

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer
Riesenzellararteriitis*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	11
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	99

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	102
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	103
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	148
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	156
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	186
4.3.1.3.2.1	Morbidität – Subgruppenanalysen.....	197
4.3.1.3.2.2	Allgemeiner Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen.....	208
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen	213
4.3.1.3.2.4	Verträglichkeit – Subgruppenanalyse.....	215
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	236
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	236
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	236
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	236
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	237
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	238
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	239
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	239
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: indirekte Vergleiche.....	240
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	240
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	240
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	241
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	243
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	243
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	244
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	244
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	245
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	245
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	247
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	247
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	247
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	248
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	248
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	248
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	249
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	250
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	250
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	253
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	269

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	269
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	269
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	269
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	270
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	271
4.6	Referenzliste	272
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		278
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		287
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		292
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		294
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		308
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		350

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-GCA (Population A)	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche) und mit der ZVT (Tocilizumab) ...	32
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte (zu Woche 52) zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib	43
Tabelle 4-5: Domänen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens.....	60
Tabelle 4-6: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung.....	72
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation für Population A und Gesamtpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation für Population A und Gesamtpopulation – Krankheitsbezogene Charakteristika zu Baseline in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer (Wochen) in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-17: Therapie- und Studienabbrüche in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	102

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-22: Operationalisierung für Remission	103
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für anhaltende Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-27: Ergebnisse für anhaltende Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	109
Tabelle 4-28: Ergebnisse für komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-29: Ergebnisse für komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	111
Tabelle 4-30: Ergebnisse für anhaltende komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-31: Ergebnisse für anhaltende komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)	113
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Rezidive	115
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Rezidiv aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Erfahrung mindestens eines Rezidivs aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Steroidreduktion.....	122
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Steroidreduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Kumulative Steroiddosis aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D VAS	127

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-44: Rücklaufquote für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)	129
Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)	131
Tabelle 4-47: Operationalisierung von FACIT-F.....	132
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-49: Rücklaufquote für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-51: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	136
Tabelle 4-52: Operationalisierung von PGA.....	137
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-54: Rücklaufquote für PGA aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A).....	139
Tabelle 4-55: Ergebnisse für PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-56: Ergebnisse für PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	141
Tabelle 4-57: Operationalisierung von PGIC.....	142
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-59: Rücklaufquote für PGIC aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A).....	144
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-61: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)	146
Tabelle 4-62: Ergebnisse für PGIC – starke Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung	147
Tabelle 4-63: Operationalisierung von SF-36.....	149
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150

Tabelle 4-65: Rücklaufquote für SF-36 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A).....	150
Tabelle 4-66: Ergebnisse für SF-36-MCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36-MCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	152
Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36-PCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-69: Ergebnisse für SF-36-PCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A).....	155
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Verträglichkeit	156
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-73: Todesfälle in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige UE aller Schweregrade nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Dossiervorlage ^a	162
Tabelle 4-75: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Dossiervorlage ^a	165
Tabelle 4-76: Ergebnisse für häufige schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Dossiervorlage ^a	166
Tabelle 4-77: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)	168
Tabelle 4-78: Ergebnisse für UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Schwerwiegende UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3] aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Population A).....	188
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die in der Studie SELECT-GCA präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie das zusätzliche Merkmal „Komorbiditäten“ (Population A).....	192
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	197
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die anhaltende Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	199

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	200
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Anhaltende komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	201
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Rezidiv aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	202
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Erfahrung mindestens eines Rezidivs aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	203
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	204
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	205
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Geschlecht – Population A.....	206
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	207
Tabelle 4-93: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	208
Tabelle 4-94: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	209
Tabelle 4-95: Ergebnisse für PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	210
Tabelle 4-96: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Geschlecht – Population A.....	211
Tabelle 4-97: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	212
Tabelle 4-98: Ergebnisse für SF-36-MCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	213
Tabelle 4-99: Ergebnisse für SF-36-PCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	214
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	215

