

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Upadacitinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2020  
von 10:00 Uhr bis 10:53 Uhr

Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes  
Herr Dr. PhD Holland  
Frau Manzke  
Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Dornstauder  
Herr Oberstedt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Urbisch  
Herr Dr. Zehendner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Danzl  
Herr Dr. Rosin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr PD Dr. Orzechowski  
Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Schlöbe  
Herr Dr. Zschocke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Steck  
Frau Dr. Löffler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kress  
Herr Dr. Rauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Kuhlmann  
Frau Dr. Scheumann

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum) #

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, heute virtuell. Wir sind im §-35a-Verfahren: erste Anhörung zu Rinvoq zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2020, über die wir in der kommenden Stunde diskutieren wollen. Geschäftsleitender Hinweis: Wenn sich jemand zu Wort melden möchte, dann bitte im Chat per X ein entsprechendes Signal geben, damit wir das hier auch adäquat erfassen können.

Zur Dossierbewertung des IQWiG hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, eine Stellungnahme abgegeben, zum anderen von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Außerdem gibt es Stellungnahmen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, so Sanofi-Aventis Deutschland, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Novartis Pharma GmbH, Amgen GmbH, Gilead Sciences GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH, sowie seitens der Verbände vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch hier Wortprotokoll führen, die Anwesenheit der Teilnehmer kontrollieren, damit das entsprechend auch festgehalten werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie müssten anwesend sein Frau Dr. Claes, Herr Dr. Holland, Frau Schmidt-Manzke – der Name hat sich geändert, ist ergänzt worden; Sie haben geheiratet, herzlichen Glückwunsch – und Frau Dr. Sternberg – ja –, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Krüger – jawohl. Herr Schneider hat abgesagt; er war ursprünglich auch gemeldet. Für Amgen müssten Herr Dornstauder und Herr Oberstedt da sein – ja –, Frau Urbisch und Herr Dr. Zehendner für Boehringer – ja –, Herr Danzl und Herr Dr. Rosin für Galapagos – ja –, dann Herr Privatdozent Dr. Orzechowski und Frau Dr. Prasad für Gilead – ja –, Frau Schlöbe und Herr Dr. Zschocke für Lilly – jawohl –, Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann für Medac – jawohl –, Frau Dr. Steck und Frau Dr. Löffler für MSD – jawohl –, Herr Dr. Kress und Herr Dr. Rauser für Novartis – ja –, Herr Kuhlmann und Frau Dr. Scheumann für Sanofi – ja – und Herr Dr. Werner für den vfa. – Dann müssten wir alle haben. Ist noch jemand in der Leitung, der sich illegal zugeschaltet hat und sich gleichwohl outen möchte? – Niemand, okay.

Dann möchte ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG einzuführen. Anschließend würden wir dann in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer beginnt? – Frau Manzke, bitte.

**Frau Manzke (AbbVie):** Schönen guten Morgen! – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute hier zu sein, um zu Upadacitinib Stellung zu beziehen, unserem neuen Wirkstoff in der rheumatoiden Arthritis. Bevor wir unsere einführenden Worte sprechen, würden wir uns gerne als Team persönlich vorstellen, sodass Sie auch wissen, wer mit mir hier im Raum sitzt. – Herr Professor Hecken, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, will ich gern dazu das Wort an meine Kollegen weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen wir.

**Frau Manzke (AbbVie):** Dann fange ich der Einfachheit halber an: Mein Name ist Ulrike Manzke; ich arbeite bei AbbVie im Bereich Marktzugang und betreue hier die Dossiers und auch den Bereich Gesundheitsökonomie. – Ich übergebe an Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – Guten Morgen! Mein Name ist Anne-Kathrin Claes; ich betreue bei uns die immunologischen Nutzendossiers. In diesem Sinne bin ich heute für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier für Upadacitinib hier. – Damit übergebe ich das Wort an meine Kollegin Kati Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Guten Morgen! Ich bin Kati Sternberg; ich bin Statistikerin bei AbbVie und speziell zuständig für den AMNOG-Bereich. In diesem Dossier bin ich zuständig für methodische und statistische Fragen. – Ich gebe damit weiter an meinen Kollegen Karsten Holland.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Guten Tag! Mein Name ist Karsten Holland; ich leite bei AbbVie die Medizinische Abteilung im Bereich Rheumatologie. – Ich gebe zurück an Frau Manzke.

**Frau Manzke (AbbVie):** Danke schön. – Dann zurück zu Upadacitinib. Wir sind ja heute hier, um über die rheumatoide Arthritis zu sprechen, eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen. Natürlich ist uns bewusst, dass in diesem Gremium die Erkrankung nicht mehr neu ist. Nichtsdestotrotz würden wir am Anfang gern noch einmal kurze Ausführungen dazu machen, was diese Erkrankung für die Patienten bedeutet.

Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis leiden unter dauerhaft entzündeten Gelenken, die sie in ihrer Lebensqualität und in ihrem Alltag stark einschränken. Das primäre Therapieziel ist eine Remission. Unter einer Remission verstehen wir eine nahezu vollständige Entzündungs- und Beschwerdefreiheit. Das kann leider nicht bei allen Patienten erreicht werden. Insbesondere bei Patienten, die schon dauerhaft geschädigte Gelenke haben, ist eine Remission nicht das primäre Therapieziel. Bei ihnen zielt man eher auf die niedrige Krankheitsaktivität ab. Generell kann man sagen: Eine unbehandelte rheumatoide Arthritis kann zu dauerhaften Einschränkungen für die Betroffenen führen.

