstellen, in dem Laborparameter wie die ESR und die CRP nicht eingehen, und zwar aus zwei Gründen: Zum einen gehen Erhöhungen in diesem Laborparameter nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patienten einher, und dies ist zentral für alle Endpunkte, die wir in der Nutzenbewertung betrachten. Zum anderen steht die Überlegung im Raum, dass Upadacitinib unabhängig von einer Wirkung auf die Krankheitsaktivität auch per se den CRP- und den ESR-Wert beeinflusst und eine Remission damit im Interventionsarm leichter erreicht werden könnte als im Vergleichsarm, wenn denn diese Laborparameter Teil der Endpunktdefinition sind. Aus unserer Sicht ist das beispielsweise in der Hauptpublikation zur Studie im „New England Journal of Medicine“ adäquat diskutiert worden. Auch dort wird hervorgehoben, dass der Vorteil dieser anhaltenden Remission, also der Definition ohne die Laborparameter, als primärer Endpunkt ist, dass dieser nicht von der CRP- und ESR-Normalisation abhängt und deshalb einen Vorteil gegenüber dem sekundären Endpunkt aufweist, der, und so wird es eins zu eins in dieser Publikation und an vielen anderen Stellen in der Literatur diskutiert, beeinflusst sein könnte bei der Fähigkeit von Upadacitinib, CRP und ESR zu senken. Das heißt ganz klar für die Nutzenbewertung aus unserer Sicht ein Remissionsendpunkt ohne Laborparameter wie ESR und CRP. Das ist ein Statement vorab.

Ich habe nun noch Fragen, und zwar zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben uns Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 52 und auch zur anhaltenden Remission mit einer Glucocorticoid-Dosis unter 5 Milligramm pro Tag nachgeliefert. Wir nehmen wohlwollend wahr, dass Sie versucht haben, unsere Kritik zu adressieren und mit diesen Analysen unsere grundsätzliche Forderung adressieren, dass die Steroiddosis nicht isoliert betrachtet, sondern in geeigneter Weise im Rahmen einer Remissionsdefinition berücksichtigt werden sollte. Wie Sie erwähnt haben, erreicht ein relevanter Prozentsatz diese steroidfreie Remission. Dazu habe ich jetzt als erstes die Frage, ob Sie, was den Interventionsarm angeht, Informationen dazu haben, ob diese steroidfreie Remission bei den Patienten tatsächlich über einen längeren Zeitraum bestand und nicht nur an diesem einzelnen Zeitpunkt zu Woche 52. Das ist die Frage an den Hersteller. Danach hätte ich noch eine Frage an den Kliniker Professor Schmidt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. Herr Schmidt hatte sich schon zu dem Statement vorab gemeldet, aber das machen wir nachher in einem, Herr Professor Schmidt. Zunächst der pU. Wer möchte antworten? – Frau Dr. Wiesemann.

**Frau Dr. Wiesemann (AbbVie):** Wir haben inzwischen Daten aus der Periode 2, die sich anschaut, wie sich die Patienten verhalten, die in Periode 1, also bis zur Woche 52, eine anhaltende Remission erreicht hatten. Die schaut man sich in Periode 2 an, also über dann insgesamt zwei Jahre. Diese Daten werden auf dem nächsten internationalen Kongress veröffentlicht. Da konnte man sehen, dass mehr Patienten davon profitierten, Upadacitinib weiter zu erhalten, über zwei Jahre hinweg, im Gegensatz dazu, wenn sie Upadacitinib absetzen würden. Da konnte man sehen, dass die Remission aufrechterhalten werden konnte und die kumulative Dosis nicht drastisch erhöht werden musste, also die Rezidivrate sehr viel geringer war und entsprechend eine Steroidfreiheit über zwei Jahre lang bei einem Großteil der Patienten aufrechterhalten werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wiesemann. – Frau Preukschat?

**Frau Preukschat:** Meine Frage zielte in eine andere Richtung, und zwar war es so, dass im Interventionsarm das komplette Ausschleichen bis Woche 26 erfolgt sein sollte. Das heißt, es müssten eigentlich auch Daten analog zu der Auswertung zur 5-Milligramm-Schwelle vorliegen. Da interessiert mich jetzt nur der Interventionsarm, ob diese Patienten dauerhaft ab beispielsweise Woche 36 oder 26 steroidfrei waren bis inklusive Woche 52. Das war mehr die Zielrichtung meiner Frage. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Preukschat. – Frau Dr. Gothe, bitte.

**Frau Dr. Gothe (AbbVie):** Die genannte Analyse liegt uns derzeit nicht vor. Wir haben diese auch nicht durchgeführt, weil wir hier keine Vergleichbarkeit zwischen den Armen haben, da wir im Vergleichsarm erst die Steroidfreiheit zu Woche 52 erreichen. Daher haben wir uns das, weil wir am Ende eine Bewertung im Vergleich zu den Steroiden haben möchten, nicht explizit für den Interventionsarm angeschaut. Wir sehen aber zu Woche 52, dass wir unter Upadacitinib stärker die Remissionsfreiheit, die steroidfreie Remission erreichen können, was das, glaube ich, insgesamt trotzdem bestätigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Preukschat?

**Frau Preukschat:** Es ist nachvollziehbar, dass diese Analyse nur im Interventionsarm möglich wäre. Leider. Nichtsdestotrotz wäre es eine relevante Zusatzinformation für uns gewesen. Aber ich nehme das so hin und würde jetzt meine Frage an Professor Schmidt anschließen. Wir haben diese beiden Remissionsauswertungen vorliegen, die steroidfreie Remission zur Woche 52, die anhaltende Remission unter der Glucocorticoidschwelle kleiner 5 Milligramm pro Tag. Können Sie etwas zum Therapieziel bei der Dauer, die wir betrachten, 52 Wochen, sagen, ob Sie im Vordergrund diese Absenkung unter einen Schwellenwert sehen würden und ob dieser dann 5 Milligramm wäre oder ob auch schon, könnte man sagen, nach 52 Wochen die Steroidfreiheit das relevantere Therapieziel wäre. Das würde mich interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Es sind mehrere Sachen, ich habe es mir aufgeschrieben. Erinnern Sie mich, wenn ich eine Frage nicht beantworte. – Vielleicht ein Kommentar zu den Zweijahresdaten: Ich hatte sie auch noch nicht oder wir hatten sie auch von der DGRh nicht hineingeschrieben, weil sie damals noch nicht öffentlich waren. Diese Zweijahresdaten der SELECT-GCA-Studie als Abstract Nummer 0776 beim American Culture of Rheumatology Meeting 2025 sind im Netz frei verfügbar. Das lässt sich nachlesen. Man kann die Daten nehmen, aber wir konnten sie vorher bei den Kommentaren noch nicht einbringen.

Dann das Problem Endpunkt Remission: Das ist der Endpunkt, eigentlich die steroidfreie Remission. Ich sage einmal, für mich persönlich als Kliniker ist es wichtig, die Kortikoide abzusetzen. Hier haben wir ein ganz großes Problem. Wir schreiben auch gerne in den Übersichten und Büchern und Leitlinien, wir wollen möglichst in einem Jahr oder anderthalb Jahren – das ist die Tendenz – bei unseren Patienten steroidfrei sein, also sozusagen ohne eine cortisonsparende Therapie. Hier, das hat man auch hineingeschrieben, gibt es Daten von einer Metaanalyse, dass nach einem Jahr immer noch 90 Prozent Glucocorticoide nehmen, 75 Prozent nach zwei Jahren, nach fünf Jahren sogar noch fast 50 Prozent. Also hier haben wir ein Problem.

Das Rezidivfreisein ist wichtig für uns oder ist der übliche Endpunkt, den wir haben, weil wir im Vergleich zu anderen Erkrankungen bei der Riesenzellarteriitis ein ganz großes Problem haben. Bei einer rheumatoiden Arthritis haben wir geschwollene Gelenke, bei verschiedenen Erkrankungen andere Vaskulitiden, zum Beispiel die ANCA-Vaskulitiden, haben wir Laborwerte oder Lupus und dergleichen. Bei der Riesenzellarteriitis haben wir einzig und allein die Anamnese und das CRP. Das heißt, es ist problematisch, ein CRP-freies Rezidiv zu definieren, wobei hier oft Verblindungen sind, sodass es für den Studienarzt immer sehr schwierig gewesen ist. Aber wir haben nichts anderes, und das ist ein Problem, das wir mit

Tocilizumab in der Praxis haben. Die CRP- und Blutsenkungswerte sind heruntergefahren. Die sind nach unten genagelt, Blutsenkung 0, 1, 2, 3, CRP normalerweise nicht messbar. Es ist ganz schick, wir können damit die Compliance kontrollieren, aber wir haben keine Chance, irgendetwas mit der Krankheitsaktivität zu sehen. Es ist eine extreme Ausnahme, dass jemand mit dem CRP einmal ansteigt, und dann hat er meistens nicht das Tocilizumab gespritzt. Das erleben wir auch bei der rheumatoiden Arthritis und bei anderen, also Tocilizumab ist bei der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Bei den JAK-Inhibitoren erlebe ich durchaus andauernd, dass das CRP hochgeht, wenn die Patienten einen Schub bekommen. Ich habe versucht, bei der Vorbereitung vernünftige Daten dazu zu bekommen. Es ist in der Literatur wirklich wenig da. Man kann nur sagen, dass Scores, die CRP beinhalten – das ist bei der rheumatoiden Arthritis zum Beispiel das 28 CRP – genau parallel zu Scores laufen, die kein CRP beinhalten. Das wäre der SDAI bei der rheumatoiden Arthritis zum Beispiel, oder bei der ankylosierenden Spondylitis wäre das ASDAS, und dann gibt es BASDAI zum Beispiel, wenn man diese vergleicht, also verschiedene Scores pro CRP. Das wäre der einzige indirekte Hinweis. Ich kann nur aus der Praxis sagen, die Interleukin-6-Inhibitoren sind wirklich extrem auffällig, während das bei Rezidiven bei den anderen Präparaten das Gleiche ist, auch bei den Interleukin-17-Präparaten, wo auch diese Studie lief, aber auch bei den JAK-Inhibitoren, dass bei Schüben das CRP und die Blutsenkung wesentlich häufiger wieder hochgehen. Da ist ein klinischer Unterschied, aber ich gebe zu, die Daten sind erstaunlich mau, um hier etwas zu sagen. – Bin ich auf alle Fragen eingegangen? Sonst gerne noch einmal eine Frage, die nicht richtig beantwortet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank, das war schon sehr umfassend. Vielleicht ein Wort noch zu diesem Schwellenwert Absenkung unter 5 Milligramm. Das ist auch der Schwellenwert, den man hier in der Indikation anstrebt, nehme ich an.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Es steht wirklich in unseren Leitlinien in einem Jahr unter 5 Milligramm, aber das sind Leitlinien von 2018, 2020. Wir streben 0 Milligramm an. Ich erlebe sehr viele Patientinnen und Patienten, die diese Hautveränderungen bekommen. Wir sehen ziemlich viel Katarakt, auch unter niedrigen Dosen. Wir wissen inzwischen, dass die Osteoporose ohne weiteres mit 3, 4 Milligramm laufen kann. Es ist ein großes Problem, Patienten über Jahre mit 5 Milligramm zu behandeln. Die Tendenz bei uns ist, wirklich 0 Milligramm zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Preukschat?

**Frau Preukschat:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

**Herr Schmidt:** Ich hatte eigentlich eine andere Frage, würde mich aber gerne an Professor Schmidt wenden, der eben ausgeführt hat. Wir hatten parallel zu Ihren Ausführungen die Leitlinie offen. Darin steht die Glucocorticoidschwelle noch etwas offener. Dort sind durchaus höhere Werte als 5 Milligramm zu lesen. Wird das in der neuen Fassung der Leitlinie präziser gefasst werden? Können Sie dazu vielleicht etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Ja, offiziell habe ich einen Maulkorb, was EULAR betrifft. Die Deutschen kommen jetzt erst. Das erste Treffen ist demnächst. Die EULAR-Leitlinien werden wir wahrscheinlich erst im Juni offiziell bekanntgeben. Aber da ist der Trend wirklich zu klaren Leitlinien. Ich sage es jetzt einfach einmal. Wir haben es bei der Polymyalgia rheumatica-Leitlinie. Das ist die AWMF-Leitlinie, die gerade herausgekommen ist. Darin steht nach einem Jahr auf null bzw. bei Interleukin-6-Inhibitoren, da ist das Sarilumab zugelassen, innerhalb von 14 bis 16 oder maximal 16 Wochen, entsprechend der Studienlage. Hier sehen wir schon den Shift bei den neuen PMR-Leitlinien. Bei den neuen EULAR-Leitlinien wird wahrscheinlich nach 12 bis 18 Monaten das Ziel auf null sein. Jetzt habe ich schon Interna verraten, aber ich glaube, es ist wichtig, dass Sie sehen, wie die Tendenz ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Schmidt wieder.

**Herr Schmidt:** Danke schön für die Antwort, dass Sie gleich so konkret geworden sind. Vielleicht an Sie, Herr Schmidt, noch eine weitere Frage zur Definition des Endpunkts Remission. Sie haben in der Stellungnahme, glaube ich, schon darauf abgestellt, dass gerade von einer Arbeitsgruppe konkret an einer Definition der Remission gearbeitet wird. Vielleicht können Sie kompakt in wenigen Worten zusammenfassen, wie gerade der Arbeitsstand ist, wo man quasi eine knappe Definition ansetzen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Der Stand ist, es gibt eine Publikation von ... (akustisch unverständlich), das ist im ... (akustisch unverständlich) Rheumatic Diseases im Sommer erschienen, wo wir erst einmal ziemlich trivial Dinge wie Kopfschmerzen und dergleichen definiert haben. Ansonsten ist in der Diskussionsrunde noch nichts eindeutig verabschiedet, wie die Definition genau sein soll. Das kommt für die vielen Studien, die bisher gelaufen sind, alles viel zu spät. Aber wir haben das Problem, und das Problem ist ein ganz großes. Ich muss jetzt aufpassen, dass ich nicht zu viel von der Secukinumab-Studie sage, die den primären Endpunkt nicht erreicht hat, weil wir nur dieses Subjektive vom Patienten haben und nicht diese ganzen anderen Dinge. Wir sehen es zum Beispiel bei der Psoriasis-Arthritis, wo man sehr schön sehen kann, ob der Patient voller Psoriasis ist oder nicht, PASI genannt, dieser Score, 0 bis 100 alles, oder Gelenkscores, wo wir geschwollene Gelenke haben. Wir haben bei der Riesenzellarteriitis schrecklich wenig. Uns geht es ein wenig wie den Lupus-Leuten, wo es aufgrund dieser schwierigen Definition sehr viele Misserfolge gab, auch in Phase-III-Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Schmidt, Nachfrage?

**Herr Schmidt:** Nein, danke für die Ausführungen. Darf ich noch eine Frage stellen, Herr Hecken?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Schmidt:** Vielleicht noch einmal an Sie als Kliniker, Herr Schmidt: Wir haben uns gefragt, wie das bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet aussieht, die ein frühes Rezidiv erleiden. Können die später auf der Basis von Glucocorticoiden noch in eine Remission hineinkommen, zum Beispiel durch Anpassung des Regimes? Wir hatten zum Management der Großgefäßvaskulitiden in den Leitlinien geschaut, zum Beispiel S2k, und hatten den Eindruck, dass das schon möglich ist, oder? Wie schätzen Sie das als Kliniker ein?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Ja, absolut. Ich glaube, mit Kortikoiden kommen wir immer hin. Ich denke an eine Patientin, die hat von 23 zu 22 Milligramm immer einen Schub bekommen. Die waren natürlich absolut mit Cushing versehen. Ich habe die dann über die Jahre herunterbekommen, bevor wir überhaupt eine cortisonsparende Therapie hatten. Das heißt, mit Glucocorticoiden können wir vieles erreichen, aber mit massiven Schäden. Die Frau habe ich ziemlich krank gemacht. Wir haben sehr viele Osteoporose-Frakturen und viele Folgeschäden, die wir bei dieser Krankheit immer noch sehen, die wir bei der rheumatoiden Arthritis inzwischen langsam vergessen. Das war früher Standard. Ich bin über 30 Jahre dabei. Was haben wir früher Kortikoide gegeben. Die Riesenzellarteriitis und etwas weniger die Polymyalgia rheumatica sind eigentlich die beiden Krankheiten, bei denen wir sehr unzufrieden sind, dass wir von den Glucocorticoiden immer noch so viel nutzen müssen. Aber grundsätzlich können wir praktisch alles mit Glucocorticoiden behandeln. Es gibt kaum jemanden. Es ist nur eine Frage der Dosis, und wir sehen es den Patienten dann aber an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt, ist die Frage beantwortet?

**Herr Schmidt:** Die Frage ist beantwortet. Wenn ich darf, hätte ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Schmidt:** Wir haben den nachgereichten Daten das noch nicht ganz entnehmen können. Vielleicht können Sie noch einmal ausführen, wie mit den Patientinnen und Patienten in den Post-hoc-Analysen der Remissionsendpunkte umgegangen wurde, die aufgrund der Eskalationstherapie in den präspezifizierten Auswertungen noch als Non-Responder gezählt wurden. Können Sie ausführen, mit welchen Werten, die hier eingegangen sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Dr. Gothe, bitte.

**Frau Dr. Gothe (AbbVie):** Wir haben im Rahmen der Stellungnahme neue Remissionsendpunkte nachgereicht und die Kritik des IQWiG in der Nutzenbewertung, dass Werte nach dieser Escape-Therapie ausgeschlossen wurden, umgesetzt. Hier wurden die Werte nach Escape-Therapie in den Analysen berücksichtigt und sind voll eingegangen. Wir haben hier zum anderen auch für andere interkurrente Ereignisse, also zum Beispiel ab der Studienmedikation, zwei Varianten eingereicht, einmal, wo diese Werte komplett mit eingehen, also eine reine Treatment-Policy-Analyse, und einmal, wo diese gemäß SAP ersetzt werden. Wir sehen hier über alle Operationalisierungen und Varianten hinweg immer noch statistische Vorteile, was, glaube ich, einfach zeigt, wir haben diese Remission noch einmal sehr umfassend beleuchtet und sehen über diese verschiedenen Sensitivitätsanalysen wirklich konsistente Vorteile unter Upadacitinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gothe. – Herr Schmidt?

**Herr Schmidt:** Danke dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel von der KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an den Kliniker, und zwar zu dem Therapieziel von 0 Milligramm, das Sie für diese Erkrankung als wichtiges erwähnt haben. Ist das eigentlich wirklich erst durch die Möglichkeit, Antikörper, also Tocilizumab als erstes und jetzt den neuen JAK-Inhibitor zu geben, möglich geworden? Oder war das vorher auch schon ein Therapieziel? Oder war es überhaupt möglich, das zu erreichen? Das ist meine erste Frage. Bei der zweiten Frage geht es um die Beeinflussung CRP/BSR durch JAK-Inhibitoren. Unseres Erachtens hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass BSR und die JAK-Inhibitoren nicht so einen starken Einfluss haben wie IL-6-Antikörper. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Sie haben eben gesagt, CRP und BSR spielen eine Rolle bei Ihnen, auch für die Diagnose und die Verlaufskontrolle. Welchen Einfluss haben JAK-Inhibitoren auf den Wert bzw. die Veränderung des Wertes?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** CRP-Blutsenkung sehe ich bei Schüben unter JAK-Inhibitoren immer wieder ansteigen. Wir haben inzwischen viele Präparate, auch viele Erfahrungen. Zum Beispiel kann ich eine demente Patientin mit Riesenzellerarteriitis nicht mit Tocilizumab behandeln oder jemanden, der die Symptome nicht vernünftig schildern kann, weil ich dann gar keinen Parameter habe, vielleicht noch Bildgebung oder Palpation, aber das funktioniert nicht. – Die erste Frage war, geben Sie mir einmal kurz ein Stichwort.