Tabelle 4-101: Ergebnisse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	218
Tabelle 4-102: Ergebnisse für UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	219
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Schwerwiegende UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A	225
Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3] aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A.....	230
Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	236
Tabelle 4-106: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekte Vergleiche	237
Tabelle 4-107: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – indirekte Vergleiche	237
Tabelle 4-108: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – indirekte Vergleiche.....	239
Tabelle 4-109: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-110: Studienpool – indirekte Vergleiche	240
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	240
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	241
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	241
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	242
Tabelle 4-115: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	242
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	245
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	245
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	246
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	246
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	248
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	248
Tabelle 4-122: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	256
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-GCA (Population A)	257

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC aus der Studie SELECT-GCA in Population A.....	266
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	269
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-GCA.....	309
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECGT-GCA (M16-852)	351

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Rezidiv aus der Studie SELECT-GCA – Population A	119
Abbildung 4-3: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf der EQ-5D VAS um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Population A.....	131
Abbildung 4-4: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-F um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Population A	136
Abbildung 4-5: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGA um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Population A	141
Abbildung 4-6: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im PGIC im Vergleich zu Baseline – Population A.....	146
Abbildung 4-7: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite auf der MCS des SF-36 im Vergleich zu Baseline – Population A	152
Abbildung 4-8: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite auf der PCS des SF-36 im Vergleich zu Baseline – Population A.....	155
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich.....	238
Abbildung 4-10: GC-Tapering-Regime für die GC in der Studie SELECT-GCA	348
Abbildung 4-11: Flussdiagramm für die Studie SELECT-GCA (M16-852).....	349

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AO	As Observed
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Coronavirus Disease
CPK	Kreatinphosphokinase
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive Proteine)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drug)
DMC	Data Monitoring Committee
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D VAS	EuroQol Five Dimensions Visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	EuroQoL Five Dimensions Five Levels Questionnaire
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FAS	Full Analysis Set

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide (Glucocorticoids)
GLM	Generalisiertes lineares Modell
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein (high sensitivity C-reactive Proteine)
ICE	Interkurrentes Ereignis (Intercurrent Event)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MCS	Mental Health Component Summary Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NB	Nicht berechenbar
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-melanoma Skin Cancer)
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	Odds Ratio
p.o.	Peroral
PCS	Physical Health Component Summary Score
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGA	Patient Global Assessment
PGIC	Patient Global Impression of Change

PMR	Polymyalgia rheumatica
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RZA	Riesenzellerteriitis
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Short Form-36
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SS	Safety Analysis Set
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Unerwünschtes Ereignis nach der ersten Gabe der Studienmedikation (Treatment Emergent Adverse Event)
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
ULN	Obere Normalgrenze (upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) bei erwachsenen Patienten [1].

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis dieser Nutzenbewertung ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT).

Im beschriebenen Anwendungsgebiet wurden in einem Beratungsgespräch am 8. August 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-141) wie folgt zwei Populationen mit entsprechenden ZVT durch den G-BA festgelegt [2]:

Population A:

Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden (Glucocorticoids, GC) in Frage kommen.

- Eine Therapie mit systemischen GC

Population B:

Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

- Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (trialsearch.who.int), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) und dem Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://trialsearch.who.int>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (clinicaldata.ema.europa.eu) und

dem Arzneimittel-Informationssystem des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (AMIce, portal.dimdi.de) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in (Abschnitt 4.2.4, Tabelle 4-2).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) liegt eine direkt vergleichende Studie SELECT-GCA (M16-852) vor. Für Fragestellung 2 (Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Es wurden auch keine passenden Studien ermittelt, die einen historischen oder adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.

Die vorliegende Studie SELECT-GCA (M16-852), die zur Beantwortung von Fragestellung 1 in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird, ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA).