Seit Anfang 2020 haben wir nun eine neue Therapieoption für diese Patienten zur Verfügung. Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Januskinase-, kurz JAK-Inhibitor, der bei aktiver mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis eingesetzt werden kann. In unserem umfassenden klinischen Entwicklungsprogramm konnten wir bisher nicht erreichte Vorteile bei der Remission und auch hinsichtlich der niedrigen Krankheitsaktivität zeigen. Das bedeutet, dass von nun an im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien mehr Patienten von dieser Therapie profitieren und auch eine Remissionsrate erreichen können.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung haben wir zwei Studien vorgelegt. Die beiden direkt vergleichenden Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE haben jeweils eine der möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien als Vergleichsarm. Wir sehen anhand beider Studien einen Zusatznutzen. In der Population B – das sind Patienten, die bisher noch nicht mit einem biologischen Arzneimittel oder einem JAK-Inhibitor behandelt wurden – konnten wir gegenüber Adalimumab mehrere Vorteile zeigen: bei einigen Mobilitätsendpunkten und sogar bei der Lebensqualität. In der Zusammenfassung sehen wir deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patientenpopulation.

Bei Patienten, die bereits mit einem Biologikum vorbehandelt sind, konnten wir anhand der SELECT-CHOICE-Studie gegenüber Abatacept ebenfalls einen Zusatznutzen zeigen. Dieser besteht nach unserer Auffassung unabhängig von der Krankheitsaktivität und beruht ebenfalls auf mehreren statistisch signifikanten Effekten. Wir konnten zumal einen Vorteil bei der Remissionsrate, bei der niedrigen Krankheitsaktivität, bei der Gelenksymptomatik und beim allgemeinen Gesundheitszustand zeigen. Insbesondere bezüglich der niedrigen Krankheitsaktivität haben wir alle gängigen Auswertungsmethoden entsprechend der Leitlinienempfehlung vorgelegt. Diese Auswertungen, kurz CDAI, SDAI und DAS 28, ergänzen sich gegenseitig. Aus diesem Grund sind sie zu einer Nutzenkategorie zusammenzufassen.

Hinsichtlich der Subgruppen sehen wir kein Muster für Effektmodifikatoren. Auch das Sicherheitsprofil ist konsistent, gut charakterisiert und vergleichbar mit Abatacept. Aus diesem Grund sehen wir für die beiden beschriebenen Patientenpopulationen einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns nun auf die anschließende Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Manzke, für diese Einführung. – Ich hätte vielleicht eine erste Frage an Herrn Professor Krüger.

Herr Krüger, mich würde interessieren, ob bereits Aussagen zur Vergleichbarkeit des hier neuen Vertreters der JAK-Inhibitoren gegenüber den bereits bekannten und zugelassenen, die wir seit geraumer Zeit kennen, bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit möglich sind. Da wäre einfach zu Beginn der Diskussion eine Einschätzung aus klinischer Sicht ganz wichtig.

An den pU hätte ich eine Frage. Wir haben hier sowohl die Zulassung als Monotherapie wie auch in Kombination. Da würde mich interessieren, ob für die Monotherapie mit Rinvoq überhaupt noch vergleichende Daten gegenüber der zVT zu erwarten sind, weil wir ja sehen, dass hier der Schwerpunkt der Anwendung eben auch in der Kombinationstherapie liegt. Das wäre eine Frage, die Sie nachher irgendwann beantworten sollten. – Herr Krüger, vielleicht können Sie uns eine Einschätzung bezüglich dieser neuen Generation der JAK-Inhibitoren versus der alten geben.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zunächst ganz allgemein: JAK-Inhibitoren haben zwei Besonderheiten gegenüber den Biologika, die wir schon lange haben. Wir haben natürlich weniger Erfahrung mit den JAK-Inhibitoren; das hat rein zeitliche Gründe. Aber sie haben natürlich als Erstes die Besonderheit, was für die Patienten nicht unwesentlich ist, dass sie oral verabreicht werden können, und als Zweites, dass sie – das gilt wohl für alle drei Substanzen – in der Monotherapie sehr gut einsetzbar sind. Nach den Daten, die das IQWiG aus methodischen Gründen nicht bewertet hat, die aber natürlich vorliegen, sieht es speziell bei Upadacitinib nach allem, was wir wissen, so aus, dass die Monotherapie von der Wirksamkeit her mit der Kombitherapie weitgehend identisch ist. Das ist natürlich auch für die Patienten ein Vorteil, weil – das ist gut bekannt – viele das Methotrexat auf die Dauer nicht mehr tolerieren oder zumindest nicht unglücklich sind, wenn sie es weglassen können, selbst wenn man damit begonnen hat.

Das sind sicherlich spezielle Vorteile der ganzen Gruppe. Um zu beurteilen, wie sich jetzt das Upadacitinib speziell differenzierend in der Real World sozusagen darstellt, dafür haben wir bisher erst knapp vier Monate Zeit gehabt. Wir haben natürlich alle schon Patienten damit behandelt – das ist klar – und, so kann ich für mich sagen, auch gute Erfahrungen gemacht. Die Zeit reicht sicherlich noch nicht aus, im Real Life sozusagen differenzierend im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen eindeutige Aussagen zu machen; dafür brauchen wir noch ein bisschen länger. Von der Studiensituation her sieht es zumindest so aus, wenn man das Ganze jetzt vergleicht, dass das Upadacitinib sehr gut abschneidet. Aber die Ergebnisse liegen Ihnen ja alle vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Krüger. – Jetzt habe ich Frau Dr. Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, Sie hatten mir noch eine zweite Frage zu dem Thema gestellt, ob wir noch weitere Studien zur Monotherapie auflegen werden. Dazu würde ich mich gerne kurz äußern.