**Frau Bickel:** Gerne, ja. 0 Milligramm, ob das auch – –

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Natürlich erreichen wir 0 Milligramm. Ich schaue auf meinen Zettel: 90 Prozent nach einem Jahr, die noch etwas haben, 10 Prozent erreichen nach einem Jahr, 25 Prozent nach zwei Jahren und 56 Prozent nach fünf Jahren 0 Milligramm. Ich bin besser als in der Metaanalyse, aber ich achte auch sehr darauf. Es kommt immer ein wenig darauf an, wie der Spezialist das sieht. Ich schaffe vielleicht nach zwei Jahren 75 Prozent bei meinen Patienten auf 0 Milligramm. Ich weiß vorher nicht, wer auf 0 Milligramm

herunterkommt. Die Empfehlungen für die Riesenzellarteriitis sind ganz klar, beim Tocilizumab innerhalb eines halben Jahres auf 0 zu kommen, und das klappt ziemlich gut, wenn man hinterher ist. Im Alltag wird man nicht alle Patienten innerhalb eines halben Jahres auf 0 bekommen. Ich denke, das wird auch mit Upadacitinib so sein. Das heißt, wir wollen viel schneller herunter und insgesamt Prednisolon für alle Patienten sparen. Weniger Dosis, weniger Kumulativdosis ist extrem wichtig für uns, aber auch so schnell wie möglich auf 0 Milligramm zu gehen. Ich habe schon gesagt, diese Grenze von 5 Milligramm ist keine Grenze. Das sind alles fließende Übergänge. Wir kämpfen um jedes Milligramm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Das habe ich jetzt richtig verstanden, dass versucht wird, diese 0 Milligramm auch ohne die Antikörper zu erreichen?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Ja, bei den meisten Patienten schaffen wir es über die Jahre.

**Frau Bickel:** Alles klar, vielen Dank. Darf ich eine weitere Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Bickel:** Wie sieht der Behandlungsstandard aus? Es gibt jetzt diese weitere Möglichkeit mit Upadacitinib. Fangen Sie dann gleich mit einer Kombinationstherapie an, wenn Sie einen neuen Patienten haben? Oder wie wird der neue Behandlungsstandard sein?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Wir sind weiter individuell. Ich denke, wir haben unsere Leitlinien, und man würde mit dem Upadacitinib wahrscheinlich aktuell ähnlich wie bei Tocilizumab verfahren und nicht unbedingt gleich jeden Patienten damit behandeln. Die Tendenz, das merke ich unter uns Fachkollegen schon, ist, doch eher mehr zu geben, genauso wie Basistherapeutika. Als die TNF-Alpha-Blocker kamen, haben wir auch nicht jeden damit behandelt und erst einmal abgewartet. Wir haben natürlich noch MTX, aber MTX ist ganz problematisch, war auch nicht zugelassen, auch ganz schlechte Daten, sodass ich das nicht weiter ansprechen will. Wenn man schon ein Rezidiv hat, wenn man von 20 auf 17,5 Milligramm kommt und bekommt einen Schub, dann würden eigentlich fast alle von uns etwas geben.

Ansonsten ist es individuell sehr unterschiedlich. Ich gebe das nicht jedem persönlich, aber auch aus Kostengründen. Ich weiß nicht, wenn ich selber betroffen sein würde, würde ich wahrscheinlich eher dafür sorgen, dass ich es möglichst bekomme, muss ich ganz klar sagen. Aber es gibt auch Patienten, die sagen, ach, lass uns erst mal abwarten. Die Tendenz ist aber, ich denke, um die 50 Prozent werden eine Basistherapie bekommen, ein Biologikum, und da stehen uns die beiden zur Auswahl, dann kann man entscheiden. Gerade wenn CRP für mich wichtig ist, dann würde ich eher Upadacitinib nehmen, sonst Tocilizumab, bei dem es lange Erfahrung gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Darf ich noch eine Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Bickel:** Es ist zumindest für eine andere rheumatoide Arthritis bei Tofacitinib ein PRAC-Verfahren eingeleitet worden, was die Änderung der Fachinformationen für alle JAK-Inhibitoren zur Folge hatte. Wie schätzen Sie das bei dieser Erkrankung ein? Ist das für Sie eher ein Grund, dann möglicherweise Tocilizumab vorzuziehen? Oder wie setzen Sie das Nebenwirkungsprofil dieses JAK-Inhibitors ein?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Das sind die kardiovaskulären Ereignisse, die in der ORAL SURVEILLANCE-Studie publiziert wurden. Da war es an der Grenze, aber es war zumindest bei dem primären Outcome so, dass man Sorge hatte, dass es da mehr gibt. Es gibt inzwischen, jetzt ganz aktuell, von international, glaube ich, 50.000 Patienten Daten von Registern. Das ist

gerade zusammengestellt, das heißt, in Methodology ganz neue Publikationen, wo dieses nicht gesehen wurde. Das betrifft jetzt erst einmal das eine Präparat und nicht alle JAK-Inhibitoren, aber wir haben da schon Sorge. Ich würde zum Beispiel bei der Entscheidung, wenn jemand einen Herzinfarkt hatte, eher vielleicht zum Tocilizumab tendieren. Aber so viel Risiko zusätzlich haben wir nicht. Wir haben etwas Risiko mit dem Zoster, das höher ist. Natürlich gibt es die Empfehlungen, die über 60-Jährigen, alle zu impfen, und dann ist wahrscheinlich das Risiko nicht so hoch.

Wenn jemand viel Zoster hatte – – Das hatte ich gerade heute früh in der Sprechstunde, eine Patientin, der ich das nicht gegeben habe, weil sie vorher schon ohne irgendwelche rheumatologische Medikation mehrfach Zoster hatte und auch nicht geimpft ist. Da würde ich eher auf das andere gehen. Aber es ist nicht wirklich so, dass wir das komplett ausschließen. Wichtig ist, wenn die Herzinfarkte hatten, dass man das Cholesterin, also LDL, ausreichend senkt. In der ORAL SURVEILLANCE-Studie waren das gerade die Patienten Zustand nach Herzinfarkt mit nicht gesenktem Cholesterin, die die Differenz ausgemacht haben. Da gibt es was Interessantes, ich glaube als Abstract, ich weiß nicht, ob es als Full-Publikation gegeben ist. Das Risiko ist wahrscheinlich nicht sehr groß zusätzlich von den anderen Daten außerhalb der Oral SURVEILLANCE-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich habe noch ein paar Fragen mit Blick auf ein mögliches Addendum. Durch den pharmazeutischen Unternehmer sind jetzt große Datenpakete nachgeliefert worden. Über die steroidfreie Remission zu Woche 52 haben wir schon gesprochen, wohl das Therapieziel, aber leider nur ein einzelner Zeitpunkt. Über die anhaltende Remission unter diesem Schwellenwert haben wir gesprochen, und wir haben für diese Auswertung noch einmal jeweils vier Auswertungen vorgelegt bekommen, die sich durch die unterschiedlichen Ersetzungsstrategien Non-Responder Imputation, multiple Imputation und den Umgang mit interkurrenten Ereignissen – der Hersteller hat das gerade beschrieben – unterscheiden. Bei den Patient Reported Outcomes stellt sich außerdem die Frage, betrachtet man Verbesserung und/oder Verschlechterung? Wir werden im Rahmen von einem möglichen Addendum prüfen, welche Analysen wir für die Nutzenbewertung heranziehen können.

Ich möchte jetzt ansprechen, welche Auswertungen uns Stand heute noch fehlen, und zwar fehlen uns Auswertungen für alle Patient Reported Outcomes zur Verbesserung für die Treatment Policy-Auswertung mit multipler Imputation inklusive Subgruppenanalysen. Für die Patient Reported Outcomes fehlen uns außerdem Subgruppenanalysen zur Verbesserung für die Treatment-Policy Non-Responder-Imputation und bei der Verschlechterung für die Treatment-Policy Multiple-Imputation. Ich denke, wahrscheinlich werden Sie das morgen – – Ich gehe davon aus, dass sie alles noch einmal schriftlich bekommen, aber ich möchte es hier einfach transparent darlegen. In Bezug jetzt nur auf Subgruppen: Diese fehlen uns auch gänzlich für den PGIC in der Operationalisierung starke Verbesserung. Auch bei den Remissionsendpunkten haben wir Subgruppenanalysen nur für eine der vier Auswertungen vorliegen, nämlich für diese Treatment Policy NRI. Da wir derzeit noch im Entscheidungsprozess sind, muss ich leider darum bitten, dass wir das Datenpaket jeweils vollständig haben. Wir werden im Falle eines möglichen Addendums dann insgesamt eine Entscheidung treffen. – Das wäre es von meiner Seite, falls es dazu nicht noch Rückfragen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich weise darauf hin, dass Frau Preukschat aus ihrer Sicht die Möglichkeit eines Addendums adressiert hat, über das aber morgen zunächst im Unterausschluss entschieden werden muss. Vor diesem Hintergrund ist das jetzt,

sage ich einmal, eine äußerst hilfsweise und prophylaktische Vorankündigung. Dann schauen wir einmal, was morgen passiert. – Frau Dr. Gothe von AbbVie, Sie haben sich dazu gemeldet.

**Frau Dr. Gothe (AbbVie):** Sie haben jetzt noch eine sehr große Liste angefordert. Ich versuche, noch einmal kurz darüber zu gehen: Ich denke, gerade bei der Remission haben wir diverse Sensitivitätsanalysen eingereicht, die dazu da sind, die Robustheit der Analysen zu zeigen. Die Hauptanalyse in der Stellungnahme ist die Treatment Policy Analyse, die wir hier als, ich sage einmal, am konservativsten gesehen haben und dachten, dass wir damit ganz gut auf Ihre Forderungen eingehen können. Ich glaube, soweit ich mich nicht täusche, müssten eigentlich für alle Endpunkte die Subgruppenanalysen vorliegen. Wir haben, damit es sich nicht zu sehr aufbläht, nur die Interaktionswerte dargestellt, da bereits im Dossier alle Subgruppen sehr umfassend dargestellt wurden, und nur wenn dort etwas Auffälliges war, eine Interaktion, dann noch einmal die Tabellen eingereicht. Das können wir prüfen, wenn Sie das unbedingt haben wollen, ob wir das nachreichen können. Ich denke aber, diese Interaktionswerte geben bereits die ausschlaggebende Information, dass bei der Remission keine Subgruppeneffekte vorliegen.

Bei den PROs, jetzt schaue ich einmal, haben wir für die Treatment Policy Analyse die NRI eingereicht. Hier haben wir im Rahmen der Stellungnahme eine Anpassung für die Ersetzung vorgenommen, dass wir hier bei einer Escape-Therapie weiterhin eine Non-Response annehmen bei diesen Patienten, weil diese Escape-Therapie doch die Ergebnisse stark beeinflusst. Der Patient hat eine sehr starke Verschlechterung oder ein Rezidiv, wenn er eine Escape-Therapie in Anspruch nimmt. Wir sind aber darauf eingegangen, dass wir diese Non-Response-Ersetzung wirklich auf den sehr späten Behandlungsverlauf beschränkt haben, also diese Patienten nur in Woche 52 als Non-Responder gelten, während hier noch eine erhöhte GC-Dosis vorliegt und somit eine Überschätzung der Wirksamkeit angenommen werden kann.

Ich denke, wir haben sehr umfassende Analysen gezeigt, auch hier noch einmal die MI, wie Sie schon gesagt haben, dann die zusätzliche Sensitivitätsanalyse gemäß Treatment Policy, wo wirklich alle Werte eingehen. Somit haben wir, denke ich, mit diesen zwei Sensitivitätsanalysen ein ganz gutes Gefühl, dass diese Ersetzungen für den Effekt nicht maßgeblich sind. Wir sehen hier wirklich Vorteile, gerade bei der Vermeidung der Schmerzen. Ich denke, durch diese – wie Sie gesagt haben – umfassenden Analysen, die wir zeigen, kommt das hoffentlich ganz gut heraus.

Bei der Verschlechterung müssten Sie mir noch einmal auf die Sprünge helfen. Ich dachte, hier liegen alle Informationen vor. Auch hier müssten eigentlich die Subgruppenterme vorliegen. Die müssten wir im Rahmen der Stellungnahme eingereicht haben, wir würden das sonst noch einmal prüfen. Ich hoffe aber, dass wir über dieses große Ausmaß, was wir in der Stellungnahme eingereicht haben, deutlich zeigen können, dass diese Ersetzungen diskutiert werden können, aber das nicht die Effekte steuert, sondern wir sehen hier wirklich Vorteile in der Remission und bei der Vermeidung der Schmerzen, die davon unabhängig sind, und die den Vorteil von Upadacitinib deutlich zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Gothe. Ich würde sagen, wir warten den morgigen Tag ab, dann wird Ihnen mitgeteilt, was im Bedarfsfalle, wenn überhaupt, noch nachzureichen ist. Dann brauchen wir jetzt nicht in eine Phantomdiskussion vor der Entscheidung über ein mögliches Addendum einzutreten. Danke schön. – Herr Schmidt vom GKV-SV noch einmal.

**Herr Schmidt:** Ich habe noch eine letzte Frage an Sie, Professor Schmidt. Wir haben jetzt aus der Nutzenbewertung mitgenommen, dass in der vorgelegten Teilpopulation zur Fragestellung a) circa ein Drittel von Patientinnen und Patienten eingeschlossen war, die mindestens eine Komorbidität aufwiesen, die mit einem erhöhten Risiko für Glucocorticoid-induzierte Nebenwirkungen assoziiert sind. Sie haben auch auf die Nebenwirkungspotenziale dieser Wirkstoffe hingewiesen. Hier sind Komorbiditäten wie Osteoporose, Diabetes mellitus,

Katarakt oder Glaukom oder auch eine Nebennierenrindeninsuffizienz gemeint. Sind das aus Ihrer Sicht Patientinnen und Patienten, die für eine alleinige Therapie mit Glucocorticoiden infrage kommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGRh):** Je mehr davon ist – ich meine, das ist alles fließend. Diabetes ist ein etwas erhöhter Zucker, aber die kommen für uns schon infrage. Nach der Definition könnten wir wahrscheinlich ziemlich viel behandeln. In der Praxis kommen auch immer noch die individuellen Wünsche. Aber wir erleben durchaus immer wieder, dass Patienten Diabetes hatten und dann erhöhte Glucocorticoide unter der doch anfangs hohen Kortison dosis hatten. Das wäre für mich zum Beispiel auch ein starkes Argument. Ein Katarakt lässt sich operieren, aber es ist natürlich auch dumm. Was wir immer wieder sehen, sind Hautläsionen, sehr viel Infekte am Anfang. Ich denke, dass wir die Infekte durch eine Kortison-sparende Therapie sogar eher senken. Es kommt eigentlich eine ganze Menge infrage. Letzten Endes behandle ich fast ein bisschen weniger, wenn jetzt nicht so viel ist. Das ist aber im Alltag wirklich fließend und auch abhängig von der Kommunikation mit dem Patienten. Im Prinzip könnte man mehr behandeln, als viele von uns sogar behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Schmidt, haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Schmidt:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Sellenthin?

**Frau Sellenthin (AbbVie):** Ja, das mache ich gerne. Vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Wir haben heute über mehrere große Themenkomplexe diskutiert. Ich glaube, es wurde deutlich, dass einmal das CRP in der Überwachung der Krankheit und auch der Früherkennung von Rezidiven sehr wichtig ist. Hier sehen wir weiterhin, dass Upadacitinib als JAK-Inhibitor für das CRP weiterhin als valider Marker genutzt werden kann. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme und im Dossier Remissionsdaten eingereicht ohne das CRP, und egal, wie wir uns das anschauen, zusätzlich zu den ganzen Sensitivitätsanalysen, die meine Kollegin gerade mit den Ersetzungen erwähnt hat, sehen wir durchgängig konsistente Effekte, die statistisch signifikant und auch klinisch bedeutsam sind. Das ist letztendlich das, was für den Patienten wichtig ist. Die Patienten erreichen eine Krankheitskontrolle und das mit deutlich weniger Steroiden. Wir sehen also insgesamt für die Population a) basierend auf den Daten, dass alle relevanten Therapieziele, die Remission, die Steroid-Reduktion, aber auch die Vermeidung von Rezidiven und die Verbesserung der Schmerzen unter Upadacitinib in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden. Dadurch lässt sich das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen langfristig vermeiden. Wir sehen insgesamt sehr viele zahlreiche patientenrelevanten Endpunkte und eine deutliche Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber der zVT. Damit ist aus unserer Sicht die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens für Population a) gerechtfertigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Sellenthin, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank insbesondere an Herrn Professor Schmidt, der heute sehr viele Anfragen beantworten musste. Ganz herzlichen Dank. Wir werden das zu wägen haben, was heute besprochen worden ist und das dann entsprechend diskutieren. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von den externen Teilnehmern. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-141 Upadacitinib**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Upadacitinib  
[Riesenzellararteriitis]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Upadacitinib ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis
<b>Glukokortikoide, z.B.</b>	
Methylprednisolon H02AB04 Generisch	Rheumatologie: - aktive Phasen von Systemvaskulitiden (DS: 3, 6): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panarteriitis nodosa (bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt)</li> <li>• <b>Riesenzellarteriitis</b>, Polymyalgia rheumatica</li> <li>• Arteriitis temporalis (bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG)</li> </ul> <p>[...] FI Metypred®, Stand Juli 2017</p>
Prednisolon H02AB06 Generisch Tabl.	[...] Rheumatologie: – aktive Phasen von Systemvaskulitiden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panarteriitis nodosa (DS: a, b, bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt)</li> <li>• <b>Riesenzellarteriitis</b>, Polymyalgia rheumatica (DS: c)</li> </ul> <p>[...] FI Prednisolon Jenapharm®, Stand Januar 2024</p>
Prednisolon-Dihydrogenphosphat-	Okrido® dient zur Behandlung von Erkrankungen, die, je nach klinischem Bild und Schweregrad, eine systemische Therapie mit Glucocorticoiden erfordern: [...]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dinatrium H02AB06 Generisch Lösung zum Einnehmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arteriitis/Kollagenose: <b>Riesenzellarteriitis</b>, Mischkollagenose, Polyarteriitis nodosa.</li> </ul> [...] FI Okrido®, Stand Mai 2021
Prednison H02AB07 Generisch Tabl.	[...] Rheumatologie: - aktive Phasen von Systemvaskulitiden: [...] <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Riesenzellarteriitis</b>, Polymyalgia rheumatica (DS: c)</li> <li>Arteriitis temporalis (DS: a, bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG)</li> </ul> FI Prednison acis®, Stand März 2022
Triamcinolon H02AB08 Generisch Tabl.	Rheumatologie – Aktive Phasen von Systemvaskulitiden: Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden), Polymyalgia rheumatica (PMR), <b>PMR mit Riesenzellarteriitis, Arteriitis temporalis</b> bei akutem Visusverlust; [...] FI Volon® Stand März 2022
<b>Biologika (Interleukin-6-Inhibitor)</b>	
Tocilizumab L04AC07 RoActemra® s.c.	[...] RoActemra® ist indiziert für die Behandlung der <b>Riesenzellarteriitis (RZA)</b> bei Erwachsenen.  FI RoActemra® Fertigpen, Stand März 2024

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2024-B-141 (Upadacitinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. Juli 2024

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	14
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	39
Referenzen .....	42

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCA	Giant Cell Arteritis
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL6R	Interleukin-6 receptor
IV	intravenous
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PMR	Polymyalgia Rheumatica
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RZA	Riesenzellerteriitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA)

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Riesenzellarteriitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.06.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 160 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

Antonio AA et al., 2020 [1].

