



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Upadacitinib (D-1182)

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. Wieseemann

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