Wir haben ja ein sehr breites Studienprogramm erstellt, das SELECT-Studienprogramm. Hier liegen uns bereits Studien zur Monotherapie vor. Diese sind aber formal nicht entsprechend den strengen

AMNOG-Kriterien gewählt. Deshalb haben wir sie auch im Dossier nicht dargestellt. Wir sehen aber von den Daten her, dass wir hier ebenfalls sehr hohe Remissionsraten erreichen, die Patienten generell von Upadacitinib profitieren und wir auch hier ein sehr sicheres Produkt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Claes. – Dann schaue ich in die Runde: Wer möchte Fragen stellen? – Frau Bickel, bitte, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, was die Endpunkte angeht. Das IQWiG hat ja den DAS 28- CRP und den DAS mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit vor dem Hintergrund nicht berücksichtigt, dass dort auch Laborparameter eingeflossen sind. Wie sehen Sie den Stellenwert des DAS 28?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte? – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Ich glaube, da bin ich am ehesten angesprochen. – Das findet sich auch in den neuen Ausgaben der Leitlinien wieder: Der DAS 28 ist natürlich bestens etabliert, seit Jahrzehnten, und wird in der Praxis in der Regel angewendet. Aber er hat sehr viele Fehlerquellen: Die Laborberücksichtigung ist da das geringste Problem; sie ist auch beim SDAI mit dabei. Wenn wir das Labor ganz außen vor lassen wollen, müssen wir den CDAI nehmen.

Aber es gibt beim DAS 28 einfach beträchtliche Mängel, die zum Teil auch historisch begründet sind. Zu der Zeit, als er etabliert wurde, dachte man noch, die Anzahl der schmerzhaften Gelenke sei wichtiger als die Anzahl der geschwollenen Gelenke, was einfach vom Outcome her eine falsche Einschätzung war. Dadurch wird der Tender Joint Count viel höher bewertet als das Volume Joint Count. Dann gibt es die große Gefahr eben durch diese Bewertung, dass man mit zwölf geschwollenen Gelenken praktisch numerisch eine Remission erreichen kann, was natürlich ein Unding ist, weil das alles andere ist als eine Remission. Daher haben wir den Schritt zum SDAI und ohne Labor zum CDAI gemacht, der viele dieser Fehler vermeidet. Er ist auch nicht optimal, aber er ist weniger fehlerbehaftet, beide sind weniger fehlerbehaftet. Deswegen haben wir eben auch in der Leitlinie empfohlen – die EULAR tut das genauso –, für die Remissionsbewertung den SDAI oder den CDAI zu verwenden. Wenn man Verlaufskontrollen macht, also eine intraindividuelle Betrachtung, kann man natürlich auch den DAS 28 weiterhin nehmen, weil er relativ beim einzelnen Patienten dafür auch zu gebrauchen ist. Aber für die Remissionsbewertung sollte man heute tatsächlich den SDAI bzw. CDAI nehmen.

Es gibt noch eine strengere Remissionsbewertung, die sogenannten Booleschen Kriterien. Sie ist wiederum so streng, dass man damit ganz kleine Remissionsraten erreicht, und sie hat den großen Fehler, dass die subjektive Bewertung durch den Patienten einen sehr hohen Stellenwert hat und in der Regel verhindert, dass eine Remission erreicht wird, aber auch dann, wenn der Patient andere Gründe hat, warum es ihm nicht so gut geht. Deswegen sind der CDAI und der SDAI ein sehr guter Kompromiss und nach dem derzeitigen Stand der Dinge wahrscheinlich die beste Möglichkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Dazu Herr Vervölgyi, dann wieder Frau Bickel. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine ergänzende Frage zu der Frage von Frau Bickel, nämlich zur Abgrenzung zwischen dem SDAI und dem CDAI. Wie Sie eben richtig gesagt haben, Herr Krüger, geht der SDAI wie der CRP noch mit ein, während das bei dem CDAI nicht mehr der Fall ist. Wenn man sich die aktuelle EULAR-Leitlinie anschaut, so steht da insbesondere oder explizit mit Bezug auf die IL-6-Inhibitoren und die JAK-Inhibitoren, dass man bei der Wahl des Instrumentes noch einmal aufpassen muss, ob Entzündungsparameter wie der CRP mit eingehen, weil es aufgrund des Wirkmechanismus