Tocilizumab for giant cell arteritis

#### **Fragestellung**

To assess the effectiveness and safety of tocilizumab, given alone or with corticosteroids, compared with therapy without tocilizumab for treatment of GCA.

#### **Methodik**

##### Population:

Giant cell arteritis (GCA)

##### Intervention:

tocilizumab, administered subcutaneously or by intravenous infusion, via any dosage regimen, alone or with corticosteroids

##### Komparator:

therapy without tocilizumab

##### Endpunkte:

Primär:

- Proportion of participants with sustained remission (as defined by the study investigators) at short term and long term.

Sekundär:

- Proportion of participants with relapse-free survival.
- Proportion of all-cause mortality.
- Mean time to first relapse after induction of remission.
- Cumulative mean dose of corticosteroids (e.g. prednisolone, prednisone).
- Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators).

- Vision changes or general quality of life changes, as reported by the study authors.

#### Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) (2020, Issue 1); Ovid MEDLINE; Embase.com; PubMed; Latin American and Caribbean Health Science Information database (LILACS); ClinicalTrials.gov; and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). There were no date or language restrictions in the electronic search for trials. We last searched the electronic databases on 3 January 2020.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCT (n=281 Patient\*innen)

#### Charakteristika der Population/Studien:

- The two studies included a total of 281 participants (of which 74% were women) with GCA.
- One study recruited 30 participants (70% women) with a mean age of 71 years (Villiger 2016).
- The other study included 251 participants (75% women) with a mean age of 69 years (Stone 2017).
- Follow-up period for both studies was 52 weeks.
- Both studies included participants that were older than 50 years of age, with new-onset or relapsing GCA who fulfilled the 1990 American College of Rheumatology criteria.
- GCA was diagnosed by positive temporal artery biopsy or assessed as large vessel vasculitis by magnetic resonance angiography (MRA) and had to be humorally active at inclusion (ESR R 40 mm in the first hour and CRP level of R 20 mg/L).
- Villiger 2016 excluded individuals with uncontrolled comorbidities, such as active infection, or any disease requiring systemic glucocorticoid treatment, previous treatment with tocilizumab or any other biological agent.
- Stone 2017 excluded individuals receiving intravenous methylprednisolone at doses greater than 100 mg daily within six weeks before baseline, or treatment with changes in methotrexate doses more than six weeks of study enrollment. Individuals receiving other immunosuppressive medications were also excluded.

Qualität der Studien:

- Both RCTs were industry-funded; industry sources provided the intervention under investigation (tocilizumab), and both studies were therefore assessed as at high risk for other potential sources of bias.

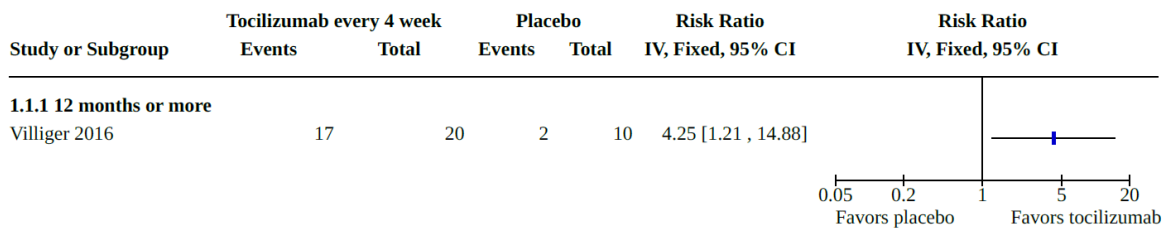
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Stone 2017	+	+	+	+	+	+	-
Villiger 2016	+	+	+	+	+	+	-

Studienergebnisse:

*Proportion of participants with sustained remission*

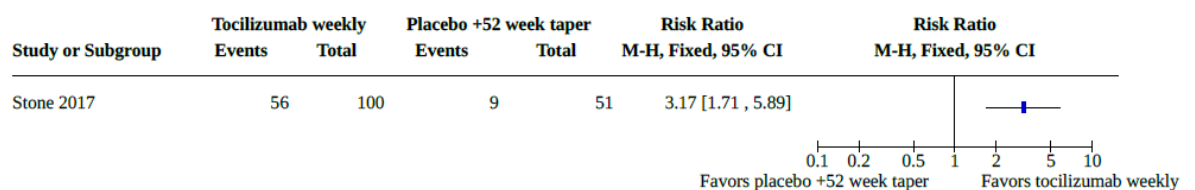
- **Villiger 2016:** Point estimates at 12 months and beyond favored tocilizumab over placebo in terms of sustained remission (risk ratio (RR) 4.25, 95% confidence interval (CI) 1.21 to 14.88; moderate-certainty evidence).

**Analysis 1.1. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)**

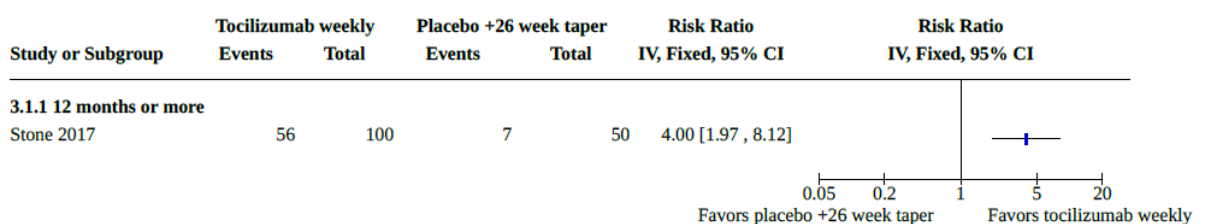


- **Stone 2017:** At 12 months, point estimates from this study on proportion of participants with sustained remission favored participants who received tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper (RR 3.17, 95% CI 1.71 to 5.89; 151 participants); tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper (RR 4.00, 95% CI 1.97 to 8.12; 150 participants); tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper (RR 3.01, 95% CI 1.57 to 5.75; 100 participants); tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper (RR 3.79, 95% CI 1.82 to 7.91; 99 participants) (moderate-certainty evidence).

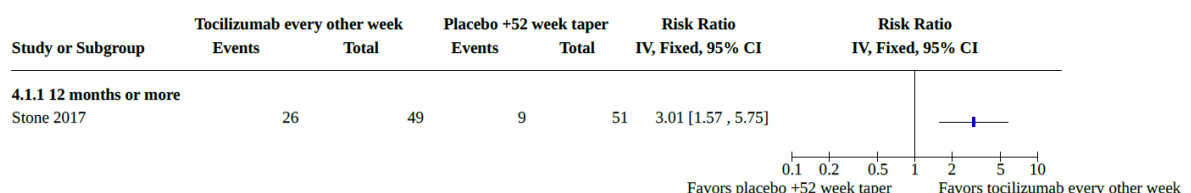
**Analysis 2.1. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)**



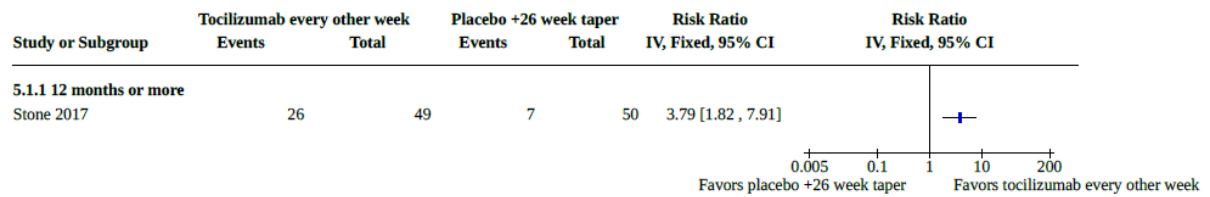
**Analysis 3.1. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)**



**Analysis 4.1. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)**



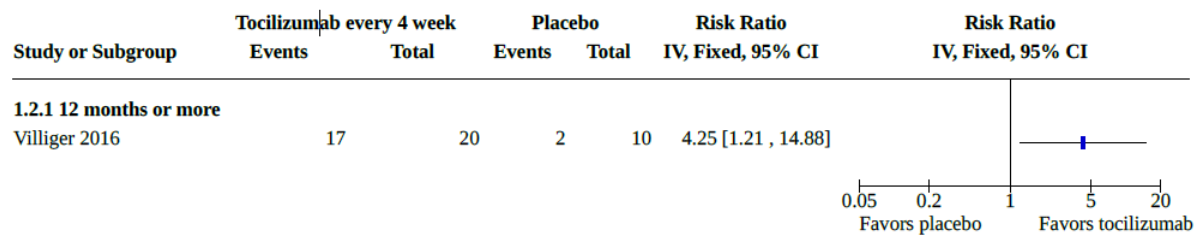
**Analysis 5.1. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)**



*Proportion of participants with relapse-free survival*

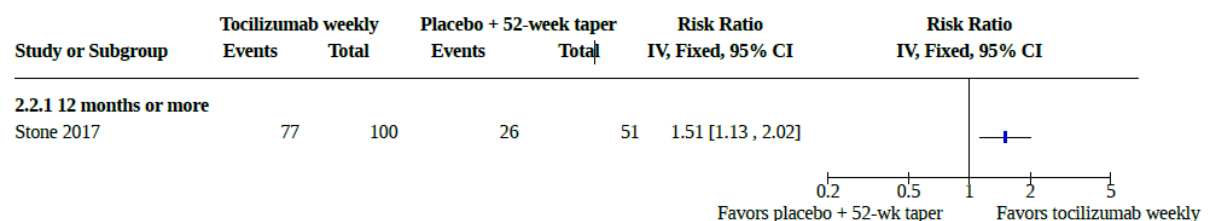
- **Villiger 2016:** At 12 months, mean time to first relapse after induction of remission was 25 weeks in favor of participants receiving tocilizumab compared to placebo (mean difference (MD) 25, 95% CI 11.4 to 38.6; moderate-certainty evidence).

**Analysis 1.2. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival**

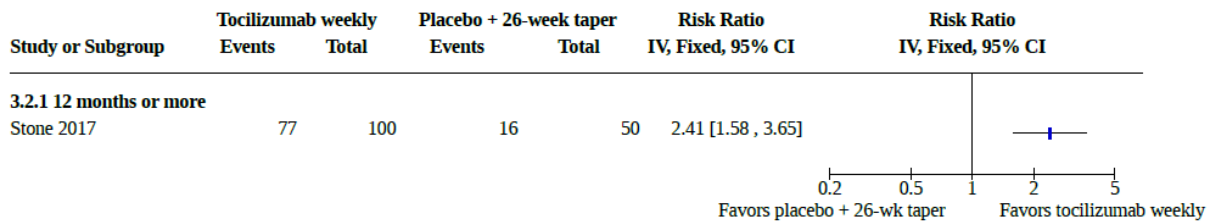


- **Stone 2017:** reported percentages of patients who had a flare. According to the numbers of participants included in the ITT analysis (250 participants), participants receiving weekly tocilizumab were more likely to be flare-free than those in the placebo + 52-week taper (RR 1.51, 95% CI 1.13 to 2.02; N = 151) or the placebo + 26-week taper group (RR 2.41, 95% CI 1.58 to 3.65; N = 150). Participants receiving tocilizumab every other week were also more likely to be relapse-free at 52 week than those in the placebo + 52-week taper (RR 1.48, 95% CI 1.08 to 2.03; N = 100) or the placebo + 26-week taper group (RR 2.36, 95% CI 1.53 to 3.64; N = 99).

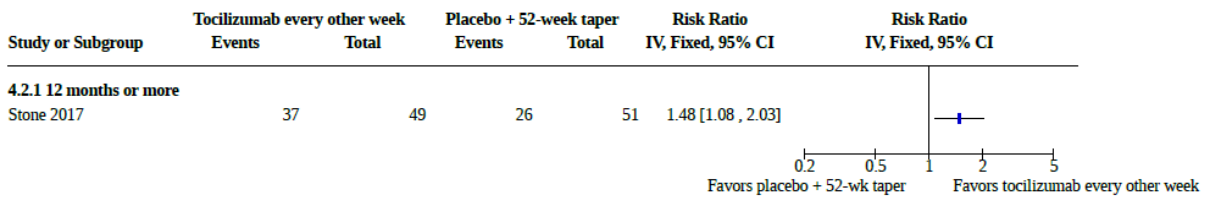
**Analysis 2.2. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival**



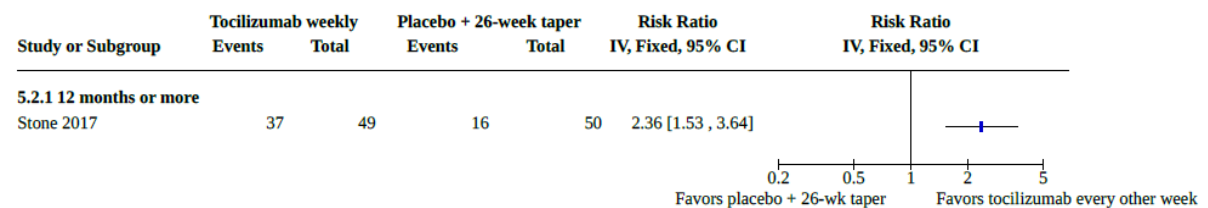
**Analysis 3.2. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival**



**Analysis 4.2. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival**



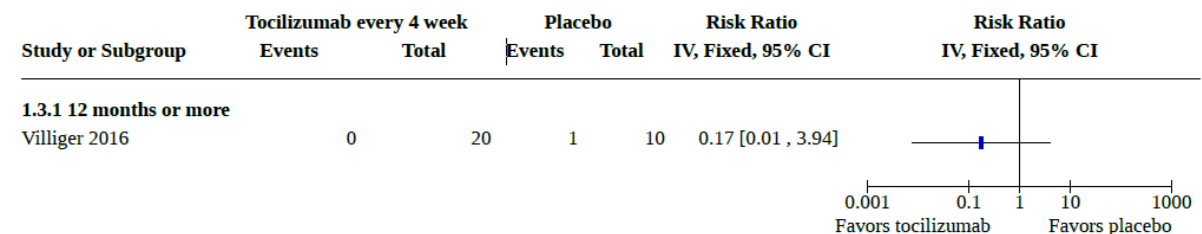
**Analysis 5.2. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival**



*Proportion of all-cause mortality*

- Villager 2016: Point estimates suggest no evidence of a difference for all-cause mortality at 12 months or more (RR 0.17, 95% CI 0.01 to 3.94; moderate-certainty evidence).

**Analysis 1.3. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 3: Proportion of all-cause mortality**

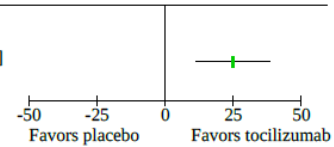


*Mean time to first relapse after induction of remission*

- **Villager 2016:** reported that one participant in the tocilizumab group had a major relapse at week 11, compared to five participants in the placebo group (at weeks 6, 10, 12, 17, and 20).

The mean time to first relapse after 12 months was 50 weeks and 25 weeks for the tocilizumab and placebo groups, respectively. At 12 months, point estimates indicate that the mean time to relapse was longer in participants who received tocilizumab compared with those who received placebo (mean difference (MD) 25.00 weeks, 95% CI 11.40 weeks to 38.60 weeks)

**Analysis 1.4. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 4: Mean time to first relapse after induction of remission (weeks)**

Study or Subgroup	Tocilizumab every 4 week			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
<b>1.4.1 12 months or more</b>								
Villiger 2016	50	9	20	25	21	10	25.00 [11.40, 38.60]	

*Cumulative mean dose of corticosteroids*

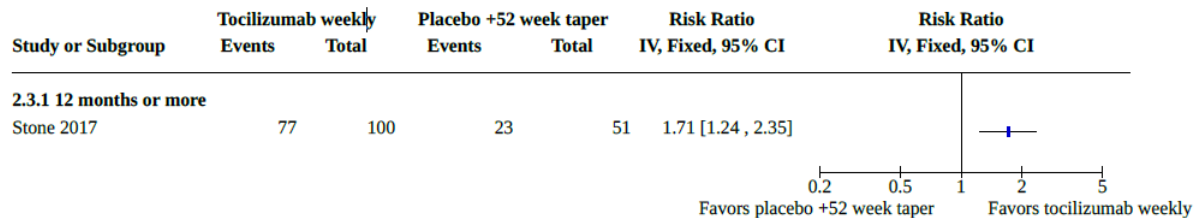
- Studies did not report cumulative mean dose of corticosteroid, but rather cumulative median doses
  - **Villiger 2016:** reported that the cumulative median prednisolone dose was lower after 12 weeks in favor of the tocilizumab group (34 mg/kg, interquartile range (IQR) 32 to 35) compared to the placebo group (36 mg/kg, IQR 34 to 39;  $P = 0.048$ ). The high cumulative prednisolone dose persisted at 26 weeks for the placebo group (66 mg/kg, IQR 52 to 75) compared to the tocilizumab group (41 mg/kg, IQR 39 to 46;  $P = 0.002$ ); this was even higher at 52 weeks: placebo group (110 mg/kg, IQR 88 to 150) versus tocilizumab group (43 mg/kg, IQR 39 to 52;  $P < 0.001$ ). At 12 months, 80% participants in the tocilizumab group had tapered prednisolone to 0 mg/day, compared to 20% of participants in the placebo group. The mean follow-up time to stopping corticosteroids in the tocilizumab group was 38 weeks (95% CI 35 to 42) compared to 50 weeks (95% CI 46 to 54) in the placebo group. This suggests that participants in the tocilizumab group were more likely to have a lower mean followup time to stopping corticosteroids: MD 12 weeks, 95% CI 7 to 17;  $P < 0.001$ .
  - **Stone 2017:** reported that over the 52-week period, the total median cumulative prednisone dose was lower in favor of the groups that received tocilizumab weekly (1862 mg, 95% CI 1582 to 1942) or every other week (1862 mg, 95% CI 1568 to 2240) compared with either the placebo + 26-week taper (3296 mg, 95% CI 2730 to 4024) or the placebo + 52-week taper (3818 mg, 95% CI 2818 to 4426);  $P < 0.001$ , for all comparisons of tocilizumab with placebo.

*Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)*

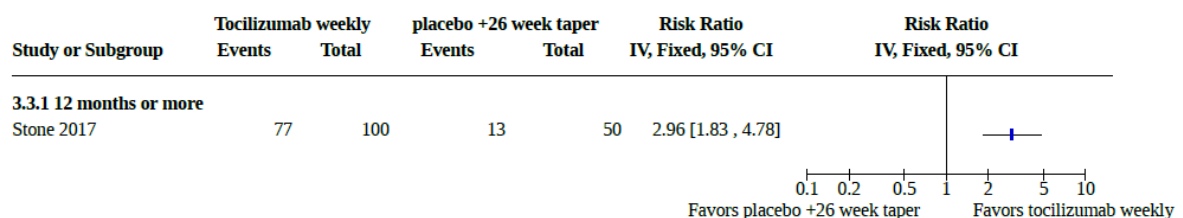
- **Stone 2017:** Point estimates on proportion of participants who did not need escape therapy (defined by the study as the inability to keep to the protocol-defined prednisone taper) favored participants who received tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper (RR 1.71, 95% CI 1.24 to 2.35; 151 participants); tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper (RR 2.96, 95% CI 1.83 to 4.78; 150 participants); tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper (RR 1.49, 95% CI 1.04 to 2.14; 100 participants) but not tocilizumab

every other week versus placebo + 26-week taper (RR 0.65, 95% CI 0.27 to 1.54; 99 participants) (moderate-certainty evidence).