In der Studie SELECT-GCA wurden die Patienten im Verhältnis 2:1:1 auf die Behandlungsgruppen Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 7,5 mg und Placebo über 52 Wochen (Periode 1) randomisiert. In der Studie SELECT-GCA wurde zunächst in allen Studienarmen eine Begleittherapie mit GC verabreicht. In den Upadacitinib-Armen war über die ersten 26 Wochen ein GC-Tapering (Ausschleichen der GC) vorgesehen; das GC-Tapering im Placebo-Arm erfolgte über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen. Der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 7,5 mg in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Weiteren nicht weiter betrachtet, da die Zulassung von Upadacitinib für die RZA diese Dosierung nicht umfasst.

Für die Nutzenbewertung sind damit zwei Studienarme relevant: der Interventionsarm, in dem Patienten Upadacitinib in der Dosierung 15 mg in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime (Upadacitinib + GC) erhielten sowie der aktive Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime (Placebo + GC). Die Intervention im Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime stellt eine angemessene Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT „systemische GC“ dar. Somit wird in der Studie SELECT-GCA ein direkter Vergleich der Therapie mit Upadacitinib + GC und der vom G-BA festgelegten ZVT vorgenommen.

Die Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response-Technologie-System (interactive response technology, IRT) und gewährleistete so die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Sowohl die Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren in Periode 1 (bis einschließlich Woche 52) verblindet. Endpunkte werden im Folgenden gemäß den Definitionen im Studienprotokoll / statistischen Analyseplan (SAP) berichtet. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und somit nicht ergebnisgesteuert. Das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-GCA wird daher insgesamt als niedrig bewertet, die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Endpunkte werden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Fehlende Werte werden durch entsprechende Ersetzungsstrategien und die Verwendung geeigneter Modelle berücksichtigt. Fehlende Werte bei den binären Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels Non-Responder-Imputation in Kombination mit multipler Imputation (NRI-MI) ersetzt. Für die Auswertungen zum Auftreten von Rezidiven sowie zur Steroidreduktion werden keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Die vorzeitige Beendigung der Studienmedikation, eine vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie oder eine Gabe von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA wird analog zum prädefinierten Vorgehen im SAP, je nach Endpunkt, gehandhabt. Dabei werden Werte nach Auftreten dieser Ereignisse teilweise mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt.

Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, werden für Endpunkte, bei denen der Anteil fehlender Werte über 10 % liegt, Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Falls die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalysen bestätigen, wird für Endpunkte, bei denen die mögliche Verzerrung maßgeblich im hohen Anteil an fehlenden Werten begründet ist, ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die unerwünschten Ereignisse (UE) mittels Häufigkeiten und relativem Risiko (RR) analysiert. Da keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Herleitung der Population A und Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts auf Basis der Studie SELECT-GCA

Da sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im Jahr 2019 geändert hat, kann auf Grund der ZVT-Änderung durch den G-BA die Studie SELECT-GCA nicht mehr

zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation herangezogen werden [3]. Daher werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib + GC für die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt. Ein Zusatznutzen wird für die Gesamtpopulation nicht beansprucht.

Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet zwei Fragestellungen bzw. Populationen für die Nutzenbewertung festgelegt. Für Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) liegt eine direktvergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT – systemische GC – vor (SELECT-GCA). Basierend auf der vom G-BA vorgegebenen Definition von Population A und der Studie SELECT-GCA wird im Folgenden die Herleitung der Zielpopulation für die Nutzenbewertung näher erläutert.

Herleitung der Population A basierend auf der G-BA Definition der Teilpopulationen und der Leitlinien

Der G-BA definiert, basierend auf den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh), Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen). Basierend auf dieser Definition kann eine Definition von Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) hergeleitet werden. Gemäß G-BA empfehlen die genannten Leitlinien für Patienten, die bereits ein Rezidiv erlitten haben, Patienten mit refraktärer RZA, Patienten mit einer GC-Unverträglichkeit und Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben den Einsatz einer GC-einsparenden Therapie mit Tocilizumab [4, 5]. Diese Patienten kommen per Definition somit nicht für eine alleinige Therapie mit GC in Frage und sind somit Population B zuzuordnen.