der JAK-Inhibitoren sein kann, dass es zu einer CRP-Änderung kommt, die aber eigentlich eher pharmakodynamischer Natur ist als tatsächlich eine wirkliche Verbesserung der Patienten anzeigt. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Das ist sicherlich theoretisch absolut richtig und praktisch bedingt auch richtig. Das gilt in erster Linie natürlich für das CRP etwas mehr als für die BSG. Validiert allerdings – diese Untersuchungen gibt es ja – sind SDAI und CDAI so, dass sie als gleichwertig zu betrachten sind, und in diese Validierung hat man durchaus den Laborparameter einbezogen. Dann ist wiederum zu sagen: Bei direkter IL-6-Blockade spielt wahrscheinlich die Eliminierung des CRP noch eine etwas größere Rolle, als dies bei den JAK-Inhibitoren der Fall ist. Das zeigen eigentlich die praktischen Erfahrungen und auch die Studienergebnisse. Also, im Prinzip kann man beide verwenden, aber es spricht natürlich nichts dagegen, sich dann, wenn man diesen Effekt komplett ausschalten möchte, auf den CDAI zu verlassen. In unserem Zentrum zum Beispiel machen wir das auch. Wir führen alle Verlaufs- und Remissionsbewertungen mit dem CDAI durch, der auch sehr schnell zu machen ist, weil man nicht auf das Labor warten muss, und der einem praktisch schon, während der Patient da ist, die Ergebnisse liefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Vervölgyi, hat das Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Dann Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Herzlichen Dank, meine Frage hat sich jetzt auch schon erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann weitere Wortmeldungen? – Zunächst Herr Holland und dann Frau Witt.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Ich wollte mich noch mal kurz abschließend zu dem Thema der Einbeziehung des CRP äußern. Unsere Position als pharmazeutischer Unternehmer ist durchaus, dass wir insbesondere bei der Betrachtung der niedrigen Krankheitsaktivität alle Scores einbeziehen sollten, insbesondere, da ja auch für die JAK-Inhibitoren in einer guten Publikation von Herrn Professor Smolen aus dem Jahre 2018 gezeigt ist, dass das CRP unter JAK-Inhibitor-Therapie weiterhin ein valider Parameter zum Messen von Entzündungen und Infektionsgeschehen ist und dies eben genau, wie Herr Krüger gerade schon ausgeführt hat, im Gegensatz zu der IL-6-Rezeptorblockade. Des Weiteren sehen wir auch in unseren eigenen Studiendaten sehr schön, dass sich CDAI und SDAI sehr ähnlich entwickeln, eine ähnliche Dynamik aufzeigen, was wir ja bei einem direkten Einfluss von Upadacitinib auf das CRP nicht hätten; da würden wir ja eine Divergenz sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Jetzt Frau Witt, bitte.

**Frau Witt:** Guten Morgen auch noch mal von mir an alle. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Könnten Sie erläutern, warum Sie sich in der Studie SELECT COMPARE für ein Design entschlossen haben, das als Rescue-Therapie einen Therapiewechsel vom Vergleichs- auf den Prüfinterventionsarm und auch umgekehrt zulässt, wohingegen dies bei der Studie SELECT CHOICE nicht möglich war, bei der Sie sich für eine andere Rescue-Therapie entschieden haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Wer möchte vom pU? – Herr Holland, bitte.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Zum ersten Teil der Frage, warum wir uns bei der SELECT-COMPARE-Studie für das entsprechende Wechselmodell entschieden haben: Dies geschah einfach aufgrund der Tatsache, dass wir von den praktisch tätigen Rheumatologen um das Bestehen folgender Frage wussten: Funktioniert denn nach JAK-Inhibitor-Versagen die TNF-Blockade noch als Therapieprinzip? Das war eine total offene Frage, die bisher von keinem anderen pU angegangen und beantwortet wurde. Das war eine ganz wichtige Rationale, warum wir dieses Switch Design implementiert oder in der Studie durchgeführt haben. In den Ergebnissen konnten wir sehen, dass die TNF-Blockade auch nach unzureichendem Ansprechen auf JAK-Inhibitoren durchaus noch funktioniert und Patienten in diese niedrigere Krankheitsaktivität und in die Remission führen kann. Diese Frage, gerade weil sie für die Rheumatologen von enormer praktischer Relevanz ist, wurde an dieser Stelle auch mit großem Interesse zur Kenntnis genommen.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage: Warum haben wir uns in der SELECT-CHOICE-Studie für Abatacept entschieden? Das hatte einfach folgenden Hintergrund: Wenn wir auf die Gruppe der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Biologika schauen, dann haben die allermeisten Patienten Vorerfahrungen mit TNF-Inhibitoren gesammelt. Das heißt, als aktiver Komparator fällt dann der Anti-TNF-Inhibitor eigentlich heraus, weil man an dieser Stelle einen Wechsel des Therapieprinzips empfiehlt. Abatacept ist eben ein absolut etabliertes, lange bekanntes, sehr wirksames und sehr sicheres Arzneimittel in der Zweitlinientherapie nach Biologikaversagen und deswegen ein absolut adäquater Komparator.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Antwort. – Frau Witt, war das ausreichend, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Witt:** Vielen Dank erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Witt noch mal.

**Frau Witt:** Wenn niemand anderes möchte, stelle ich noch eine Nachfrage an die Kliniker bzw. an die Fachgesellschaften. Sie haben schon etwas zum Stellenwert der Monotherapie gesagt, so auch, dass das einen großen Stellenwert hat und Patienten auch ganz froh sind, wenn sie vielleicht auf das MTX verzichten können. Hätten Sie denn auch eine ungefähre Zahl parat, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die tatsächlich eine Unverträglichkeit in Bezug auf MTX haben oder gar nicht auf MTX ansprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Herr Krüger ist wieder gefragt, weil er *die* Fachgesellschaften und der Kliniker ist.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Vielen Dank für die Frage. Da muss man ein bisschen unterscheiden. Erstens gibt es viele Untersuchungen dazu, dass Methotrexat primär unverträglich ist. Das zeigt sich in einem Bereich von etwa 10 bis 20 Prozent.