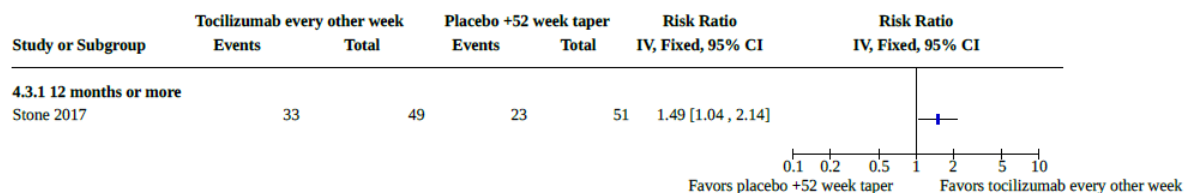
**Analysis 2.3. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)**



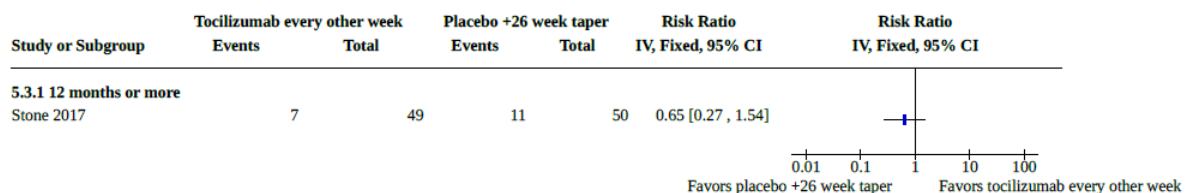
**Analysis 3.3. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)**



**Analysis 4.3. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)**



**Analysis 5.3. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)**

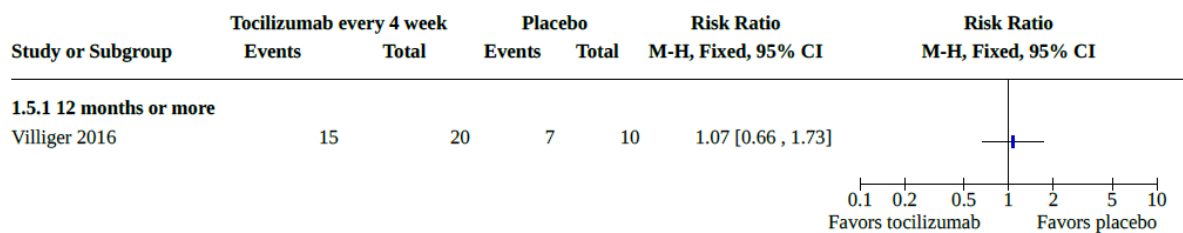


*Adverse events*

- **Villiger 2017:** there was no difference in terms of the number of participants who experienced any adverse event between the tocilizumab group (15 participants [75%]) and the placebo group (7 participants [70%]) (RR 1.07, 95% CI 0.66 to 1.73; 30 participants); however, fewer participants experienced any serious adverse event in the tocilizumab group (7 participants [35%]) versus the placebo group (5 participants [50%]). Investigators recorded 26 adverse events in 15 participants in the tocilizumab group, compared with 23 recorded in seven

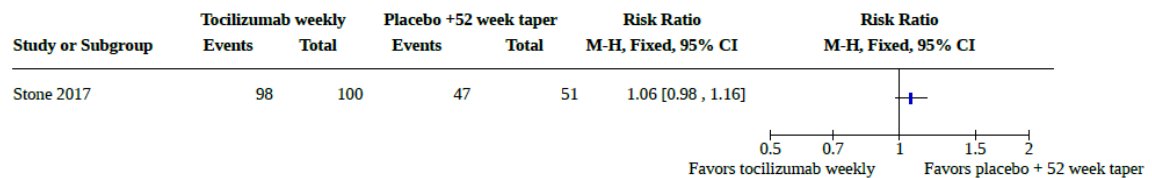
participants in the placebo group. Investigators reported that there were seven serious adverse events in seven participants in the tocilizumab group. Ten adverse events were reported in five participants in the placebo group. Serious adverse events in the tocilizumab versus the placebo group were as follows: cardiovascular (1 versus 3); gastrointestinal (3 versus 1); osteoporotic fracture (0 versus 2), back pain (0 versus 2); glucocorticoid-related hyperglycemia and myopathy (1 versus 2), infection disease (1 versus 0); and skin disease (1 versus 0).

**Analysis 1.5. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 5: Adverse events at 12 months or more**

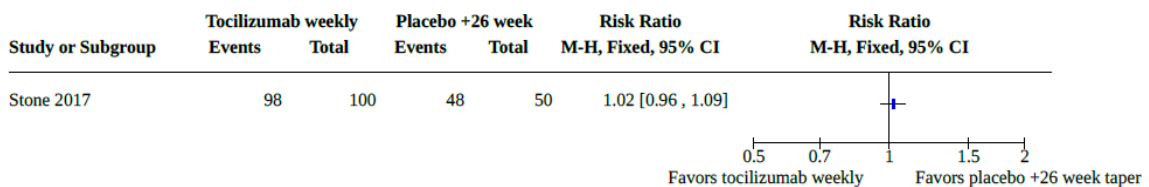


- **Stone 2017:** the proportion of participants with adverse events was similar between groups. Investigators also observed that “fewer patients reported serious adverse events in the group that received tocilizumab weekly (15%) or every other week (14%) than in the placebo group that underwent the 26-week taper (22%) or the placebo group that underwent the 52-week taper (25%).” Infection was the most frequently reported adverse event, with serious infections observed among participants that received weekly tocilizumab (7%), tocilizumab every other week (4%), placebo group + 26-week taper (4%), and placebo group + 52-week taper (12%).

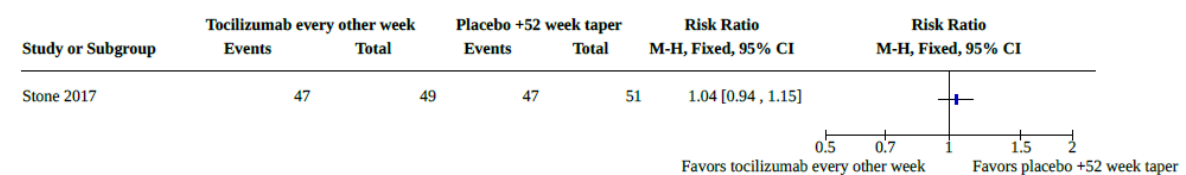
**Analysis 2.6. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 6: Adverse events**



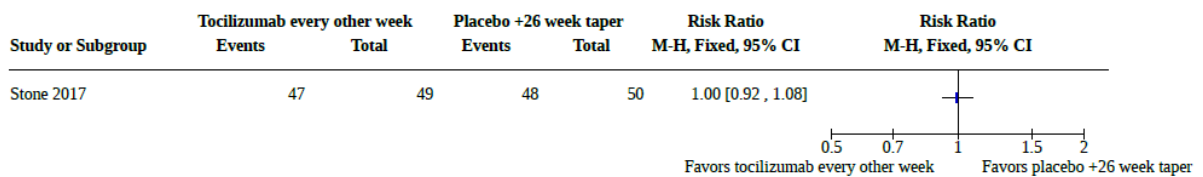
**Analysis 3.6. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 6: Adverse events**



**Analysis 4.6. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 6: Adverse events**



**Analysis 5.6. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 6: Adverse events**



**Anmerkung/Fazit der Autoren**

This review indicates that tocilizumab therapy may be beneficial in terms of proportion of participants with sustained remission, relapse free survival, and the need for escape therapy. While the evidence was of moderate certainty, only two studies were included in the review, suggesting that further research is required to corroborate these findings. Future trials should address issues related to the required duration of therapy, patient-reported outcomes such as quality of life and economic outcomes, as well as the clinical outcomes evaluated in this review.

*Kommentare zum Review*

- 2 RCT mit Placebovergleiche; keine Meta-Analyse möglich
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Song GG et al., 2020 [12]
  - Gérard AL et al., 2021 [6]

**3.2 Systematische Reviews**

*Es wurden keine zusätzlichen systematischen Reviews identifiziert.*

**3.3 Leitlinien**

---

**Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2020 [3,4].**

Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Langfassung

**Fragestellung**

Die vorliegende Leitlinie thematisiert das Management der GGV umfassend und verfolgt dafür einen interdisziplinären Ansatz unter Einbezug zahlreicher am Management der GGV beteiligter Fachdisziplinen.

Die Leitlinie wurde unter Berücksichtigung anderer zu diesem Thema publizierter Leitlinien, wie den aktualisierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum Management der GGV, und den EULAR Empfehlungen zur Bildgebung bei GGV in der klinischen

Praxis erstellt. Obwohl die Polymyalgia rheumatica (PMR) ein häufiges Symptom der RZA darstellt, wird das Management der isolierten (nicht mit einer RZA assoziierten) PMR nicht in dieser Leitlinie behandelt. Hierzu verweisen wir auf die nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der PMR.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültigkeit 5 Jahre.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, fand gemäß dem AWMF Regelwerk keine systematische Literaturrecherche oder Evidenzbewertung statt. Berücksichtigt wurden die aktuellen Empfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR) zur bildgebenden Diagnostik [7] und zum Management [11] sowie die publizierten Ergebnisse der diesen Empfehlungen zugrundeliegenden systematischen Literatursuchen [2,8,12]. Zudem erfolgte eine nicht-systematische Auswertung der Literatur, die ab dem Enddatum der oben genannten Literatursuchen in MEDLINE/PubMed und Cochrane Datenbanken publizierten worden ist (die letzte Aktualisierung dieser Literaturrecherche erfolgte am 18.09.2019)
- Ergänzende Literaturrecherche ab dem 01.01.2018 (nach Ende der systematischen Literatursuchen der EULAR Empfehlungen zum Management der GGV)

### LoE

- Evidenzstufen (Ia, Ib, etc.) wurden –da keine systematische Literatursuche und -bewertung zugrunde lag –nicht formuliert, die Wertigkeit der identifizierten Studien wurde aber im Text kommentierend diskutiert (z.B. randomisiert-kontrollierte Studien, etc).

### GoR

**Tab. 1. Die Empfehlungsstärken werden wie folgt festgelegt:**

<b>Empfehlung</b>	<b>Empfehlung gegen Intervention</b>	<b>Empfehlungsstärke</b>
„soll“, „sollen“	„Soll / sollen nicht“	starke Empfehlung
„solite“, „sollten“	„sollte / sollten nicht“	Empfehlung
„kann“, „können“	„kann verzichtet werden“	Empfehlung offen

**Tab. 2. Klassifikation der Konsensstärke gemäß AWMF-Regelwerk**

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

#### Sonstige methodische Hinweise

- -

#### **Empfehlungen**

##### **1. Zeitpunkt von Diagnosestellung und Therapiebeginn**

###### Empfehlung 1b

Bei begründetem Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis soll umgehend eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Nicht sofort zur Verfügung stehende Diagnostik soll den Beginn einer Glukokortikoid-Therapie bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis nicht verzögern. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis nach abgeschlossener sorgfältiger Abklärung nicht, soll die begonnene Glukokortikoid-Therapie unter Überwachung rasch beendet werden.

##### **3. Glukokortikoidtherapie**

###### Empfehlung 3a

Bei Erstdiagnose einer aktiven Riesenzellarteriitis ohne Sehstörungen oder einer aktiven Takayasu-Arteriitis soll eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Die Dosis sollte initial 40 bis 60 Milligramm Prednisolonäquivalent täglich betragen.

###### *Hintergrund*

*Die verfügbaren Daten zeigen, dass eine Startdosis von 40 bis 60 mg Prednisolonäquivalent in der Regel zur initialen Kontrolle einer RZA ohne ischämische Komplikationen oder einer TAK ausreichend ist [80, 141, 172]. Eine präventive Wirkung von GC in Bezug auf die ischämisch bedingten Sehstörungen kann aus retrospektiven Studien abgeleitet werden [8, 99]. Es liegt jedoch keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vor, aus der eine optimale GC-Dosis abgeleitet werden könnte.*

*Höhere initiale GC-Dosierungen einschließlich der i.v. Pulsgabe von Methylprednisolon sind in mehreren Studien bei RZA ohne Sehstörungen untersucht worden. In der Zusammenschau lässt sich aus diesen Studien mit nicht einheitlichen Ergebnissen keine klare Evidenz ableiten, dass GCDosierungen von mehr als 60 mg Prednisolonäquivalent täglich im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte wie eine Reduktion ischämischer Komplikationen der Standarddosis von 40–60 mg tgl. überlegen ist, allerdings scheint ein höherer GC-Bedarf das Risiko GC-induzierter Komplikationen zu erhöhen [47, 172][...] Grundsätzlich ist im Verlauf stets eine Überprüfung*

*erforderlich, ob die verordnete medikamentöse Therapie die GGV suffizient kontrolliert; in Einzelfällen sind individuell gewählte GC-Dosen (z.B. höher bei schwer beherrschbarem Verlauf, ggf. initiale GC-Pulstherapie) und ein individuell angepasstes Reduktionsschema notwendig.*

*Eine kleine Studie untersuchte die Effektivität von Prednisolon mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Erhaltungstherapie bei RZA verglichen mit unretardiertem Prednisolon. Beide Präparate schienen äquivalent wirksam zu sein [217]. GC-Therapien mit täglich alternierender Gabe führen zu einer deutlich schlechteren Kontrolle einer RZA (verglichen mit der täglichen Gabe) [118]. Aus der verfügbaren Literatur lässt sich keine eindeutige Empfehlung für unterschiedliche Behandlungsdauern oder GC-Dosen in Abhängigkeit der unterschiedlichen klinischen Subgruppen (z.B. kraniale VS aortale Beteiligung) der RZA ableiten (sofern es nicht zu ischämischen Komplikationen gekommen ist) [34, 57, 75, 186, 235].*

### Empfehlung 3b

Nach Erreichen einer Remission soll die Glukokortikoid-Dosis bei einer Glukokortikoid-Monotherapie schrittweise reduziert werden. Es sollten etwa 10 bis 15 Milligramm (Riesenzellarteriitis) / 15 bis 20 Milligramm (Takayasu-Arteriitis) Prednisolonäquivalent täglich nach 3 Monaten, sowie  $\leq 5$  Milligramm (Riesenzellarteriitis) /  $\leq 10$  Milligramm (Takayasu-Arteriitis) täglich nach einem Jahr erreicht werden.

### Empfehlung 3c

Die Glukokortikoid-Reduktion sollte unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive Glukokortikoid-Dosierung angestrebt werden, einschließlich eines individuell gesteuerten vollständigen Ausschleichens der Glukokortikoide bei nach 1 Jahr anhaltender Remission.

### *Hintergrund*

*Es existiert bis dato keine hochwertige Evidenz, aus der sich ein ideales GC-Reduktionsschema für die Therapie von GGV in der klinischen Praxis ableiten lässt. In dieser Leitlinie werden die Definitionen der EULAR für Remission, leichtes und schweres Rezidiv verwendet (Tabelle 4).*

*In der randomisiert-kontrollierten doppelblinden GiACTA-Studie wurden zwei Gruppen mit RZA unter Prednisolonmonotherapie verglichen, die zusätzlich Placebo, jedoch keine Studienmedikation (TCZ) erhielten [253]. Diese Gruppen (GC-Monotherapie + Placebo) schlichen die GC binnen 26 bzw. 52 Wochen vollständig aus. In beiden Gruppen war die Rate anhaltender Remissionen in Woche 52 mit je 14,0% und 17,6% (bzw. 20,0% und 33,3% wenn normalisiertes CRP nicht als Teil der Definition einer anhaltenden Remission verwendet wird) niedrig. Das Studienprotokoll war jedoch darauf ausgelegt, die Effektivität der Studienmedikation und nicht die optimale Dauer einer GC-Therapie zu demonstrieren. Die Empfehlung zur Reduktion einer GC-Monotherapie sieht daher kein rasches und vollständiges Ausschleichen auf Basis der verfügbaren Daten vor, sondern eine langsame schrittweise Reduktion.[...]*

*In der langfristigen Erhaltungstherapie wird die GC-Dosis in kleinen Schritten unter Kontrollen von klinischen Beschwerden und Entzündungswerten reduziert, bis die für die Betroffenen individuell niedrigste effektive GC-Dosierung erreicht wird, z.B. zunächst  $\leq 5\text{mg}$  (RZA) bzw.  $\leq 10\text{mg}$  (TAK) Prednisolonäquivalent tgl. nach einem Jahr. Der Versuch eines langsamen weiteren Ausschleichens bis zum Absetzen wird in der Regel nach einer längeren rezidivfreien Remission individuell erwogen.*

#### Empfehlung 3d

Bei akutem Visusverlust oder einer Amaurosis fugax im Rahmen einer aktiven Riesenzellarteriitis (oder eines begründeten Riesenzellarteriitis-Verdacht) sollte eine sofortige höherdosierte Glukokortikoid-Pulstherapie mit 500 bis 1000 Milligramm Methylprednisolon intravenös täglich über 3 bis 5 Tage erfolgen.

### **4. Glukokortikoid-einsparende Therapie bei Riesenzellarteriitis**

#### Empfehlung 4a

Bei bestimmten an Riesenzellarteriitis Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) sollte nach individueller Abwägung eine glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt werden. Methotrexat kann als Alternative eingesetzt werden.

#### Empfehlung 4b

Unter einer Therapie mit Tocilizumab bei Riesenzellarteriitis sollte eine schnellere Reduktion der Glukokortikoid-Dosis verglichen mit der Glukokortikoid-Monotherapie erfolgen. Auch unter Therapie mit Methotrexat bei Riesenzellarteriitis sollte eine raschere Glukokortikoid-Dosisreduktion angestrebt werden.

#### Empfehlung 4c

Bei anhaltender Remission bei der Riesenzellarteriitis sollte eine De-Eskalation oder Beendigung der Glukokortikoid-einsparenden Therapie erwogen werden.