Aus dieser Definition ergibt sich, dass Population A alle Patienten aus der Zielpopulation umfasst, die nicht Population B angehören. Um die Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), bestmöglich zu charakterisieren, wurden die Kriterien in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt.

Population A umfasst dementsprechend gemäß G-BA und den Leitlinien folgende Patienten:

- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne GC-Unverträglichkeit
- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne ein Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen. Gemäß den Leitlinien trifft dies auf Patienten zu, bei denen keine Komorbiditäten vorliegen, die durch die Gabe von GC aggraviert werden oder aufgrund derer sich GC-assoziierte Nebenwirkungen / Komplikationen entwickeln können.

Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts der Population A basierend auf der Studie SELECT-GCA

In die Studie SELECT-GCA wurden sowohl Patienten mit einer neu aufgetretenen als auch mit einer rezidivierenden RZA eingeschlossen. Zur Anpassung an die Definition des G-BA wurden

nur Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA in Population A eingeschlossen während Patienten mit einer rezidivierenden RZA nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach Erkrankungsstatus handelt es sich hier um eine methodisch valide Vorgehensweise.

Aufgrund des höheren Lebensalters der Patienten bei erstmaliger RZA-Diagnose, liegen bei Patienten mit neu aufgetretener RZA häufig Komorbiditäten vor, die durch die Behandlung mit GC aggraviert werden oder die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von GC-assoziierten Nebenwirkungen oder Komplikationen mit sich bringen. Um den Einfluss von Komorbiditäten adäquat zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal „*Komorbiditäten (ja / nein)*“ durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Empfehlungen der EULAR und die S2k-Leitlinie nennen Komorbiditäten, die durch eine GC-Therapie induziert oder aggraviert werden können (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Die Patienten, bei denen eine oder mehrere der betrachteten Komorbiditäten vorlagen, wurden der Subgruppe mit dem Merkmal „*Komorbiditäten – ja*“ zugeordnet. Die Subgruppe der Patienten mit dem Merkmal „*Komorbiditäten – nein*“ hingegen repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A. Um sicherzustellen, dass es durch die betrachteten Komorbiditäten nicht zu einer relevanten Effektmodifikation kommt und die Ergebnisse der Subgruppe mit den Ergebnissen von Population A konsistent sind, wurde eine Bewertung des p-Werts der Interaktion vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens in Population A zieht AbbVie die Analysen der Teilpopulation der Studie SELECT-GCA heran, die ausschließlich Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA umfasst. Dies wird aus Sicht von AbbVie damit begründet, dass sich in keinem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „*Komorbiditäten*“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigt. Die Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten „*Komorbiditäten – nein*“ sind zudem für alle Endpunkte konsistent mit den Ergebnissen für die Analysen zu Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA). Daraus ergibt sich, dass sich die Therapieeffekte in Wirksamkeit und Sicherheit nicht in Abhängigkeit des Vorliegens von Komorbiditäten unterscheiden. Die Teilpopulation der Patienten mit neu aufgetretener RZA stellt somit die bewertungsrelevante Population dar und wird im Folgenden als „Population A“ bezeichnet.

Dementsprechend sieht AbbVie es als sachgerecht an, aufgrund der nicht vorhandenen Effektmodifikation und der Konsistenz der Ergebnisse den Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen, auf Basis der Analysen für Population A abzuleiten.

Die Ergebnisse der Studie SELECT-GCA besitzen eine hohe Aussagekraft und sind geeignet den Zusatznutzen von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), zu bewerten. Das Niveau der Aussagekraft der Ergebnisse wird mit Hinweis bewertet.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Es liegen für die Beantwortung von Fragestellung 2 keine relevanten Studien vor. Daher wird für Population B (RZA-Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) kein Zusatznutzen beansprucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Population A: Studie SELECT-GCA