Das Zweite ist aber eine Beobachtung, die man in der Praxis immer wieder macht, dass über die Zeit bei Methotrexat tatsächlich, so würde ich sagen, bei weiteren 10 Prozent eine Art Widerwillen entsteht, das heißt, ein ganz paradoxer Widerwillen, der dazu führt, dass manche Patienten, wenn sie Gelb sehen, Übelkeit bekommen, weil sie das halt sofort vom zentralnervösen System mit dem Methotrexat verbinden. Diese Langzeitunverträglichkeit, die also keine Unverträglichkeit im Sinne von Lebertoxizität oder was auch immer ist, kommt bei relativ vielen Patienten vor.

Davon abgesehen ist es natürlich sehr viel angenehmer, nur ein Medikament anstatt zwei nehmen zu müssen, bei denen man jede Woche eine Spritze braucht oder jede Woche die Tabletten wieder braucht. Wir wissen aus den Zahlen der Kerndokumentation zum Beispiel, dass selbst bei denjenigen Substanzen, die eigentlich nur für die Kombi zugelassen sind, Abatacept oder Rituximab, 30 Prozent der Patienten monobehandelt werden, also eigentlich „off label“, weil eben die Patienten auf die Dauer das MTX nicht mehr tolerieren. Wenn man dafür sogar eine Labelverletzung in Kauf nimmt, dann ist das ein wenig ein Beleg dafür, dass die Möglichkeit der Monotherapie in der Praxis für die Patienten eine sehr, sehr große Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Frau Witt, beantwortet das Ihre Frage?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich dazu Frau Dr. Claes und Frau Bickel. – Frau Claes, bitte.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – ich würde ganz gerne noch eine Anmerkung zu dem Thema der Bedeutung der Monotherapie ergänzen. Aus unserer Sicht geht hier die Empfehlung der Leitlinie ganz klar in Richtung Kombinationstherapie; sprich, die Kombinationstherapie wird einen ganz großen Anteil der Behandlungsstrategie ausmachen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Claes. – Dann Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Da schließt sich wieder die Frage an Herrn Professor Krüger an: Ist das dann auch in der Praxis so, dass Sie die Patienten – sofern nicht Kontraindikation besteht – erst einmal auf eine Kombinationstherapie einstellen? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, auch an Herrn Professor Krüger: Wie bewerten Sie den Stellenwert der JAK-Inhibitoren im Vergleich zu den TNF-alpha-Blockern?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zur ersten Frage: Da folgen wir in der Tat der Leitlinie. Das heißt, wir werden jede Therapie zunächst in Kombination beginnen – bisher zumindest ist das so –, und Kombination bedeutet, mit Methotrexat, weil das die einzige zugelassene Kombinationssubstanz ist, außer natürlich, es gibt aktuell einen Kinderwunsch bzw. andere Kontraindikationen; dann fällt diese Möglichkeit weg. Aber in allen anderen Fällen fangen wir in jedem Fall im Moment mit einer Kombinationstherapie an, weil bisher nach den Daten, die wir aus den Studien haben, der Stand der Dinge war: Es gibt bei jeder Substanz noch gewisse Vorteile für die Kombination. Ob das beim Upadacitinib so ist, kann man von der praktischen Erfahrung her bislang noch nicht sagen. Nach den Studiendaten könnte es da tatsächlich so sein, dass man von vornherein sagen würde, die Monotherapie ist gleichwertig. Aber so weit sind wir noch nicht. Im Moment gilt die Leitlinie: Wenn möglich, wird die Kombi mit MTX begonnen.

Zur zweiten Frage nach dem Stellenwert der JAK-Inhibitoren generell habe ich am Anfang schon ein wenig gesagt: Sie haben einige deutliche Vorteile, wie eben gute Wirkung in der Monotherapie, orale Verabreichungsmöglichkeit und natürlich auch eine sehr gute Wirksamkeit, die mit dem, was wir bisher hatten, nach dem bisherigen Stand der Dinge zumindest gleichwertig war, sodass man sagen würde: Wenn man jetzt einmal andere Gesichtspunkte beiseitelässt, ist das eine mindestens gleichwertige

Option zu den Biologika, die wir bisher zur Verfügung hatten. Viel mehr ist dazu eigentlich gar nicht zu sagen: eine gleichwertige Option, die eben bestimmte Besonderheiten hat, die man vielleicht als Vorteile interpretieren könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Krüger. – Frau Bickel, beantwortet das ihre beiden Fragen?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Witt, bitte.

**Frau Witt:** Es geht um das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Sie sind ja dafür bekannt, dass sie zu Infektionen führen, also eine Nebenwirkung haben, und auch Upadacitinib birgt ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen. Können Sie hier vielleicht noch einmal ausführen, welche Erfahrungen Sie da in der Praxis gemacht haben? Unterscheiden sich diese JAK-Inhibitoren in den Nebenwirkungen, oder kann man sagen, die Langzeitdaten reichen hier noch nicht aus, um das abschließend bewerten zu können?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Für Upadacitinib kann man sie natürlich noch nicht abschließend bewerten, weil das Medikament ja erst seit vier Monaten zugelassen ist, sodass wir im Wesentlichen über Studiendaten verfügen.