#### *Hintergrund*

*GC-induzierte oder GC-aggravierte Komorbiditäten und Komplikationen sind ein häufiges Problem bei RZA [142]. Zu den GC-assoziierten Komorbiditäten zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen [39, 44, 65, 121, 151, 209, 234, 270, 271]. Eine Task-Force der European*

*League Against Rheumatism (EULAR) kam zu dem Ergebnis, dass Prednisolondosierungen von > 10mg tgl. (unabhängig von der behandelten Erkrankung) langfristig das Risiko von Komplikationen deutlich erhöhen, während Prednisolondosierungen von ≤ 5mg/d mit einem niedrigen Komplikationsrisiko einhergehen (hiervon ausgenommen sind Fälle mit hohem kardiovaskulärem Risiko).*

*Bis zu 70% der an RZA Erkrankten entwickeln einen rezidivierenden Verlauf [9, 96, 105]. Einige Autoren beschrieben höhere Entzündungswerte bei Erstdiagnose als Risikofaktor für eine rezidivierende Erkrankung [110, 193], andere konnten dies nicht bestätigen [96]. Ein verlässlicher Parameter zur Abschätzung von GC-Bedarf, der notwendigen Dauer einer GC-Therapie und des Rezidivrisikos ist nicht verfügbar.*

*Abhängig vom Risikoprofil für GC-aggravierte Komorbiditäten und dem Vorliegen einer rezidivierenden Erkrankung oder eines hohen GC-Bedarfs wird bei Betroffenen mit RZA individuell die Indikation zur begleitenden GC-einsparenden Therapie gestellt.*

*In einer randomisiert-kontrollierten doppelblinden Phase 3 - Studie (n = 251 RZA Fälle) konnte nachgewiesen werden, dass der Interleukin-6-Rezeptor Antagonist TCZ (in einer Dosis von 162mg s.c. wöchentlich) kombiniert mit einer GC-Therapie die Rate in Remission verbleibender Betroffener gegenüber denen mit einer GC-Monotherapie (+ Placebo) Behandelten signifikant erhöht, bei gleichzeitig deutlich reduziertem kumulativem GC-Bedarf und vergleichbaren Komplikationsraten [253]. Eine randomisiert-kontrollierte doppelblinde Phase 2 – Studie (n = 30 RZA-Fälle) zeigte ebenfalls eine höhere Rate von Remission nach 12 Wochen, ein erhöhtes rezidivfreies Überleben und einen verringerten GC-Bedarf in einer mit TCZ (8mg/kg i.v. vierwöchentlich) und Prednisolon behandelten Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (Prednisolon und Placebo) [263]. TCZ wurde auf dem Boden dieser Studiendaten für die Behandlung der Riesenzellarteriitis in einer Dosis von 162 mg s.c. wöchentlich zugelassen (und ist damit die bisher einzige in Europa zur Therapie der RZA zugelassene Substanz).*

*Die Therapie in beiden Studien ist über ca. 1 Jahr erfolgt, es liegen keine Daten oder verlässlichen Biomarker vor, aus denen eine notwendige Dauer der Fortführung einer Therapie mit TCZ sicher abgeleitet werden kann oder ob ein Reduktionsschema dem direkten Absetzen von TCZ vorzuziehen ist. Langzeitdaten der oben erwähnten Phase 2 – Studie zu TCZ bei RZA und der GiACTA-Studie zeigten, dass es nach Beendigung der Therapie mit TCZ bei einem Teil der Patienten im Verlauf zu einem Rezidiv kam [6, 252]. Weitere retrospektive oder open-label Studiendaten belegen die Wirksamkeit von TCZ bei der RZA [41, 156].*

*Es liegen drei randomisiert-kontrollierte doppelblinde Studien zur Effektivität von Methotrexat (MTX) bei RZA mit uneinheitlichen Ergebnissen vor. Jover et. al. (n = 42 Fälle) beschrieben, dass die Kombination von MTX 10mg p.o. wöchentlich mit Prednisolon (verglichen mit Placebo +Prednisolon) mit einer Reduktion des Rezidivrisikos und einer niedrigeren kumulativen GC-Dosis assoziiert war [125]. Zwei weitere Studien konnten keinen Nutzen einer MTX-Therapie kombiniert mit GC verglichen mit einer GC-Monotherapie (+ Placebo) belegen. Hoffman et. al. (n = 98 Fälle) konnten unter einer MTX-Dosierung von 0,15 mg MTX / kg KG p.o. (bei guter Verträglichkeit erhöht auf 0,25mg / kg KG, maximal 15mg) wöchentlich keine Reduktion von Rezidiven und keinen*

*GCeinsparenden Effekt für MTX nachweisen (mit der Ausnahme von signifikant weniger Rezidiven mit isolierter Polymyalgie) [111]. Spiera et. al. (n = 21 Fälle) verwendeten eine MTX-Startdosis von 7,5mg p.o. wöchentlich (Beginn sobald GC auf 30mg reduziert worden waren), die bei Rezidiven jeweils um 2,5mg wöchentlich erhöht wurde (Maximaldosis 20mg wöchentlich) [251]. Hierunter ließ sich kein GC-einsparender Effekt für MTX nachweisen. Eine gemeinsame Analyse der Datensätze der drei zuletzt genannten Studien in einer Metaanalyse ergab jedoch, dass MTX sowohl signifikant das Rezidiv-Risiko reduziert, als auch GC-einsparend wirkt [163]. Die Metaanalyse zeigte ein signifikant reduziertes Risiko für das erste und zweite Rezidiv, eine höhere Wahrscheinlichkeit für GC-freie Remission über 24 Wochen und eine niedrigere kumulative GC-Dosis zu Woche 48 bei mit MTX Behandelten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Unter der Therapie mit MTX kam es nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen als in den Placebo-Gruppen. Es ist zu beachten, dass MTX in den o.g. Studien per os und teils in relativ niedrigen Dosierungen verabreicht wurde. Ob MTX in höheren Dosen oder durch subkutane Verabreichung effektiver sein könnte (wie dies bei anderen rheumatischen Erkrankungen, z.B. Rheumatoider Arthritis angenommen wird), ist nicht durch Studien bei der RZA belegt [101]. Weitere retrospektive Studien geben Hinweise auf eine Effektivität von MTX bei RZA [139, 150]. Infolgedessen stellt MTX eine alternative Option zur GC-einsparenden Therapie dar, ist in dieser Indikation aber formal nicht zugelassen.*

*In der GiACTA – Studie wurde die GC-Dosis in den TCZ-Behandlungsarmen innerhalb von 26 Wochen vollständig ausgeschlichen. Mehr als 50% der an RZA Erkrankten blieben unter diesem Procedere auch nach 52 Wochen in Remission [253]. Daher sollte bei an RZA Erkrankten unter TCZ-Therapie eine raschere GC-Reduktion erwogen werden (unter entsprechenden Kontrollen, da unter dieser raschen GC-Reduktion auch in den TCZ-Behandlungsarmen Rezidive auftraten). Auch unter Therapie mit MTX könnte eine schnellere GC-Reduktion möglich sein, wobei mangels standardisierter Protokolle bzw. Studiendaten keine konkrete Empfehlung zu einem bestimmten Reduktionsschema abgegeben werden kann. Es liegt keine Studie vor, in der MTX und TCZ direkt verglichen worden sind. Die unterschiedlichen Studiendesigns schließen belastbare Schlussfolgerungen über die mögliche Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber dem anderen aus. Weitere Studien sind erforderlich, um die optimale Behandlungsdauer, das GC-Reduktions-Regime und Strategien zur Reduktion oder Beendigung der GC-einsparenden Therapie, die Kosteneffizienz und die Überwachung einer Therapie einer RZA unter TCZ oder MTX zu definieren.*

#### Andere Immunsuppressiva bei Riesenzellarteriitis

Für den Einsatz anderer Immunsuppressiva inklusive Biologika bei der RZA besteht keine oder eine nur sehr eingeschränkte Evidenz, da die wenigen kontrollierten randomisierten Studien entweder keine Wirksamkeit zeigten oder aufgrund methodischer Mängel einen signifikanten Bias aufweisen und somit keine generelle Therapieempfehlung begründen können.

#### Weitere Konventionelle Immunsuppressiva (außer Methotrexat)

Eine randomisiert-kontrollierte doppelblinde Studie berichtete einen GC-einsparenden Effekt für Azathioprin, jedoch wurden lediglich 31 Personen untersucht, diese litten teils an RZA, teils an PMR [61]. Aufgrund methodischer Mängel lässt sich aus diesen Daten keine überzeugende Evidenz für eine Wirksamkeit von Azathioprin bei der RZA ableiten [182].

Eine prospektive, nicht randomisierte Open-Label Studie und retrospektive Fallserien berichteten über einen möglichen Effekt von Leflunomid als GC-einsparende und das Rezidivrisiko reduzierende Substanz bei der RZA [5, 109, 257]. Retrospektive Fallserien berichten den erfolgreichen Einsatz von Cyclophosphamid (kontinuierlich p.o. oder i.v. Pulstherapie) bei RZA mit hohem GC-Bedarf [31, 155, 213]. Keine der Studien zu Leflunomid oder Cyclophosphamid war randomisiert, so dass ein niedriges Evidenzniveau vorliegt.

Cyclosporin A zeigte in einer kontrollierten Studie keinen GC-einsparenden Effekt. Eine Therapie mit Dapson zeigte in einer Studie Wirksamkeitssignale, ging jedoch mit häufigen und teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, sodass beide Medikamente zur Therapie der RZA keine günstige Datenlage haben [160, 230, 231].

#### Weitere Biologika (außer Tocilizumab)

Es liegen drei doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studien zu anti-TNF-Therapien bei RZA vor. In einer Studie wurde eine remissionserhaltende Therapie mit Infliximab (n=29) oder Placebo (n=16), jeweils zusammen mit GC bei Erkrankten mit der Neudiagnose einer RZA nach einer Remissionsinduktion mit GC verglichen. Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse einer Interimsanalyse bereits nach 22, statt wie geplant nach 54 Wochen abgebrochen. Die Daten ergeben keinen Vorteil für Infliximab bezüglich einer Rezidivfreiheit oder Möglichkeit zur Reduktion von GC ohne Rezidiv [112]. Eine weitere Studie verglich eine Therapie mit Etanercept (n=9) oder Placebo (n=9) kombiniert mit GC. Obwohl in der Etanerceptgruppe bei mehr Fällen als in der Placebogruppe (50% und 22%, Unterschied nicht statistisch signifikant) nach 12 Monaten eine GC-freie Kontrolle der RZA möglich war und in der Etanerceptgruppe eine signifikant niedrigere kumulative GC-Dosis nachweisbar war, lässt die Studie aufgrund der kleinen Fallzahl keine definitiven Schlüsse zu [169]. Eine weitere Studie verglich Adalimumab (n=34) mit Placebo (n=36) jeweils in Kombination mit GC bei neu diagnostizierter RZA. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Erreichens einer Remission unter niedrigdosierten GC nachgewiesen werden [239]. Zusammenfassend hat keine dieser Studien zu anti-TNF-Therapien eine Wirksamkeit bei RZA belegen können. Eine doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie zeigte eine (statistisch gerade signifikante) Reduktion des Rezidivrisikos, wenn Prednisolon mit Abatacept kombiniert wurde (gegenüber Placebo). Die Studie war nicht zur Untersuchung der Reduktion GC-induzierter Morbidität ausgelegt [144].

Es liegen eingeschränkte Daten zum Einsatz von Ustekinumab bei RZA vor, das möglicherweise einen GC-einsparenden Effekt bei RZA haben könnte [52, 53]. Weitere Studien sind notwendig, um die Effektivität von weiteren Biologika bei der RZA zu

definieren.

## 6. Rezidivbehandlung

### Empfehlung 6

Bei einem schweren Rezidiv einer Großgefäßvaskulitis soll erneut eine Glukokortikoid-Therapie begonnen, bzw. eine bestehende Glukokortikoid-Therapie intensiviert werden (Initialdosierung wie bei einer neu diagnostizierten Großgefäßvaskulitis). Bei einem leichten Rezidiv sollte die Glukokortikoid-Dosis auf mindestens die letzte wirksame Dosis erhöht werden. Eine glukokortikoid-sparende Therapie sollte bei rezidivierender Erkrankung begonnen oder angepasst werden.

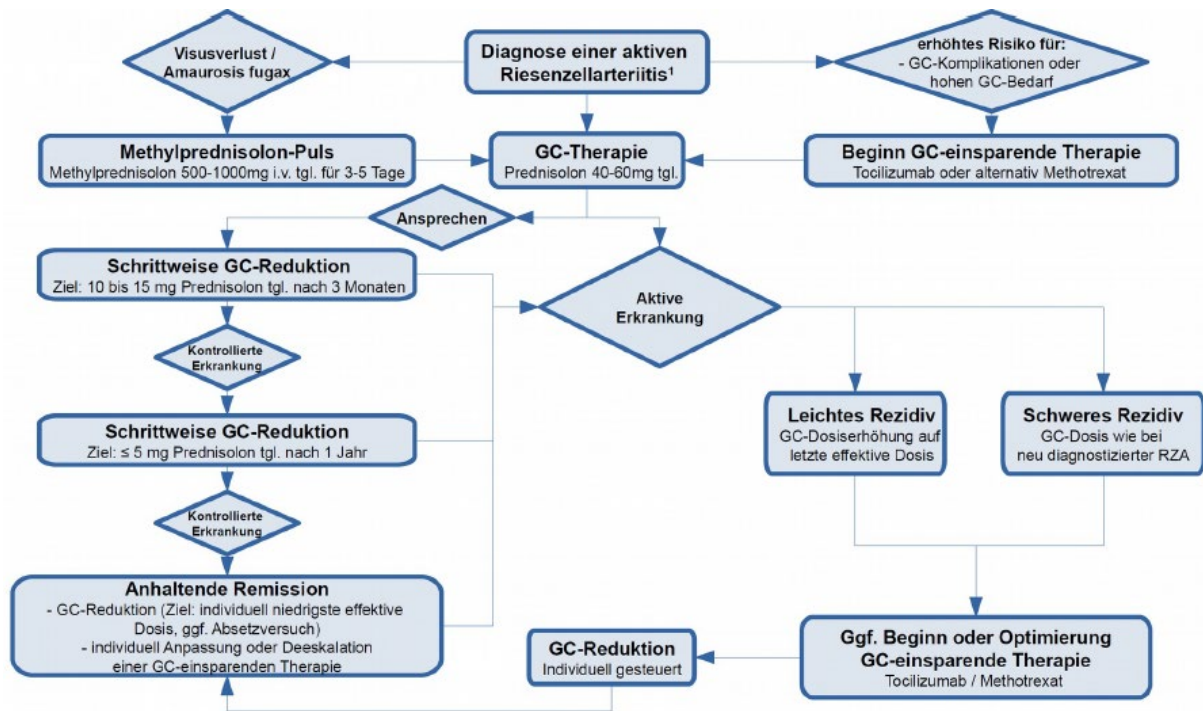
#### *Hintergrund*

*[...] Es gibt keine Studien, die speziell die Therapie von Rezidiven bei GGV untersuchten. Selbst bei größeren Kohortenstudien zu Rezidiven in der RZA fehlen häufig detaillierte Informationen zur Behandlung des Rezidivs bzgl. GC-Dosis und Reduktion, Beginn der Gabe von anderen Immunsuppressiva, usw. [132, 142]. Die Protokolle zur Rezidivbehandlung unterscheiden sich zwischen den kontrollierten Studien und die heterogenen Studiendesigns und Begleittherapien erlauben keine belastbare Schlussfolgerung, welche der verschiedenen Strategien die beste ist.*

*Bei rezidivierender GGV wird in der Regel eine GC-einsparende Therapie initiiert (falls nicht bereits bei Erstdiagnose begonnen) und / oder eine bereits bestehende GC-einsparende Therapie angepasst (z.B. Dosissteigerung oder Umstellung auf ein anderes Mittel).*

*Bisher gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien zur Rezidivtherapie bei GGV. Die GiACTA-Studie umfasste 132 an RZA Erkrankte mit Krankheitsrezidiv und TCZ war in dieser Situation der GC-Monotherapie überlegen [253]. Nach Absetzen von TCZ ließ sich im zweiten Abschnitt der GiACTA-Studie bei Rezidiven im Verlauf unter erneutem Beginn einer TCZ-Therapie in Kombination mit einer GC-Therapie wieder eine Remission erreichen [252].*

*Alle drei randomisiert-kontrollierten Studien zu MTX bei RZA umfassten nur neu diagnostizierter Erkrankungen. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass an RZA Erkrankte, die MTX erhielten, ein um 50% geringeres Risiko hatten, ein zweites Rezidiv zu entwickeln, was für eine Wirksamkeit von MTX auch nach Eintreten eines Rezidivs spricht. Andere Wirkstoffe wurden entweder nicht prospektiv untersucht oder zeigten keine Anzeichen für eine Wirksamkeit bei rezidivierender RZA. Bei trotz GC-Therapie und Einsatz konventioneller Immunsuppressiva rezidivierender TAK besteht die Option (gemäß Empfehlung 5), einen Wechsel auf einen TNF-Inhibitor oder TCZ durchzuführen.*



**Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Riesenzellerteriitis**

Schematische Darstellung der Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei RZA.

1: Beginn einer GC-Therapie umgehend bei begründetem V.a. RZA und rasche Komplettierung der Diagnostik (vgl. Empfehlung 1b)

GC: Glukokortikoide, i.v.: intravenös, mg: Milligramm, RZA: Riesenzellerteriitis, tgl: täglich

Referenzen: siehe LL [4]

Hellmich B et al., 2020 [4], siehe auch Monti S et al., 2019 [11].

European League against Rheumatism (EULAR)

2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

### Fragestellung

These recommendations have provided guidance to clinicians and researchers and have been widely cited. Since then, the results of several randomised clinical trials and cohort analyses have become available and the EULAR recommendations on imaging in LVV have been published recently. In light of these and other fundamental developments affecting key areas of management, the goal of the current project was to re-evaluate the literature in order to update the EULAR recommendations for the management of LVV.

**Table 1** Topics for the systematic literature search

SLR 1: General Management	SLR 2: Treatment
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Diagnosis: recognition, referral criteria, fast-track diagnosis, role of imaging for diagnosis, role of biopsy for diagnosis, interdisciplinary work-up, considerations for sub-types of disease such as cranial/ischaemic/large vessel, isolated aortitis, IgG4-related disease, LVV disease in other vasculitides.</li> <li>▶ Prognostic and therapeutic implications of disease phenotypes: cranial vs extra-cranial, isolated aortitis, other forms including IgG-4 related disease, imaging, other biomarkers, comorbidities and complications, disease damage versus activity.</li> <li>▶ Long-term follow-up of patients: clinical assessments and frequency, imaging, patient-reported outcomes, physical therapies and management of complications.</li> <li>▶ Patient education and other aspects of patients-centred care.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Drug therapy: dosing, length of therapy, outcome and treatment-related side effects for the following drugs: glucocorticoids, methotrexate and other non-biological immunosuppressive agents, tocilizumab and other biological agents.</li> <li>▶ Specific treatment of organ complications: loss of vision and stroke), relapsing, refractory, glucocorticoid-dependent disease.</li> <li>▶ Revascularisation procedures: indications for referral, management of aneurysms and/or vessel stenosis.</li> <li>▶ Adjunctive therapies and prophylaxis: aspirin, cardiovascular and cerebrovascular disease, infections, vaccination, osteoporosis.</li> </ul>

LVV, large vessel vasculitis; SLR, systematic literature review.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

Repräsentatives Gremium;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

Systematische Literaturrecherche; Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;

Formale Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren; finale Freigabe durch EULAR Executive Committee;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht dargelegt.

### Recherche/Suchzeitraum:

Two SLRs were performed according to the EULAR operating procedures.<sup>4</sup> MEDLINE, EMBASE and Cochrane CENTRAL library were searched from inception of each database (1946, 1974 and 1993, respectively) to 31 of December 2017.

### LoE

levels of evidence (LoE) were assigned according to the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine LoE.