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-GCA (Population A)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Mortalität ^a				
Morbidität				
Remission				
Remission	80/148 (54,1)	27/76 (35,5)	RR: 1,47 [1,06; 2,05] p = 0,0213	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anhaltende Remission	71/148 (48,0)	24/76 (31,6)	RR: 1,48 [1,02; 2,14] p = 0,0374	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Komplette Remission	76/148 (51,4)	16/76 (21,0)	RR: 2,40 [1,52; 3,80] p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende komplette Remission	58/148 (39,2)	15/76 (19,7)	RR: 1,94 [1,19; 3,19] p = 0,0085	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rezidive				
Zeit bis zum ersten Rezidiv	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	HR: 0,51 [0,33; 0,80] p = 0,0012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erfahrung mindestens eines Rezidivs	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	RR: 0,63 [0,44; 0,896] p = 0,0102	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	148 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,36 [0,27; 0,48]	76 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]	Rate Ratio: 0,57 [0,38; 0,84] p = 0,0048	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Steroidreduktion				

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	34/148 (23,0)	32/76 (42,1)	RR: 0,56 [0,37; 0,83] p = 0,0040	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtzeit der GC- Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5mg) bis Woche 52	148 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,59 [0,54; 0,63]	76 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,32 [0,29; 0,37]	Rate Ratio: 1,81 [1,56; 2,10] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Allgemeiner Gesundheitszustand				
EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ 15 %)	22/148 (14,9)	6/76 (7,9)	RR: 1,86 [0,79; 4,38] p = 0,1580	Zusatznutzen nicht belegt
FACIT-F (Verbesserung ≥ 15 %)	11/148 (7,4)	4/76 (5,3)	RR: 1,37 [0,46; 4,12] p = 0,5695	Zusatznutzen nicht belegt
PGA (Verbesserung ≥ 15 %)	49/148 (33,1)	16/76 (21,0)	RR: 1,55 [0,95; 2,54] p = 0,0793	Zusatznutzen nicht belegt
PGIC - jegliche Verbes- serung	90/148 (60,8)	28/76 (36,8)	RR: 1,62 [1,18; 2,23] p = 0,0027	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIC - starke Verbesserung ^c	79/148 (53,4)	25/76 (32,9)	1,59 [1,12; 2,26] p = 0,0087	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36-MCS (Verbesserung ≥ 15%)	14/148 (9,5)	5/76 (6,6)	RR: 1,42 [0,53; 3,79] p = 0,4860	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36-PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	14/148 (9,5)	4/76 (5,3)	RR: 1,78 [0,60; 5,22] p = 0,2959	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	147/148 (99,3)	72/76 (94,7)	RR: 1,05 [0,99; 1,11] p = 0,0898	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt
SUE	36/148 (24,3)	19/76 (25,0)	RR: 0,97 [0,60; 1,58] p = 0,9113	
Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3]	51/148 (34,5)	23/76 (30,3)	RR: 1,14 [0,76; 1,71] p = 0,5320	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
UE, die zum Therapieabbruch führten	26/148 (17,6)	19/76 (25,0)	0,70 [0,42; 1,19] p = 0,1860	
UE, die zum Tod führten	2/148 (1,4)	2/76 (2,6)	RR: 0,51 [0,07; 3,57] p = 0,5008	
UESI	116/148 (78,4)	50/76 (65,8)	1,19 [0,99; 1,43] p = 0,0606	
Schwerwiegende UESI	20/148 (13,5)	15/76 (19,7)	0,68 [0,37; 1,26] p = 0,2233	
Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]	26/148 (17,6)	13/76 (17,1)	1,03 [0,56; 1,88] p = 0,9312	
UE nach SOC und PT				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53/148 (35,8)	13/76 (17,1)	RR: 2,09 [1,22; 3,59] p = 0,0073	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt
a: Betrachtung im Rahmen der UE b: Anzahl Patienten in der Analyse c: Ergänzende Darstellung d: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. e: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).				
Bei den binären Endpunkten zur Remission und zu den PRO stellt ein RR größer Eins einen Vorteil für Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zu den Rezidiven, zum Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen und zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den TTE-Analysen zeigt ein HR kleiner Eins einen Vorteil für Upadacitinib + GC an. Beim Endpunkt „Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5mg) bis Woche 52“ liegt bei einem Rate Ratio größer Eins ein Vorteil für Upadacitinib + GC vor. Für die Endpunkte zu den Rezidiven stellt ein Rate Ratio kleiner Eins einen Vorteil für Upadacitinib + GC dar.				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GC: Glukokortikoide; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Population A