Für die ganze Gruppe – das Tofacitinib ist ja schon sehr viel länger zugelassen, in manchen Ländern seit 2012 – kann man Folgendes sagen, und das deckt sich auch mit der praktischen Erfahrung: Insgesamt ist das Infektionsrisiko sicherlich nicht höher als unter den vorhandenen Biologika. Aber es gibt natürlich eine Ausnahme; das ist das Risiko für Herpes Zoster. Es ist gut bekannt, dass es im Vergleich zu den TNF-Inhibitoren und den anderen Biologika deutlich erhöht ist. Das hat sich eigentlich bei den jetzt zugelassenen JAK-Inhibitoren in ähnlicher Weise gezeigt. Es verliert jetzt natürlich dadurch ein bisschen seinen Schrecken, dass wir ein abgetötetes Vakzin zur Verfügung haben, wenn es denn zur Verfügung steht, was lange und oft nicht der Fall ist; aber theoretisch haben wir es, und das ist bei denen, wo wir es angewendet haben, auch tatsächlich schon gut bewährt. Aber diese eine Besonderheit in der Verträglichkeit besteht natürlich.

Was den Rest der Infektionen betrifft, so kann man sicher sagen: Sowohl aus den umfangreichen Studiendaten als auch aus der praktischen Erfahrung gibt es keinen Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Holland, und anschließend würde ich Frau Witt fragen, ob die Frage beantwortet ist. – Herr Holland.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Danke sehr. – Ergänzend zu den Ausführungen von Herrn Krüger: Frau Witt hat recht, wir sehen hier eine leichte Erhöhung von infektiösen Ereignissen, wobei wir aus unseren Studien sagen müssen: Das sind leichte Infektionen, typischerweise leichte Infektionen der oberen Atemwege oder Gastroenteritis, die aber in der Folge nicht zu einer erhöhten Studienabbruchrate der Patienten geführt haben, sodass wir Upadacitinib hier durchaus in der Sicherheit auf einem Niveau mit Adalimumab und Abatacept sehen.

Ergänzend möchte ich auch noch Folgendes sagen: In der letzten Woche hatten wir den Europäischen Rheumakongress in Frankfurt. Auch dort wurden Langzeitdaten aus fünf randomisierten klinischen Studien von Upadacitinib publiziert, insgesamt über 3.800 Patienten, 6.800 Patientenjahre. Im Mittel waren

die Patienten zwei Jahre behandelt. Auch da sieht man: Das Gesamtsicherheitsprofil, wie wir es im Dossier dargestellt haben, bleibt erhalten. Das heißt, es zeigen sich keine Verschiebungen. Auch in dieser größeren Gruppe kommen keine neuen unerwünschten Ereignisse hinzu. Da muss man schon sagen: Für ein Produkt so früh im Lebenszyklus, kurz nach der Zulassung, ist das durchaus ein sehr, sehr ausführliches, außerordentliches umfangreiches Sicherheitspaket, was wir hier zur Verfügung stellen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Frau Witt, beantwortet das Ihre Frage?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch mal eine Frage zu spezifisch unerwünschten Ereignissen. Könnten Sie – das ist in dem IQWiG-Bericht so nicht detektiert worden – nochmals etwas erstens zu erhöhten Blutfettwerten sagen, die sich – so haben wir es gelesen – unter der Therapie mit Upadacitinib ergeben könnten, zweitens zu Thromboembolien und drittens zu malignen Erkrankungen? Diese drei Aspekte würde ich gern noch einmal vom pharmazeutischen Unternehmer adressiert wissen. Darüber hinaus bitte ich auch noch um die Einschätzung des Klinikers. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel, für diese Frage. – Herr Holland und dann Herr Krüger.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Danke, Frau Bickel, für die Frage. – Sie haben recht, grundsätzlich sehen wir zum Teil bei Patienten eine Erhöhung der Blutfettwerte, die jedoch in der Folge nicht zu einer Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse geführt hat. Da, wo man sagt, na ja, der Patient kommt mit den Laborwerten aus dem guten Rahmen heraus, sind die Blutfettwerte mit Statinen auch wieder einfangbar, wobei das nur bei einer sehr geringen Zahl von Patienten der Fall war.

Ihre zweite Frage bezog sich auf das Thema thromboembolische Ereignisse. Hier sehen wir sowohl in den vorgelegten Studien als auch in dem eben schon angesprochenen Gesamtsicherheitspaket keine Erhöhung im Vergleich zur rheumatologischen Grundpopulation. Wir haben eine Exposure-adjusted-Eventrate von 0,5 pro 100 Patientenjahre. Das liegt genau in dem Bereich, was man für die Rheumavergleichspopulation in Bezug auf thromboembolische Ereignisse erwarten würde.

Den dritten Teil Ihrer Frage müssten Sie wiederholen; ihn habe ich leider akustisch nicht verstanden.

(Herr Prof. Dr. Krüger [DGRH]: Malignome waren es!)

Bezüglich der Malignome haben wir keine Erhöhung gesehen. Aber typischerweise ist das natürlich etwas, wozu man sagen muss: Ein wirklich valides Statement dazu kann man erst nach einer längeren praktischen Erfahrung setzen; aber in den bisher vorliegenden Daten sehen wir auch keine Erhöhung im Bereich der Melanome.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Alle drei Punkte muss man praktisch übergeordnet beantworten, also nicht nur alleine auf das Upadacitinib bezogen, weil sie im Prinzip für die ganze Gruppe gelten. Das sieht man an den Lipidwerten, die ganz ähnlich sind. Bisher, so muss man sagen, kann man daraus keine negative praktische Konsequenz ziehen, weil das in allen Untersuchungen, die es zu JAK-

Inhibitoren gibt, die zu den major cardiovascular Events führen – MACE werden sie abgekürzt –, immer wieder ausgewertet wird. Es wird auch in den Langzeitauswertungen immer wieder untersucht. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass es da eine Risikoerhöhung, was zum Beispiel die Herzinfarktrate betrifft, tatsächlich gibt. Also, vermutlich ist das ein Laborphänomen, was zum Glück keine negativen praktischen Auswirkungen hat und sich auch nach einer gewissen Zeit nivelliert.