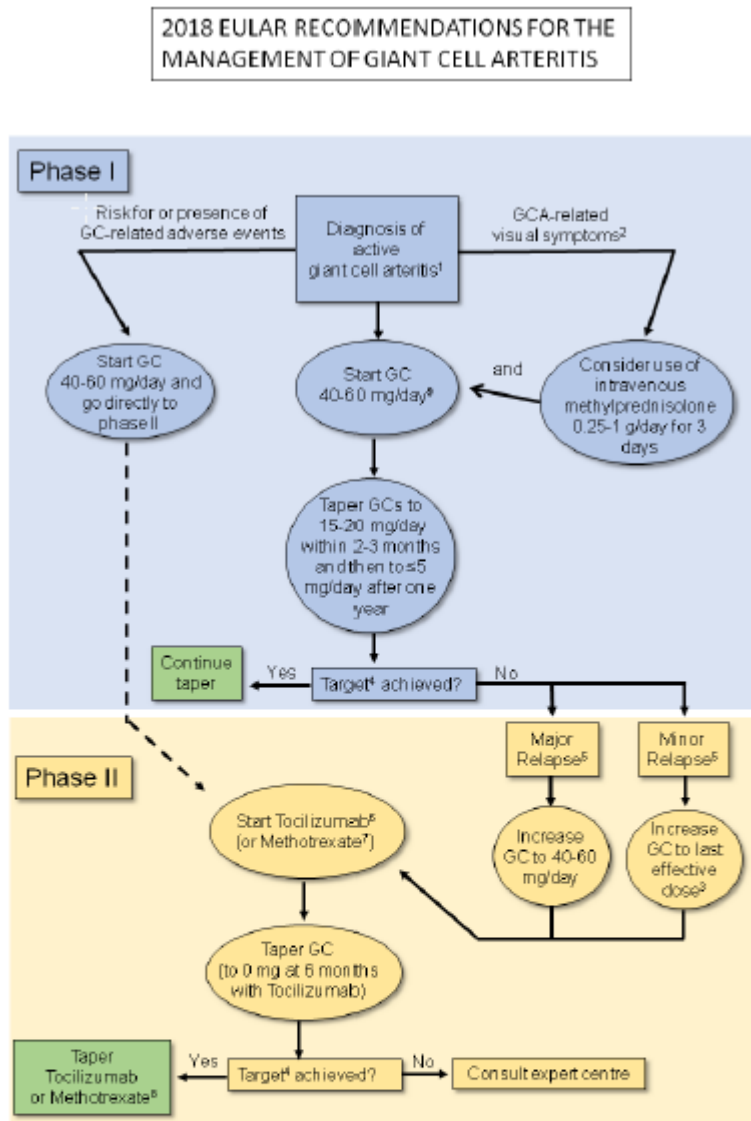
Risk of bias (RoB) was assessed using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for randomised controlled trials (RCTs) and the Newcastle-Ottawa scale for observational studies.<sup>7</sup>

### GoR

Agreement on each recommendation and on the overarching principles on a scale of 0–10 (10 meaning full agreement) was given anonymously after the meeting by e-mail. A research agenda was formulated based on controversial issues and gaps in the evidence. The final manuscript was approved by the EULAR Executive Committee.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien):

## Empfehlungen



**Figure 1** The 2018 EULAR algorithm for pharmacological treatment of giant cell arteritis (GCA). GC, glucocorticoids. <sup>1</sup>A clinical diagnosis of GCA should be confirmed by either imaging or biopsy<sup>2</sup>; acute loss of vision, amaurosis fugax<sup>3</sup>; or 5–15 mg/day above the last effective dose<sup>4</sup>; the treatment target is sustained remission (absence of clinical signs and symptoms of active GCA+normal acute phase reactants) plus ability to taper GCs to the specified target without relapse<sup>5</sup>; see table 2 for definitions<sup>6</sup>; recommended dose is 162 mg<sup>7</sup>; minimum recommended dose is 15 mg<sup>8</sup>; to be decided on an individual basis (lack of evidence)<sup>9</sup>; in patients with GCA-related visual symptoms consider a starting dose of 60 mg prednisone per day after GC administration.

High dose GC therapy (40–60 mg/day prednisone-equivalent) should be initiated immediately for induction of remission in active GCA or TAK. Once disease is controlled, we recommend tapering the GC dose to a target dose of 15–20 mg/day within 2–3 months and after 1 year to  $\leq 5$  mg/day (for GCA) and to  $\leq 10$  mg/day (for TAK)

Induction treatment with a starting GC dose of 40–60 mg per day (all GC doses discussed in this article are prednis(ol)one equivalent) leads to remission in the majority of patients with LVV. Although the maximum genomic effect of GCs is around 100 mg of prednisone-equivalent, there is no clear evidence that starting doses of above 60 mg per day are more effective than 60 mg per day in the prevention of ischaemic events or other relevant endpoints. It should be noted that the genomic effects of glucocorticoids depend on certain patient-specific pharmacokinetic and pharmacodynamic factors. These include for example total cell number (indirectly quantified by weight), numbers of glucocorticoid receptors per cell, and glucocorticoid receptor binding affinity. The relatively high variability of these factors explains why neither the dose-dependent efficacy of a glucocorticoid therapy can be predicted absolutely correctly, nor a weight-adapted therapy with glucocorticoids is recommended. As a consequence, and since differences between certain dosages or weight-adapted glucocorticoid dosages have not been rigorously tested in clinical trials, the current recommendations provide dose ranges. In patients with GCA with acute visual loss or amaurosis fugax, the administration of 0.25–1 g intravenous methylprednisolone for up to 3 days should be considered, because these high doses have both genomic and rapid non-genomic effects. However, there are only low-quality retrospective clinical data supporting this recommendation. Referral for intravenous GC therapy should not delay treatment with oral GC. The SLR revealed quality issues in both randomised controlled clinical trials (RCTs) of high dose pulse intravenous GC therapy in patients without visual symptoms. In view of the limited quality of evidence, the task force recommends limiting the use of intravenous pulse GC therapy to patients with complicated GCA such as those with GCA-related visual symptoms. We recommend tapering the GC dose, once remission has been achieved. A GC taper regimen must weigh the risk of relapse against the risk of GC-related adverse events. In GCA, relapses are common once the GC dose is tapered. Several large observational cohort studies have shown relapse rates of 34%–75% in patients with GCA treated with GC therapy.<sup>33 49–58</sup> The large variation of relapse risk in those studies was most likely due to different definitions for relapse (eg, symptoms plus CRP increase vs symptoms or CRP increase) and different tapering protocols. Each relapse requires a reinstatement or a dose-increase of GCs resulting in high cumulative GC exposure in a substantial proportion of patients which then leads to an increased risk of GC-related adverse events. A RCT of tocilizumab (TCZ) for treatment of GCA contained two placebo arms, one with a 26-week GC taper protocol and the other with a 52-week taper protocol. Prednisone doses were identical in both arms until 20 mg/day with similar numbers of relapses in both groups; from week 15 onwards the arm with the faster dose reduction appeared to be associated with a higher relapse risk. Data from an earlier open label prospective observational study comparing two different GC taper protocols also showed a rapid taper protocol to be less effective than a standard taper in maintaining remission. For patients who are not eligible for GC sparing therapy, we advise against the use of these rapid taper regimens in standard clinical practice; they reflect clinical trial designs

with the intention to test the GC sparing property of experimental adjunctive agents. In summary, considering the increased relapse risk after early taper and/or reduction of the GC dose below 5 mg/day, we recommend tapering the GC dose in GCA to a target of mg/day within 2–3 months and then to  $\leq 5$  mg/day after 1 year (figure 1). Despite the lack of data regarding the optimal length of GC therapy, the majority of panel members reported that it usually takes about 2 years or more before GCs can be stopped. In patients receiving GC-sparing therapy, faster GC taper and earlier withdrawal of GCs should be considered on an individual basis, given the lack of data. In patients treated with TCZ, the published rapid 26-week GC taper may be attempted in order to significantly reduce the cumulative dose. It is not known if even faster or conversely more prolonged GC withdrawal during TCZ therapy may lead to improved outcomes. For TAK, there are no studies comparing different GC taper protocols. Clinical experience suggests that a starting dose of 40–60 mg per day is appropriate for the majority of patients, while patients with more localised disease may respond to lower initial GC doses of 25–30 mg per day. In a recent small RCT of TCZ in TAK, a taper of GC in the placebo group by 10% per week after week four resulted in a high relapse rate (around 80% during weeks 8–16). A similar relapse rate in TAK patients treated with GC monotherapy was observed in a recent RCT of abatacept. We therefore recommend that in patients who have reached a GC dose of 15–20 mg/day after 2–3 months, GC doses should subsequently be reduced more slowly as compared with GCA, targeting a dose of  $\leq 10$  mg/day after 1 year (figure 2).

Adjunctive therapy should be used in selected patients with GCA (refractory or relapsing disease, the presence or an increased risk of GC related adverse effects or complications) using TCZ. Methotrexate may be used as an alternative

The original recommendations suggested adjunctive immunosuppressive therapy in all patients with LVV. However, although the risk of relapse in GCA is high, a substantial number of patients with GCA treated with GC monotherapy do not relapse and are able to taper the GC dose according to a target of  $\leq 5$  mg/day after 1 year, a dose which the EULAR task force considered to be acceptably safe. Therefore, we recommend limiting the use of adjunctive therapy to patients who have already developed, or have either an increased risk of developing GC-related side effects or complications, such as osteoporosis, diabetes, cardiovascular disease or glaucoma, or for relapsing patients irrespective of other risk factors. Given the high prevalence of comorbidities in the elderly population affected by GCA, the decision to use adjunctive immunosuppressive therapy in the individual patient should be balanced against potential risks for treatment-related complications, such as the increased risk of lower intestinal perforations reported in patients with rheumatoid arthritis receiving TCZ. So far, no consistent factors have been identified at the time of diagnosis to predict an increased relapse risk and risk for subsequent high GC exposure in LVV. Therefore, the identification of reliable predictive factors for relapse and prolonged GC requirement in LVV remains an important topic for future research. Two high-quality randomised controlled clinical trials in patients with GCA have shown that adjunctive administration of TCZ reduces the risk of relapse and cumulative GC exposure compared with GC monotherapy. Because TCZ suppresses CRP synthesis in the liver, the presence of a normal CRP or ESR may be falsely reassuring, although sensitivity analyses in the GiACTA trial suggest that this problem did not affect the primary outcome. However, with the limited reliability of acute phase reactants for

activity assessment in patients receiving TCZ, follow-up is largely symptom-based, which can make monitoring disease activity difficult. Thus, further studies on the role of imaging and other biomarkers for disease monitoring are needed. As high-quality long-term data are missing, it is not known if TCZ can reduce the risk of aneurysms or vascular stenosis. Hypothetically, the development of vascular long-term damage may occur despite TCZ therapy. Of three RCTs on the use of methotrexate (MTX) in newly diagnosed GCA, only one met its primary endpoint. As outlined in our SLR analysis in more detail, all of these trials were conducted more than 20 years ago, had differences in the study design and sample size which could have all accounted for the divergent outcomes. Importantly, the maximum weekly MTX doses of 7.5, 10 and 15 mg p.o. used in all three studies were lower than those used in clinical practice today. Despite methodological limitations of the individual studies, a high quality meta-analysis using pooled individual patient data from these trials demonstrated a reduced risk of first relapse (HR 0.65, 95% CI 0.44 to 0.98,  $p=0.04$ ) and second relapse (HR 0.49, 95% CI 0.27 to 0.89,  $p=0.02$ ), a higher probability of GC-free remission for  $\geq 24$  weeks (HR 2.84, 95% CI 1.52 to 5.28,  $p<0.001$ ) and a lower cumulative GC dose of  $-842$  mg at week 48 in patients treated with MTX versus controls. Of note, adverse events and early withdrawals were not different between MTX and placebo groups in the metaanalysis. There are no trials comparing TCZ and MTX in GCA and the differing study designs preclude strong conclusions about the potential superiority of one agent over the other. However, compared with MTX, the effect size of TCZ in terms of relapse risk reduction and GC sparing seems larger and the meta-analysis on MTX revealed heterogeneity of results between the individual studies. Therefore, TCZ provides a higher confidence in achieving a clinically relevant treatment effect as compared with MTX. Further studies are needed to define the optimal length of treatment, GC taper regimens, cost effectiveness and monitoring. At present, there are few and only low-quality data on long-term treatment with MTX or TCZ in GCA. Therefore, the duration of treatment and potential dose reductions must be decided on an individual basis. As current evidence does not suggest an excessive risk of treatment-related complications of TCZ or MTX as compared with other indications, patients should be monitored for treatment-related side effects according to existing guidelines for other diseases. Data for other adjunctive therapies are either sparse (abatacept), derived from low-quality studies (ustekinumab, azathioprine, leflunomide, cyclophosphamide, dapsone, etanercept) or negative (adalimumab, infliximab, cyclosporine).

In case of major relapse (either with signs or symptoms of ischaemia or progressive vascular inflammation) we recommend reinstatement or dose escalation of GC therapy as recommended for new onset disease. For minor relapses we recommend an increase in GC dose to at least the last effective dose. Initiation or modification of adjunctive therapy should be considered particularly after recurrent disease relapses

There are no studies specifically addressing the treatment of relapse in LVV. Even larger cohort studies on relapses in GCA often lack detailed information on treatment of the relapse (GC dose, tapering, initiation of adjunctive treatment, etc). Protocols for relapse treatment differ among RCTs and the heterogeneous study designs and adjunctive therapies do not allow for robust conclusions regarding which of the different strategies is the best. Major relapses impose the risk of subsequent organ damage due to ischaemia and/or progressive vascular inflammation (eg, progressive large vessel stenosis) and should therefore be treated like new-onset disease with

high dose GC (initial dose 40–60 mg/day) as outlined above (recommendations 3 and 4). In case of a minor relapse (eg, recurring isolated polymyalgia rheumatica (PMR) symptoms), we recommend an increase of the daily GCs dose either to the last effective dose or to 5–15 mg above this dose, the latter being common practice in many centres. Disease relapses in LVV are most commonly but not always accompanied by an increase of ESR and CRP. In the absence of symptoms of LVV, a rise of ESR or CRP should not automatically prompt an immediate escalation of immunosuppressive therapy. Infections should be ruled out first. If repeated measurements confirm a substantial elevation of ESR and CRP and if there is no evidence for another cause of the inflammatory response, large vessel imaging should be considered. In the presence of less specific symptoms (eg, diffuse headache) in patients with normal inflammatory markers, imaging (ultrasound, MRI or PET-CT) may be helpful.<sup>2</sup> However, signals of vessel wall inflammation on imaging may persist even in complete clinical remission. At present, it is unknown if such residual activity represents true active disease or remodelling. Therefore, such imaging findings observed during follow-up have to be interpreted with caution considering the disease course of the individual patient and by comparing them to imaging findings previously obtained. As outlined in recommendation 5, we recommend adjunctive GC sparing therapy (if not already begun at disease onset) or a modification (dose escalation or switch to another agent) of an already existing GC-sparing therapy in relapsing patients in order to improve long-term disease control. So far, there are no RCTs that have specifically focused on the adjunctive treatment of relapses. However, the GiACTA trial included 132 relapsing patients and TCZ was superior to GC monotherapy in this situation. All three RCTs of MTX in GCA included patients with new onset disease only. However, patients who received MTX had a 50% lower risk ( $p=0.02$ ) of developing a second relapse in a meta-analysis, thus providing evidence for the efficacy of MTX after a first relapse. Other agents have either not been studied prospectively or showed no signs of efficacy in relapsing GCA. In relapsing TAK despite treatment with GC plus a conventional immunosuppressive agent, a TNF-inhibitor or TCZ can be used as second line agent (see also recommendation 6).

**Table 3** EULAR recommendations for the management of LVV—2018 update

LoE      SoR      FV (%)      LoA (0–10)

Recommendations					
1	All patients presenting with signs and symptoms suggestive of GCA should be urgently referred to a specialist team for further multidisciplinary diagnostic work-up and management	2b	C	91	9.2±2.1
2	All patients presenting with signs and symptoms suggestive of TAK should be referred to a specialist team for multidisciplinary diagnostic work-up and management	5	D	100	9.6±0.9
3	A suspected diagnosis of LVV should be confirmed by imaging (ultrasound* or MRI <sup>§</sup> for temporal or other cranial arteries, ultrasound, CT, PET-CT or MRI for the aorta/extracranial arteries <sup>¶</sup> ) or histology (TAB*)	*1b §2b ¶3	*A §B ¶C	*100 §100 ¶100	9.5±0.9 9.3±1.2 9.6±0.8
4	High dose glucocorticoid (GC) therapy (40–60 mg/day prednisone-equivalent) should be initiated immediately for induction of remission in active GCA <sup>§</sup> or TAK <sup>+</sup> . Once disease is controlled, we recommend tapering the GC dose to a target dose of 15–20 mg/day within 2–3 months and after 1 year to ≤5 mg/day (for GCA) and to ≤10 mg/day (for TAK)	§4 +5 5	§C +D D	§100 +100 87	9.8±0.6 9.8±0.5 9.5±0.9
5	Adjunctive therapy should be used in selected patients with GCA (refractory or relapsing disease, the presence or an increased risk of GC related adverse effects or complications) using tocilizumab***. Methotrexate may be used as an alternative <sup>§§</sup>	**1b §§1a-	**A §§A	**100 §§100	9.4±0.8 9.4±0.8
6	Non-biologic disease modifying agents should be given in combination with GC in all patients with TAK <sup>¶</sup> . Tocilizumab or TNF-inhibitors can be considered in case of relapsing or refractory disease despite conventional DMARD therapy <sup>¶</sup>	4	C	100	9.4±1.2
7	In case of major relapse (either with signs or symptoms of ischaemia or progressive vascular inflammation) we recommend reinstatement or dose escalation of GC therapy as recommended for new onset disease. <sup>¶¶</sup> For minor relapses we recommend an increase in GC dose at least to the last effective dose.* Initiation or modification of adjunctive therapy should be considered particularly after recurrent disease relapses <sup>§§</sup>	¶¶2b §§1b	¶¶C §§A	¶¶95 §§95	9.5±1.0 9.6±1.0
8	Antiplatelet or anticoagulant therapy should not be routinely used for treatment of LVV unless it is indicated for other reasons (eg, coronary heart disease or cerebrovascular disease etc). In special situations such as vascular ischaemic complications or high risk of cardiovascular disease, these might be considered on an individual basis	4	C	100	9.4±0.8
9	In LVV, elective endovascular interventions or reconstructive surgery should be performed in phases of stable remission. However, arterial vessel dissection or critical vascular ischaemia requires urgent referral to a vascular team	4	C	95	9.8±0.5
10	Regular follow-up and monitoring of disease activity in patients with LVV is recommended, primarily based on symptoms, clinical findings and ESR/CRP levels	3b	C	100	9.6±0.6

The LoE was determined for different parts of each recommendation (referred to with different signs such as \* or §). The level of agreement was computed on a 0–10 scale. DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; FV, final vote (% of expert panel members that agreed to the recommendation); LVV, large vessel vasculitis; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; NA, not applicable; SoR, strength of recommendation; TAB, temporal artery biopsy; TAK, Takayasu arteritis; TNF, tumour necrosis factor.

## Mackie SL et al., 2020 [9].

### British Society for Rheumatology

#### British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis

##### Fragestellung

The objective is to provide guidance for clinicians in the diagnosis and treatment of GCA. The guideline is supported by evidence wherever some evidence exists and by expert consensus where current evidence alone cannot provide a definite answer. The patient population covered by the guideline includes those patients in whom GCA is suspected sufficiently strongly that a decision to initiate glucocorticoid treatment is made. The guideline is not limited to GCA-related temporal (cranial) arteritis but also includes patients presenting with LV-GCA and limited forms of GCA with or without an association with PMR.

##### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Das NICE hat den Prozess der BSR zur Erstellung ihrer Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der Riesenzellarteriitis akkreditiert. Die Akkreditierung ist ab dem 29. Mai 2019 für 5 Jahre gültig.

Repräsentatives Gremium;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, The guideline will be updated after 3 years.

#### Recherche/Suchzeitraum:

Ovid MEDLINE (1946), Embase (1988), Cochrane Central Register of Controlled Trials (1996) and Cochrane Systematic Reviews (1993). The search was last updated on 23 June 2018.

#### LoE

We evaluated the quality of evidence using the approach set out by GRADE

After assessing these five domains the overall quality of evidence (QoE) was assessed as:

1. High quality evidence [indicated by ++++ (A) – further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect]
2. Moderate quality [indicated by +++ (B) – further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate]
3. Low quality [indicated by ++ (C) – further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate]
4. Very low quality [indicated by + (D) – any estimate of effect is very uncertain]

#### GoR

Using the evidence profiles, recommendations were proposed for each key question according to the GRADE methodology: The GRADE system offers two grades of recommendations: strong' and 'conditional'.

Finally, the working group voted by scoring each recommendation on a 0–10 scale. The consensus score was defined as the mean of all scores received.

#### Sonstige methodische Hinweise

-

## General principles

### How should suspected GCA be treated?

1. Patients in whom GCA is strongly suspected should be immediately treated with high-dose glucocorticoids. Consensus score: 9.61.

### How quickly should patients with suspected GCA be referred for evaluation?

2. GCA is a medical emergency. Each local healthcare organization should have information available to frontline clinicians, such as general practitioners and clinicians working in acute care, on how to refer patients with suspected GCA urgently for local specialist evaluation. Patients should be evaluated by a specialist ideally on the same working day if possible and in all cases within 3 working days. Consensus score: 9.17.