Bei den thrombembolischen Ereignissen kann man sich noch nicht sozusagen so eindeutig optimistisch äußern, und das ist auch wieder nicht für das Upadacitinib spezifisch. Da gibt es ja für eine der anderen Substanzen eine spezielle Studie mit Hochrisikopopulationen, wobei man gewisse Häufungen gesehen hat.

Da müssen wir ganz klar sagen: Dafür brauchen Sie die Anwendung in der Praxis. Die Studienpopulationen – und das ist auch substanzübergeordnet – filtern Risikopatienten heraus. Das heißt, wer schon mehrere embolische Ereignisse in der Anamnese hatte, kommt niemals in eine Studie hinein. Da sehen Sie also zunächst mal Ergebnisse, wobei natürlich wichtig ist, dass Sie keine negativen Ereignisse gehäuft sehen; aber das ist noch nicht die Population, wie wir sie im wirklichen Leben sehen. Das beantwortet die Frage auch schon: Man wird ein paar Jahre abwarten müssen, um wirklich zu wissen, inwieweit dieses Risiko bei der Gruppe der JAK-Inhibitoren etwas häufiger auftritt, wenn in der Praxis zwangsläufig eben auch Patienten behandelt werden, die kränker sind als diejenigen in den Studien.

Bei den Malignomen bin ich wieder optimistischer. Da hatten wir auch in der Frühzeit der Biologikatherapie große Bedenken, und es gab immer wieder Untersuchungen, bei denen man zunächst postulierte, Lymphome könnten gehäuft auftreten. Später wusste man, das liegt in der Natur der Krankheit und nicht in der Natur der Therapie, und unterm Strich ist bei den Biologika nichts mehr übrig geblieben, außer vielleicht Non-Melanome, Hauttumore, die geringfügig erhöht sind. Für alles andere ist mittlerweile sozusagen mit validen Daten belegt, dass es keine Häufung gibt. Nach den Zahlen, die ich bisher von den JAK-Inhibitoren kenne, ist da Ähnliches zu erwarten. Aber auch hier gilt natürlich, wie Herr Holland gerade schon gesagt hat: Gerade bei einem solchen Thema wie Malignome braucht man Langzeitdaten. Das heißt, wir können vermuten, dass es da nichts Negatives gibt. Ganz sicher wissen wir es vielleicht in fünf bis zehn Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Fragen?

**Frau Bickel:** Ja. – Jetzt ganz kurz noch mal zu den Thromboembolien, Herr Professor Krüger. Da waren Sie etwas skeptischer, wenn ich es Ihren Ausführungen so entnehmen durfte. Da noch mal die Frage: Sehen Sie das denn in der Praxis? Upadacitinib ist ja noch zu kurz auf dem Markt; aber wir haben ja noch zwei weitere JAK-Inhibitoren, Baricitinib und Tofacitinib. Sehen Sie denn unter diesen Therapien in der Praxis ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zunächst muss man natürlich sagen: Wir sehen häufig solche Ereignisse, ganz unabhängig von der Therapie, weil die Krankheit als solche mit einem doppelt so hohen Risiko dafür wie in der Normalbevölkerung verbunden ist. Das ist eine Grundtatsache aus verschiedenen Gründen: Immobilität oder Ähnliches, Entzündungsaktivität kommen häufiger vor, und die kommen auch in der Praxis vor. Wir haben auch unter JAK-Inhibitoren schon thrombembolische Ereignisse gesehen. Man kann noch nicht restlos abschätzen, um wie viel höher oder ob sie sich überhaupt letztendlich als höher im Vergleich zur Krankheitspopulation darstellen.

Im Moment ist der Stand der Dinge der, dass in den Fachinformationen steht, man sollte die Patienten sehr sorgfältig screenen, wenn man ihnen einen JAK-Inhibitor gibt, und das machen wir mittlerweile auch sehr gründlich. Das haben wir vielleicht in der Anfangszeit noch nicht so gründlich gemacht, als das Thema noch nicht so oft angesprochen wurde. Das heißt, wir achten jetzt – da kann ich, glaube ich, für alle Kollegen sprechen – gründlich darauf, zunächst einmal, bis wir mehr Daten haben, Hochrisikopatienten möglicherweise nicht mit JAK-Inhibitoren zu behandeln. Das steht aber auch so in der Fachinformation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Ist es das, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, super, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Witt, bitte.

**Frau Witt:** Ich möchte noch mal auf das Vorgehen in der Praxis zurückkommen; deshalb richte ich meine Frage auch an Herrn Professor Krüger. Wenn Sie die Entscheidung treffen müssen, ob Sie nach drei Monaten, nach sechs Monaten einen Therapiewechsel machen oder nicht, welche Kriterien bzw. welche Schwellenwerte ziehen Sie dann in der Praxis heran? Sie haben am Anfang schon etwas dazu gesagt, aber jetzt noch mal spezifischer: Hier gibt es ja Unterschiede zwischen dem Vorgehen einerseits, wie es in der Studie SELECT COMPARE gemacht wurde, und den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien andererseits. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Eigentlich gibt es keine Unterschiede, was jetzt SELECT COMPARE betrifft; denn die dort ausgesuchte Population ist ja eine, die vorher schon auf eine biologische Vortherapie nicht ausreichend angesprochen hatte, und da kommt diese Frage durchaus auf: Sollte man ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus, sollte man einen JAK-Inhibitor einsetzen? Das entspricht schon auch unserem Vorgehen in der Praxis.