### What plans should be made for possible future GCA relapses?

8. During glucocorticoid taper and after glucocorticoid cessation, patients should be informed what symptoms may suggest GCA relapse and what action the patient should take in these circumstances, including the first point of contact for medical advice and how to contact the team providing specialist care. Consensus score: 9.81.

**TABLE 3** Examples of symptoms that may signify relapse of GCA during glucocorticoid taper that require further evaluation and, if judged to be due to GCA relapse, escalation of glucocorticoid treatment

Symptom	Possible significance in a patient with GCA	Action to consider if symptom is judged to be due to GCA relapse
Return of headache symptoms	Possible GCA relapse without ischaemic manifestations	Return to previous higher prednisolone dose
Jaw or tongue claudication	Possible GCA relapse with ischaemic manifestations	Consider high-dose oral prednisolone (40–60 mg) with or without glucocorticoid-sparing agent
Weight loss, fever, night sweats, anaemia, persistent acute phase response, new/recurrent PMR symptoms, limb claudication, abdominal pain or back pain	Possible GCA-related inflammation of the aorta and/or its proximal branches	Investigate with vascular imaging (MRI, CT or FDG-PET/CT); consider increasing oral prednisolone and/or adding glucocorticoid-sparing agent

This table outlines how new symptoms in GCA patients, in the absence of other risk factors or significant comorbidities, may influence management decisions. New visual loss or diplopia should be urgently evaluated by an ophthalmologist. Acute phase markers should be measured and, if found to be elevated, may increase the clinical suspicion of GCA relapse. At present, the only agents with any evidence for glucocorticoid-sparing in GCA are methotrexate and tocilizumab.

## CONDITIONAL RECOMMENDATION

3. Conditional recommendation: The standard initial glucocorticoid dose for GCA is 40–60mg oral prednis(ol)one per day. QoE: 1. Consensus score: 9.44.
4. Conditional recommendation: GCA patients with acute or intermittent visual loss may initially be given 500 mg–1 g intravenous methylprednisolone daily for up to 3 consecutive days before

commencing oral prednis(ol)one therapy. If intravenous therapy is not immediately possible, this should not delay initiation of oral prednis(ol)one. QoE: 1. Consensus score: 9.00.

5. Conditional recommendation: Glucocorticoid dose should be tapered to zero over 12–18 months, providing there is no return of GCA symptoms, signs or laboratory markers of inflammation. A more rapid dose reduction is appropriate for patients at high risk of glucocorticoid toxicity and/or those receiving concomitant glucocorticoid-sparing therapy. QoE: 1. Consensus score: 8.81
6. Conditional recommendation: Patients should be prescribed a single daily dose of glucocorticoid rather than alternate day dosing or divided daily dosing. QoE: 1. Consensus score: 9.53.
7. No recommendation can be made for the use of modified-release prednisone in the treatment of GCA. QoE: insufficient evidence. Consensus score: 9.72.
8. Conditional recommendation: MTX might be considered for GCA, in combination with a glucocorticoid taper, in patients at high risk of glucocorticoid toxicity or who relapse. There is insufficient evidence to recommend any other oral immunosuppressive agent in GCA, including azathioprine, leflunomide or mycophenolate mofetil. QoE: 11. Consensus score: 8.92.
9. Strong recommendation: Tocilizumab can be considered for GCA, in combination with a glucocorticoid taper, especially in patients at high risk of glucocorticoid toxicity or who relapse. TNF inhibitors are not recommended in GCA. QoE: 111. Consensus score: 9.61.

---

**Maz SA et al., 2021 [10], siehe auch Dua S et al., 2021 [5].**

*American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation*

2021 Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis

### **Zielsetzung**

To provide evidence-based recommendations and expert guidance for the management of giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TAK) as exemplars of large vessel vasculitis.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht dargelegt.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- To identify relevant evidence for the PICO questions, a medical librarian, in collaboration with the Literature Review Team, performed systematic searches of the published English language literature. OVID Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library (including Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); and Health Technology Assessments (HTA)) were searched from the beginning of each database through June 21, 2018; updated searches were conducted from this date to July 1, 2019 for all topics, and a final targeted GPA search on July 14, 2020. (Supplementary Appendices 4 and 5).

#### LoE

- The quality of evidence for each outcome was evaluated in duplicate by two independent reviewers using GRADE quality assessment criteria with discordance resolved by discussion.
- Risk of bias (RoB) of each primary study was assessed using the Cochrane risk of bias tool for randomized trials and using a modified New-Castle Ottawa scale for observational studies.

#### GoR

- The Voting Panel received the evidence report for review before it met to discuss and decide on the final recommendations. During the two-day, face-to-face meeting, the Voting Panel, for each PICO question, reviewed the evidence and provided votes on the direction and strength of the recommendations. The in-person voting process was conducted using Poll Everywhere software ([www.polleverywhere.com](http://www.polleverywhere.com)), with a follow-up online survey to vote on clarifications/unresolved questions. A 70% consensus was used as the threshold for a recommendation; if 70% consensus was not achieved during an initial vote, the panel members held additional discussions before re-voting until at least 70% consensus was achieved.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Erratum liegt vor; bezieht sich nur auf Diagnose.

## Empfehlungen

**Table 3.** Recommendations/statements for treatment (medical management and surgical intervention) and clinical/laboratory monitoring in GCA\*

Recommendation/statement	GCA PICO question informing recommendation and discussion	Level of evidence
Medical management		
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA without manifestations of cranial ischemia, we conditionally recommend initiating treatment with high-dose oral GCs over IV pulse GCs.	11	Very low to low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA with threatened vision loss, we conditionally recommend initiating treatment with IV pulse GCs over high-dose oral GCs.	12	Very low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend dosing oral GCs daily over an alternate-day schedule.	18	Low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend initiating treatment with high-dose oral GCs over moderate-dose oral GCs.	14	Very low to low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend the use of oral GCs with tocilizumab over oral GCs alone.	15, 16, 17	Low to high
Recommendation: For patients with GCA with active extracranial large vessel involvement, we conditionally recommend treatment with oral GCs combined with a non-GC immunosuppressive agent over oral GCs alone.	21	Very low to low
Ungraded position statement: The optimal duration of therapy with GCs for GCA is not well established and should be guided by the patient's values and preferences.	20	Low to moderate
Recommendation: In patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend <i>against</i> the use of an HMG-CoA reductase inhibitor ("statin") specifically for the treatment of GCA.	19	Very low
Recommendation: For patients with GCA who have critical or flow-limiting involvement of the vertebral or carotid arteries, we conditionally recommend adding aspirin.	13	Very low to moderate
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse while receiving moderate-to-high-dose GCs, we conditionally recommend adding a non-GC immunosuppressive drug.	Relapse 2	†
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with symptoms of cranial ischemia, we conditionally recommend adding a non-GC immunosuppressive agent and increasing the dose of GCs over increasing the dose of GCs alone.	Relapse 1, 3	†
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with symptoms of cranial ischemia while receiving GCs, we conditionally recommend adding tocilizumab and increasing the dose of GCs over adding methotrexate and increasing the dose of GCs.	Relapse 4	†

\* For the population, intervention, comparator, and outcome (PICO) questions used in the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology, as developed for giant cell arteritis (GCA), please refer to Supplementary Appendix 2 (available on the Arthritis & Rheumatology website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41774/abstract>). GCs = glucocorticoids; IV = intravenous; HMG-CoA = hydroxymethylglutaryl-coenzyme A.

† PICO question was developed after completion of literature review and evidence reports. Data from studies already included in evidence reports were reviewed, but no dedicated literature review was performed for these questions. Recommendation was formed from available evidence and expert opinion.

‡ Ungraded position statement was not based on a specific PICO question.

**Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA without manifestations of cranial ischemia, we conditionally recommend initiating treatment with high-dose oral glucocorticoids over intravenous (IV) pulse glucocorticoids.**

Cranial ischemic manifestations include visual and neurologic involvement such as amaurosis fugax, vision loss, and stroke. Some studies have suggested that the use of IV pulse glucocorticoids in this patient group could decrease disease relapse and increase remission rates. However, routine use of IV pulse glucocorticoids can also be associated with increased risks, including infections, that may outweigh the benefits, especially in the elderly (47,48).

**Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA with threatened vision loss, we conditionally recommend initiating treatment with IV pulse glucocorticoids over high-dose oral glucocorticoids.**

Studies investigating the effect of IV pulse glucocorticoids in patients with GCA and cranial ischemia have demonstrated conflicting results. However, this population is at high risk for vision

loss as well as toxicity from glucocorticoid use. IV pulse gluco-corticoids can be used in patients with the highest risk of vision loss, but this decision should be guided by the patient's clinical condition, values, and preferences (49,50).

**Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend dosing oral glucocorticoids daily over an alternate-day schedule.**

This recommendation is conditional solely due to the low level of evidence, which indicates higher remission rates in patients receiving daily dosing. The panel did not identify any situations in which alternate-day dosing of prednisone would be preferred (51).

**Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend initiating treatment with high- dose oral glucocorticoids over moderate- dose oral glucocorticoids.**

We recommend starting high- dose oral glucocorticoids to achieve rapid disease control followed by tapering the glucocorticoid dose (weeks to months) to avoid prolonged high- dose treatment and reduce toxicity. The dosing and duration of oral glucocorticoid therapy can be variable depending on a patient's manifestations and comorbidities and whether the use of a glucocorticoid- sparing agent was also initiated. Studies sup- porting the efficacy and lower toxicity of moderate- dose glucocorticoids are of low quality, which prevents the Voting Panel from recommending moderate- dose glucocorticoids as initial therapy. Moderate- dose glucocorticoids may be used in patients with significant risk of severe glucocorticoid toxicity and in patients with low risk of vision loss or other life- or organ- threatening complications (48– 53).

**Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend the use of oral glucocorticoids with tocilizumab over oral glucocorticoids alone.**

A trial published in 2017 (8) demonstrated that tocilizumab has a significant glucocorticoid- sparing effect in GCA, and thus, tocilizumab should be considered for initial treatment. How- ever, methotrexate with glucocorticoids, as well as glucocorti- coids alone, can also be considered as initial treatment for newly diagnosed GCA. The decision to treat with tocilizumab and glucocorticoids, methotrexate and glucocorticoids, or glucocorticoid monotherapy for initial therapy should be made based on the physician's experience and the patient's clinical condition, values, and preferences. Lack of long- term follow- up data on tocilizumab and cost may limit its use (8,54). Abatacept with glucocorticoids can also be considered if these other agents are not effective (55).

**Recommendation: For patients with GCA with active extracranial large vessel involvement, we conditionally recommend treatment with oral glucocorticoids combined with a nonglucocorticoid immunosuppressive agent over oral glucocorticoids alone.**

Management of GCA in patients with new, persistent, or worsening extracranial symptoms (e.g., limb claudication) or signs (e.g., imaging findings) attributed to GCA can include the addition of nonglucocorticoid immunosuppressive agents. These agents include biologic agents (e.g., tocilizumab) as well as oral therapies (e.g., methotrexate) (56,57). However, the Voting Panel

recognizes that there are few high- quality studies evaluating the efficacy of these agents for this patient group. While there is stronger clinical evidence supporting the use of tocilizumab compared to meth-otrexate for the treatment of GCA, methotrexate can be considered for patients unable to use tocilizumab due to factors such as recurrent infections, history of gastrointestinal perforations or diverticulitis, and cost.

**Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse while receiving moderate- to- high– dose glucocorticoids, we conditionally recommend adding a nonglucocorticoid immunosuppressive drug.**

Relapses of any type while receiving moderate- to- high– dose glucocorticoids indicate that it is unlikely that it will be possible for glucocorticoids to be tapered to a low dose. Therefore, glucocorticoid- sparing therapy should be considered.

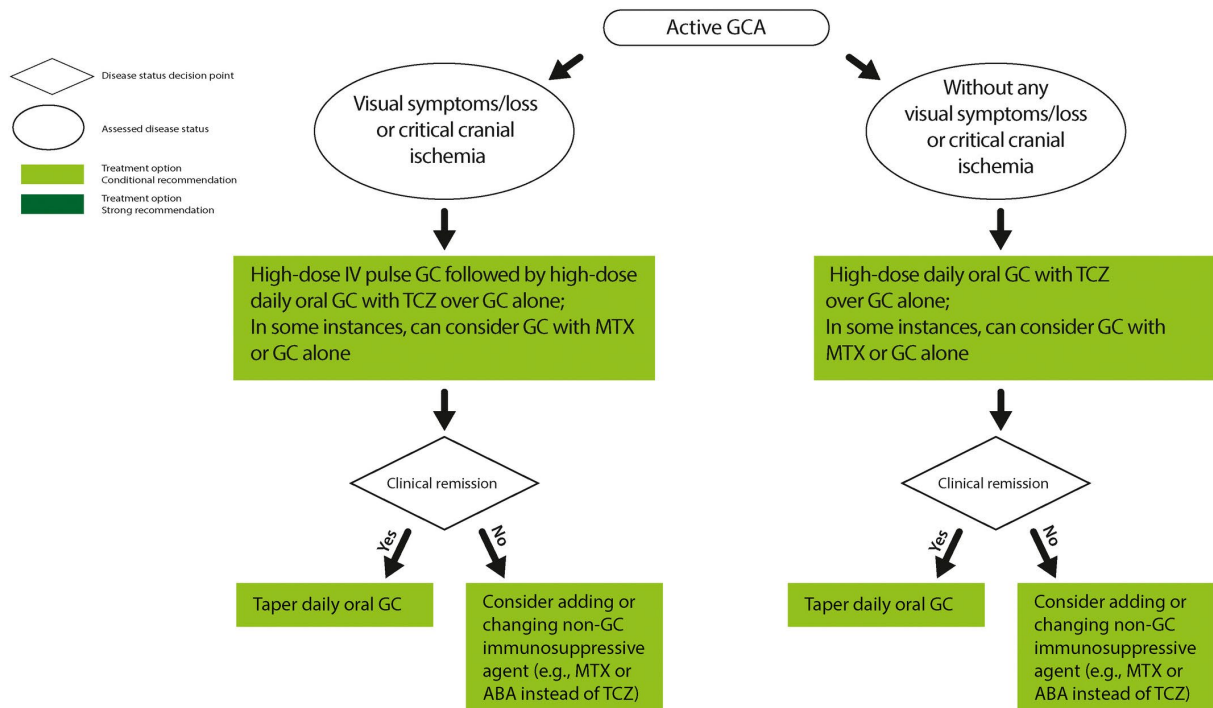
**Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with symptoms of cranial ischemia, we conditionally recommend adding a nonglucocorticoid immunosuppressive agent and increasing the dose of glucocorticoids over increasing the dose of glucocorticoids alone.**

Nonglucocorticoid immunosuppressive agents considered in this situation include tocilizumab and methotrexate (8,65,66). Relapses with symptoms of polymyalgia rheumatica may be controlled by increasing the dose of glucocorticoids alone.

**Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with cranial symptoms while receiving glucocorticoids, we conditionally recommend adding tocilizumab and increasing the dose of glucocorticoids over adding methotrexate and increasing the dose of glucocorticoids.**

Tocilizumab is an effective glucocorticoid- sparing agent for GCA (8,54). While there are no comparative studies, the glucocorticoid- sparing effect seen with methotrexate is smaller than the effect seen with tocilizumab (8,55,65– 67). While the glucocorticoid- sparing effect of tocilizumab is best quantified using the subcutaneous formulation (8), IV tocilizumab has also been shown to be glucocorticoid- sparing (54). Again, methotrexate can be considered for patients who are unable to tolerate or have limited access to tocilizumab.

### Overview of treatment of giant cell arteritis (GCA)



ABA = abatacept, AZA = azathioprine, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MTX = methotrexate, TCZ = tocilizumab

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2024) am  
10.06.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Giant Cell Arteritis"]
2	(giant NEAR/2 cell NEAR/2 (arterit* OR aorti*)):ti,ab,kw
3	((polymyalgi* OR cranial* OR temporal*) AND arterit*):ti,ab,kw
4	(horton* AND disease*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 11.06.2024<sup>1</sup>

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Giant Cell Arteritis[mh]
2	giant[tiab] AND cell[tiab] AND (arterit*[tiab] OR aorti*[tiab])
3	(temporal[tiab] OR cranial[tiab]) AND arterit*[tiab]
4	horton*[tiab] AND disease*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR

<sup>1</sup> Ab 01.2023 preprint [pt] in PubMed eingefügt, durch NOT ausgeschlossen

#	Suchfrage
	umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 11.06.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Giant Cell Arteritis[mh]
2	giant[tiab] AND cell[tiab] AND (arterit*[tiab] OR aorti*[tiab])
3	(temporal[tiab] OR cranial[tiab]) AND arterit*[tiab]

#	Suchfrage
4	horton*[tiab] AND disease*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
7	((#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.06.2024**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Antonio AA, Santos RN, Abariga SA.** Tocilizumab for giant cell arteritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(5):Cd013484. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013484.pub3>.
2. **Berti A, Cornec D, Medina Inojosa JR, Matteson EL, Murad MH.** Treatments for giant cell arteritis: meta-analysis and assessment of estimates reliability using the fragility index. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(1):77-82.
3. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 060-007. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-007l\\_S2k\\_Management\\_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-007l_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf).
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-007. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-007m\\_S2k\\_Management\\_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden\\_2020-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-007m_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf).
5. **Dua AB, Husainat NM, Kalot MA, Byram K, Springer JM, James KE, et al.** Giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of test accuracy and benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(7):429-441.
6. **Gérard AL, Simon-Tillaux N, Yordanov Y, Cacoub P, Tubach F, Saadoun D, et al.** Efficacy and safety of steroid-sparing treatments in giant cell arteritis according to the glucocorticoids tapering regimen: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2021;88:96-103.
7. **Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al.** 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):19-30.
8. **Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al.** British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(3):e1-e23.
9. **Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al.** British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(3):487-494.
10. **Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1349-1365.

11. **Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgereit F, Cid M, Dejaco C, et al.** Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open* 2019;5(2):e001003.
12. **Song GG, Lee YH.** Efficacy and safety of biological agents in patients with giant cell arteritis: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2020;58(9):504-510.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

## Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-141

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	9. Juli 2024

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Stand der Wissenschaft
<p>Die Riesenzellarteriitis (RZA, oder <i>giant cell arteritis</i> GCA) ist in 30–50 % der Fälle mit einer Polymyalgia rheumatica (PMR) assoziiert (1); diese ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung. Menschen ab dem 50. Lebensjahr, bevorzugt Frauen, werden am häufigsten betroffen.</p> <p>Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die Menschen ab dem 50. Lebensjahr betrifft (bevorzugt Frauen) und typischerweise mit bilateralen Schulter-Nacken-Schmerzen, geringgradigem Fieber, Abgeschlagenheit und prolongierter morgendlicher Muskelsteifigkeit einhergeht; mitbeteiligt sind oft die Schultergelenke ohne eindeutige Synovialitis, aber mit häufigem echokardiographischem Nachweis (bis zu 80 %) einer subacromialen Bursitis. Seltener ist auch die Beckengürtelmuskulatur mitbefallen. Im Labor finden sich typischerweise hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP) aber keine klassischen Rheumafaktoren, ANAs oder ANCA. Die Inzidenz steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an, wobei Frauen ein Lebenszeit-Inzidenzrisiko von 2,4 % und Männer eines von 1,7 % tragen. Die Diagnose wird nach den gemeinsamen EULAR/ACR-Kriterien aufgrund einer typischen Klinik in Verbindung mit erhöhten Entzündungsparametern (BSG, CRP) und dem prompten Ansprechen auf Glukokortikosteroide (GC) gestellt (2-5). Die Liste der Differenzialdiagnosen (PMR-Mimics) wird angeführt von seronegativer rheumatoider Arthritis (RA), Spondyloarthritis, Kristallarthropathien, Autoimmunmyositis, Fibromyalgie und Osteoarthritis (1). Alle PMR-Patienten müssen sorgfältig auf das Vorhandensein einer zusätzlichen Riesenzellarteriitis (RZA) der Temporalarterien (<i>M. Horton</i>), des Aortenbogens, seiner Abgangsäste und der Aorta abdominalis untersucht werden. PMR und RZA kommen in 30–40 % der Patienten gemeinsam vor und zeichnen sich durch eine ähnliche Immunpathogenese und überlappende Klinik aus, wobei die unbehandelte</p>

RZA immer ein erhöhtes Risiko für eine akute ein- oder beidseitige Erblindung birgt. Ein RZA-Verdacht ist daher ein rheumatologisch-internistischer Notfall, der, wenn bestätigt, einen sofortigen Therapiebeginn mit hochdosierten GC erfordert.

Die RZA wird aufgrund ihrer histopathologischen Ähnlichkeit, ihrem hohen Entzündungsmuster und dem Ansprechen auf eine entzündungshemmende Therapie zusammen mit der viel selteneren Takayasu Arteritis (TA) in die Gruppe der Large Vessel Vaskulitiden (LVV) eingeordnet. Im Gegensatz zur RZA befällt die TA Frauen unter 50 Jahren mit Nikotinabusus und zeigt ein vorwiegend aortales Befallsmuster (6).

Im Labor finden sich typischerweise bei den LVV hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP), aber keine klassischen Rheumafaktoren, ANAs oder ANCA. Die Inzidenz der RZA steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an. Die Klassifikationskriterien der RZA werden definiert nach dem American College of Rheumatology (ACR) (7) und umfassen:

- neu aufgetretene Kopfschmerzen
- Alter > 50 Jahre
- Schmerzhaftes, verdicktes A. temporalis
- BSG >50 mm/h, CRP hoch
- typische Histologie in der A. temporalis-Biopsie mit Infiltration der gesamten Gefäßwand durch Lymphozyten und Riesenzellen sowie Untergang von Elastica-Fasern

**Mindestens drei der fünf Kriterien müssen für die Verdachtsdiagnose einer RZA vorhanden sein (Sensitivität 93,5 %, Spezifität 91,2 %).**

Tabelle 1 listet die wesentlichen klinischen Symptome der RZA im Vergleich zur TA auf (nach (6)):

<b>Giant Cell Arteritis</b>	<b>Takayasu Arteritis</b>
neu aufgetretene Kopfschmerzen betont temporal	neu aufgetretene oder Verschlechterung einer vorbestehenden Extremitäten Claudicatio
druckschmerzhaftes und verdicktes A. temporalis	Puls- und Blutdruckdifferenzen, Gefäßgeräusche, Carotodynie, Angina pectoris, Myocardinfarkt, aortale und periphere Aneurysma-Bildung
Allgemeinsymptome: Gewichtsabnahme (> 2 kg), Subfebrilität, Nachtschweiß, Fatigue, Polymyalgie	Allgemeinsymptome: Gewichtsabnahme (> 2 kg), Subfebrilität, Nachtschweiß, Fatigue
Augen: Sehinderung, Amaurosis fugax, Diplopie, AION, retinale Gefäßverschlüsse	Hypertonie, z. T. seitendifferent, Synkopen, Benommenheit, TIA, Apoplex, Paresen i. B. Extremitäten
Claudicatio von Kiefer, Zunge, seltener Extremitäten-claudicatio	Augen: Sehinderung, Amaurosis fugax, Diplopie, AION, retinale Gefäßverschlüsse
Schmerzhaftes Kopfhaut, axilläre Gefäßgeräusche, Puls- und Blutdruckabschwächung i. B. der Arme	Polymyalgia, Arthralgien, Arthritis
Alter > 50 Jahre, oft mit mildem Altersdiabetes assoziiert	ausgeprägte Raucheranamnese. Alter < 50 Jahre

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Patienten mit unbehandelter, akuter RZA tragen ein hohes Risiko für transiente oder dauerhafte Visus-Störungen bis hin zu einer irreversiblen Erblindung. Deshalb gelten Patienten mit RZA-Verdacht, d. h. mit typischen Symptomen, hoher Entzündungskonstellation (CRP, ESR) und neu aufgetretenen Sehstörungen als Notfälle, die dringend in eine Klinik mit rheumatologischen, radiologischen und ophthalmologischen Fachkenntnissen – **idealerweise ein Vaskulitzentrum** – aufgenommen werden müssen: Hier können alle erforderlichen diagnostischen Maßnahmen

(Labor, Gefäßultraschall, MRT, PET, Biopsie) parallel zu einer sofort zu beginnenden Hochdosis-Glukokortikoid(GC)-Therapie veranlasst und zeitnah koordiniert werden.

1. Die absolut entscheidende Erstlinientherapie bei den LVV, d. h. der RZA und TA sind Langzeit-GC, die als morgendliche Einmaldosis p.o. von initial 40–60 mg Prednison/Tag verabreicht werden. Im Falle einer Augenbeteiligung mit drohender Erblindung hat sich bei der RZA eine i.v. Methylprednisolon-Pulstherapie mit 250–1000 mg/Tag über drei Tage bewährt, bevor anschließend Prednison p.o. weitergegeben wird (6, 8). Für beide Krankheitsbilder werden folgende GC-Reduktionsschemata empfohlen, um die GC-Gesamtdosis wegen des erheblichen Nebenwirkungsrisikos einer Langzeit-GC-Therapie (Steroiddiabetes, Osteoporose, Cushing-Syndrom, Muskelabbau) zu minimieren: Nach Erreichen einer Remission (Rückbildung der klinischen Symptome und Normalisierung des CRP) wird eine Dosisreduktion auf 15–20 mg Prednison/Tag innerhalb von zwei bis drei Monaten angestrebt. Bei RZA-Patienten mit erhöhtem Risiko oder bereits bestehenden Komplikationen einer GC-Therapie sollte eine GC-einsparende Therapie mit Methotrexat (MTX 0,3 mg/kg/Wo 10–15 mg) begonnen werden (9). Voraussetzung für eine MTX-Therapie ist eine normale Nierenfunktion. Alternativ bietet sich eine Behandlung mit einem IL6-Rezeptor-Blocker an: entweder Tozilizumab (TCZ, 162 mg/Wo s.c. über ein Jahr) (10, 11) oder Sarilumab (SAR, 200 mg alle 2 Wo s.c.) (12-14).
2. Neuerdings gibt es auch Evidenz für ein gutes Ansprechen rezidivierender RZA-Verläufe auf eine orale Therapie mit verschiedenen Janus-Kinase(JAK)-Inhibitoren (15-18). Das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren wurde auch nach RZA-Rezidiven unter MTX und IL6-Rezeptorblockern beobachtet. Allerdings wurden JAK-Inhibitoren bisher nur in kleinen Fallzahlen bei RZA-Rezidiven eingesetzt (15): Baricitinib (n = 10), Tofacitinib (n = 9) und Upadacitinib (n = 9). Nach einer mittleren Verlaufsbeobachtung von zwölf Monaten, zeigten 20 Patienten (57 %) ein Ansprechen, 16 Patienten (46 %) erreichten eine komplette Remission, 11 Patienten (31 %) brachen die Behandlung mit JAK-Inhibitoren wegen RZA-Rezidiv und 4 Patienten (11 %) wegen schweren Nebenwirkungen ab (Harnwegsinfekt, Herpes zoster, Leberenzymanstieg, Auftreten eines Glioblastoms) (15).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Bei bereits bestehenden GC-Nebenwirkungen (Osteoporose, Steroiddiabetes, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und fehlender Nierenfunktionseinschränkung sollte ein Therapieversuch mit 10–15 mg MTX p.o. oder s.c. pro Woche bei gleichzeitiger langsamer GC-Reduktion begonnen werden. Alternativ und bei besonders hoher Entzündungsaktivität ist heute ein früher Einsatz von IL6-Rezeptorblockern wie TCZ oder SAR indiziert. Für TNF-alpha-Blocker und Rituximab sind die Daten für eine Wirksamkeit bei der RZA noch nicht überzeugend (19). Wirksamkeit wurde indessen bei der rezidivierender RZA in ersten kleinen Fallserien für JAK-Inhibitoren berichtet. Aktuell läuft eine Phase-III-Studie mit Upadacitinib (ClinicalTrials.gov ID: NCT03725202).

Die **Versorgungspraxis in Deutschland** zeigt, dass die initiale GC-Therapie zwar oft begonnen wird, aber weder besteht Klarheit über die erforderlichen Dosishöhe, noch Kenntnis über ein langsames und adäquates Reduktionsschema mit Begleitkontrollen und obligater Osteoporoseprophylaxe. Vergessen werden unter der hohen Steroiddosis oft auch Blutzucker- und Blutlipidkontrollen. Kontrollen durch den Augenarzt (Fundusskopie) sollten bei RZA-Patienten grundsätzlich

durchgeführt werden. Obligat sind ebenfalls Ultraschall-oder MRT-Untersuchungen der beiden Carotiden und Temporalarterien sowie eine Knochendichtemessung. Erfahrungsgemäß sind Allgemeinärzte und nicht spezialisierte Internisten mit dem korrekten Management von RZA-Patienten überfordert und sind dankbar, wenn sie eine Rückkopplung mit einem **Vaskulitzentrum** oder einer erfahrenen Rheumatologiepraxis herstellen können. Die Langzeitbehandlung rezidivierender RZA-Fälle ist auch für Rheumatologen und klinische Immunologen eine Herausforderung, sowohl im Hinblick auf die korrekte GC-Dosierung, als auch auf die Auswahl und Verlaufskontrolle einer Anti-IL6-Rezeptor-Therapie und den Einsatz von JAK-Inhibitoren (20, 21).

### **Referenzliste:**

1. Mahmood SB, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleve Clin J Med* 2020; 87(9):549–56. doi: 10.3949/ccjm.87a.20008.
2. Rosenberg H, Halman S, Yadav K: Polymyalgia rheumatica. *CMAJ* 2021; 193: E1770.
3. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C: Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1190-1193.
4. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al.: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484-492.
5. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA* 2016; 315: 2442-2458.
6. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, Boysson H de, Brouwer E et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1):19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
7. Primäre systemische Vaskulitiden: Große Gefäße. In: Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U (Hrsg.). *Klinische Immunologie*. 3. Auflage; München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag 2012. S. 362–70.
8. Horvath L, Hellmich B. Therapie der Riesenzellerarteriitis und Polymyalgia rheumatica. *Z Rheumatol* 2020; 79(2):175–85. doi: 10.1007/s00393-020-00754-x.
9. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8):2789–97. doi: 10.1002/art.22754.
10. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10031):1921–7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377(4):317–28. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.
12. Scott LJ. Sarilumab: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77(6):705–12. doi: 10.1007/s40265-017-0724-2.
13. Xu C, Rafique A, Potocky T, Paccaly A, Nolain P, Lu Q et al. Differential Binding of Sarilumab and Tocilizumab to IL-6R $\alpha$  and Effects of Receptor Occupancy on Clinical Parameters. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(5):714–24. doi: 10.1002/jcph.1795.

14. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs* 2024; 38(1):61–71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1.
15. Loricera J, Tofade T, Prieto-Peña D, Romero-Yuste S, Miguel E de, Riveros-Frutos A et al. Effectiveness of janus kinase inhibitors in relapsing giant cell arteritis in real-world clinical practice and review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1):116. doi: 10.1186/s13075-024-03314-9.
16. Koster MJ, Crowson CS, Giblon RE, Jaquith JM, Duarte-García A, Matteson EL et al. Baricitinib for relapsing giant cell arteritis: a prospective open-label 52-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(6):861–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221961.
17. Eriksson P, Skoglund O, Hemgren C, Sjöwall C. Clinical experience and safety of Janus kinase inhibitors in giant cell arteritis: a retrospective case series from Sweden. *Front Immunol* 2023; 14:1187584. doi: 10.3389/fimmu.2023.1187584.
18. Prigent K, Aouba A, Aide N, Boysson H de. JAK Inhibitor Effectiveness in Giant-Cell Arteritis With Large-Vessel Involvement Assessed by 18F-FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2022; 47(3):234–5. doi: 10.1097/RLU.0000000000003913.
19. Macaluso F, Marvisi C, Castrignanò P, Pipitone N, Salvarani C. Comparing treatment options for large vessel vasculitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(8):793–805. doi: 10.1080/1744666X.2022.2092098.
20. Chu C-Q. Advances and challenges in management of large vessel vasculitis. *Rheumatol Immunol Res* 2023; 4(4):188–95. doi: 10.2478/rir-2023-0028.
21. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgereit F, Cid M, Dejaco C et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open* 2019; 5(2):e001003. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001003.

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-141

Verfasser	
Name der Institution	Sektion Rheumatologie Medizinische Klinik III Universitätsklinikum Bonn
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	17. Juni 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p><b>Indikation</b></p> <p>Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine systemische Vaskulitis, die vorwiegend große und mittlere Arterien betrifft und hauptsächlich bei Personen über 50 Jahren auftritt. Die Symptome umfassen Kopfschmerzen, Sehstörungen, Kieferclaudicatio und polymyalgische Beschwerden. Eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung sind entscheidend, um schwere Komplikationen wie Anteriore Ischämische Optikusneuropathie (AION) und Erblindung zu verhindern.</p> <p><b>Behandlungsstandard</b></p> <p>Der aktuelle Behandlungsstandard für RZA umfasst die initiale Gabe von Glukokortikoiden. Dies wird sowohl in den deutschen als auch in den europäischen Leitlinien empfohlen. Die Dosis wird schrittweise reduziert, basierend auf dem klinischen Ansprechen und den erwartbaren Nebenwirkungen.</p> <p><b>1. Glukokortikoide:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Initialbehandlung:</b> Prednisolon in einer Dosierung von 40-60 mg täglich, abhängig von der Schwere der Symptome und dem Risiko von Komplikationen.</li> <li>○ <b>Bei Vorliegen einer Augenbeteiligung im Rahmen einer Anterioren Ischämischen Optikusneuropathie (AION):</b> Eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie mit intravenösem Methylprednisolon (500-1000 mg täglich für 3 -5 Tage) gefolgt von oralem Prednisolon ist indiziert, um das Risiko der Erblindung zu minimieren (Quelle: DGRh-Leitlinie, 2018; EULAR-Leitlinie, 2018).</li> <li>○ <b>Langzeittherapie:</b> Eine schrittweise Reduktion der Glukokortikoiddosis über mehrere Monate bis im Ausnahmefall Jahre. Ziel ist die Prednisolon Dosis komplett auszuschleichen. Dabei helfen biologische DMARD Therapien, aktuell ist nur eine zugelassen.</li> </ul>

## 2. Steroideinsparende Therapie:

- Bei bestimmten an Riesenzellarteriitis Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) sollte nach individueller Abwägung eine Glukokortikoid-einsparende Therapie durchgeführt werden.
- **Biologische DMARD Therapie:** Tocilizumab, ein Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist, hat sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen, ist für die Behandlung der RZA zugelassen und wird zunehmend eingesetzt (1,2).
- **Konventionelle synthetische DMARD Therapie:** Methotrexat kann als Alternative zur Therapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.

## Versorgungspraxis in Deutschland

In Deutschland erfolgt die Behandlung von RZA überwiegend durch Rheumatologen, die Behandlung der Augenbeteiligung bei RZA (anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), retinaler Arterienverschluss) durch Augenärzte. Die initiale Verdachtsdiagnose wird häufig durch Hausärzte oder Internisten gestellt, dann erfolgt die Vorstellung beim Rheumatologen. Am besten möglichst zeitnah im Rahmen einer Fast-Track Sprechstunde.

1. **Diagnosestellung:** Die Diagnose basiert auf einer Kombination klinischer Kriterien, Bildgebung (Ultraschall, MRT, PET/CT) und gegebenenfalls einer Biopsie der betroffenen Arterie (heute eher unüblich).
2. **Therapie:** Die initiale Behandlung mit Glukokortikoiden wird in der Regel zügig eingeleitet, oft bevor eine definitive Diagnose durch Biopsie gesichert ist, um das Risiko schwerer Komplikationen zu minimieren.
3. **Langzeitbetreuung:** Patienten werden regelmäßig durch Rheumatologen überwacht, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und die Glukokortikoiddosis und ggf. die DMARD Therapie entsprechend anzupassen. Zudem erfolgt je nach Patient und Krankheitsverlauf auch eine bildgebende Überwachung, um ein Aortenaneurysma als Spätkomplikation zu erkennen, dies kann, was die abdominelle Aorta betrifft sonographisch, für die thorakale Aorta mittels MRT erfolgen. Alternativ kann wie in den EULAR Empfehlungen zur Bildgebung bei der RZA spezifiziert auch mittels CT oder PET/CT erfolgen.

## Schlussfolgerung

Die Behandlung der Riesenzellarteriitis basiert auf einer schnellen und effektiven Kontrolle der Entzündungsreaktion durch Glukokortikoide. Bei Patienten mit Rezidiven oder Nebenwirkungen wird eine zusätzliche immunsuppressive Therapie, einschließlich der zugelassenen Biologikum Therapie mit Tocilizumab, empfohlen. Insbesondere bei Vorliegen einer Anterioren Ischämischen Optikusneuropathie (AION) ist eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie indiziert, um das Risiko der Erblindung zu minimieren. Die Versorgungspraxis in Deutschland orientiert sich an etablierten Leitlinien, die regelmäßige Überwachung und Anpassung der Therapie vorsehen, um optimale Behandlungsergebnisse zu erzielen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

## Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei Riesenzellarteriitis (RZA)

Bei der Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) gibt es mehrere Kriterien, die regelmäßig berücksichtigt werden, um die geeignete Therapieform und -intensität zu bestimmen:

**1. Schwere der Erkrankung und Organkomplikationen:**

- **Kriterien:** Vorliegen schwerer Symptome und Organbeteiligungen wie Anteriore Ischämische Optikusneuropathie (AION), die potenziell erblindend sein können, oder systemische Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust.
- **Therapieoptionen:** Hochdosis-Glukokortikoidtherapie mit intravenösem Methylprednisolon (250-1000 mg täglich für 3 Tage) gefolgt von oralem Prednisolon (40-60 mg täglich) wird empfohlen, um das Risiko der Erblindung zu minimieren.

**2. Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie:**

- **Kriterien:** Anpassung der Dauer und Dosierung der Glukokortikoidtherapie, um Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu minimieren.
- **Therapieoptionen:** Biologika wie Tocilizumab können bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten eingesetzt werden. MTX ist eine Alternative.

**3. Rezidivierende oder refraktäre RZA:**

- **Kriterien:** Rezidive trotz hochdosierter Glukokortikoide oder Nichtansprechen auf die Standardtherapie.
- **Therapieoptionen:** Tocilizumab als etablierte Behandlungsoption bei refraktärer oder rezidivierender RZA. MTX kann als Alternative eingesetzt werden.

**Begründung der Ausführungen**

Die Anpassung der Therapie basierend auf individuellen Patientenkriterien verbessert die Prognose und reduziert die Belastung durch Therapie-Nebenwirkungen. Die Leitlinien der DGRh und EULAR bieten klare Empfehlungen für die Anpassung der Therapie auf Basis dieser Kriterien.

**Referenzen**

**1. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):**

- Schirmer JH et al. S2k-Leitlinie (Kurzfassung): Management der Großgefäßvaskulitiden [S2k guidelines (executive summary): management of large-vessel vasculitis]. Z Rheumatol. 2020 Nov;79(9):937-942. German. doi: 10.1007/s00393-020-00894-0. PMID: 33156418.

**2. Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR):**

- Hellmich B et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270110.