Generell ist es so, dass wir eine feste vorgegebene Starttherapie haben und nach zwölf Wochen die erste Bestandsaufnahme machen und eventuell schon eskalieren, wenn überhaupt kein Ansprechen auf die Starttherapie da war. Wenn eine gewisse Response da ist, gibt man sich noch mal drei Monate mehr, um diese Therapie vielleicht noch zu optimieren, und würde dann vielleicht spätestens nach sechs Monaten eskalieren. Da wurde bisher in der Regel bei eher milden Krankheitsformen dann eine Kombination von konventionellen DMARDs verwendet. Bei einer hohen Aktivität und ungünstiger Prognose wurde in der Vergangenheit in der Regel zunächst einmal ein TNF-Inhibitor eingesetzt, und wenn der nicht ausreichend wirkt, dann kommt allerdings schon neben dem Biologikum mit anderem Wirkmechanismus der JAK-Inhibitor infrage; er wird auch sehr häufig eingesetzt. Rein von der Zulassungssituation her und von der Wirksamkeit her kommt er natürlich auch schon als Zweitlinientherapie infrage; das ist klar. In der Praxis – aber da muss man sich eben auch die Verschreibungszahlen anschauen – wird in der Regel als Zweites noch ein TNF-Inhibitor eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Frau Witt, okay?

**Frau Witt:** Möglicherweise habe ich da meine Frage ein bisschen missverständlich formuliert. Ich wollte eigentlich darauf hinaus: Wenn Sie nach drei Monaten sagen, wir müssen hier eine Therapieeskalationsanpassung machen, sagen Sie dann, 50 Prozent Krankheitsaktivität muss reduziert gewesen sein,

oder gehen Sie wie hier in der Studie vor, wo gemäß dem primären Endpunkt bei der FDA-Zulassung gesagt wird, 20 Prozent der ACR-Kriterien müssen erfüllt sein?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Das haben wir auch in der Leitlinie so formuliert: Eine ACR-20-Response ist nach heutigen Kriterien kein Maßstab mehr. Sie spiegelt nicht wirklich ein gutes Ansprechen auf die Therapie wider. Sie ist immer noch so relevant, weil die FDA sie fordert; aber eigentlich hat die ACR-Response in der Praxis sowieso keine Bedeutung.

Wir orientieren uns an Scores, wie eben zum Beispiel jetzt an CDAI/SDAI, und da gibt es klare Grenzwerte, die man auch tunlichst einhalten sollte, weil sie mit dem Outcome der Patienten validiert sind. Das heißt, wir wollen eine gewisse Response erreichen, noch keine Remission. Natürlich ist die Remission das definitive Ziel; aber das schafft man nicht in zwölf Wochen, das sind eher wenige Fälle. Deswegen haben wir für sie eine 26-Wochen-Frist vorgegeben, aber die 50-prozentige Besserung ist nach zwölf Wochen gefordert. Wenn es nicht sehr spezielle Gründe gibt, unterbrochene Therapie oder was auch immer, sollte sie nach zwölf Wochen erreicht sein, und wenn das nicht der Fall ist, wird eskaliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Ergänzend noch Herr Holland.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Ergänzend zu der Frage von Frau Witt: Das Eskalationskriterium in der SELECT-COMPARE-Studie war ja nicht der ACR 20, sondern zu Woche 14, 18, 22 war es eine 20-prozentige Verbesserung der geschwollenen schmerzhaften Gelenke, zu Woche 26 dann das Erreichen bzw. das Nichterreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität nach dem CDAI. Das entspricht im Grunde genommen genau den praktischen Ausführungen, die Herr Krüger vor mir getätigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Frau Witt, war es das, oder haben Sie noch eine Frage?

**Frau Witt:** Das war es, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Wortmeldungen? – Da sehen wir keine mehr. Wir prüfen es noch mal: nein, keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Das macht Frau Manzke, bitte.

**Frau Manzke (AbbVie):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, die heutige Diskussion hat ganz klar den hohen Stellenwert der Upadacitinib-Kombinationstherapie gezeigt, wie sie entsprechend der Leitlinienempfehlung in der Praxis eingesetzt werden soll. Wir haben hier mit Upadacitinib den ersten JAK-Inhibitor, für den zwei direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Für beide dieser Studien konnten wir viele positive Effekte zum Beispiel bei den Morbiditätsendpunkten und auch bei der Lebensqualität zeigen. Diese Effekte bestehen unabhängig von der Krankheitsaktivität.

Aus unserer Sicht zeigt sich somit in der Zusammenfassung jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten, die erstmals mit einem JAK-Inhibitor oder einem Biologikum behandelt werden, oder auch für Patienten, die bereits mit einem Biologikum vorbehandelt sind. Insbesondere im Hinblick auf die

Leitlinienempfehlung und die guten Remissionsraten, die im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien deutlich höher sind und bisher nicht erreicht wurden, ist nach unserer Auffassung Upadacitinib ein neuer Therapiestandard in der Zweitlinientherapie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese zusammenfassende Bewertung. Frau Schmidt-Manzke, meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere Herr Professor Krüger. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Danke, dass Sie bei uns haben, wenigstens virtuell; man freut sich, auch mal andere Gesichter zu sehen. Damit beenden wir diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:53 Uhr