Zusammengenommen zeigen sich unter der Behandlung mit Upadacitinib + GC (GC-einsparende Therapie Upadacitinib) zahlreiche deutliche, statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile im direkten Vergleich zur ZVT „systemische GC“. In den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität weist die GC-einsparende Therapie Upadacitinib eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten Therapiezielen, wie z. B. die (anhaltende) Remission, Steroidreduktion, Vermeidung von Rezidiven und der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung im Vergleich zur ZVT systemische GC.

Remission

Die RZA führt bei den betroffenen Patienten zu schwerwiegenden Symptomen, geht mit der Gefahr einher, zu erblinden, und ist zudem mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Ein wichtiges Therapieziel ist daher ein Verschwinden der Symptome der RZA und damit die Remission, die auch nach Ausschleichen der GC aufrechterhalten wird.

Unter einer GC-einsparenden Therapie mit Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie statistisch signifikant mehr Patienten das Therapieziel einer Remission sowie einer anhaltenden Remission und damit eine anhaltende Kontrolle der Symptome der RZA. Zudem erreichten mehr als doppelt so viele Patienten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie die komplette Remission, das primäre Therapieziel gemäß Leitlinie [4-6]. Bei letzterer ist auch die Normalisierung von Entzündungsparametern enthalten, die auf einen wirksamen Rückgang der systemischen Entzündung hindeutet, welcher der RZA zugrunde liegt. Ferner erreichten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib auch doppelt so viele Patienten eine anhaltende komplette Remission wie Patienten im Kontrollarm und damit eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung.

Über alle Operationalisierungen hinweg konnte gezeigt werden, dass eine (anhaltende) Remission erreicht wurde, obwohl Patienten im Upadacitinib-Arm die Hintergrundtherapie mit GC schneller ausschlichen als Patienten im Kontrollarm. Dies unterstreicht deutlich den GC-einsparenden Effekt der Therapie mit Upadacitinib und lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität schließen und trägt somit gemäß den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie zum Erreichen des primären Therapieziels der (kompletten) Remission, die auch nach Ausschleichen der GC aufrechterhalten wird, sowie der Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen bei. Somit kann für die Remission unter einer GC-einsparende Therapie mit Upadacitinib eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der GC-Monotherapie gezeigt werden.

Rezidive

Die Vermeidung von Rezidiven ein weiteres wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit RZA. Etwa 70 % der Patienten erleiden in der aktuellen klinischen Praxis ein

Rezidiv, das eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Intensivierung der GC-Dosis erforderlich macht. Demzufolge können auch viele Patienten keine anhaltende Symptomkontrolle erreichen. Zudem besteht beim Auftreten eines Rezidivs das Risiko erneuter schwerer vaskulärer Komplikationen. Daher stellt die Erhebung der Entzündungsparameter in Zusammenhang mit den Symptomen der RZA einen wichtigen Bestandteil der Überwachung der Krankheitsaktivität dar und ermöglichen die sichere Erkennung von Rezidiven, insbesondere bei Patienten mit asymptomatischem Anstieg der Entzündungsparameter und hohem Komplikationsrisiko.

Unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib war die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs deutlich länger und das Auftreten der Rezidive (Erfahrung mindestens eines Rezidivs) deutlich seltener als unter einer GC-Monotherapie. Zudem war die Anzahl der auftretenden Rezidive je Patient über den Studienverlauf unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib insgesamt deutlich niedriger als unter GC-Monotherapie.

Es zeigten sich über alle Operationalisierungen hinweg deutliche, statistisch signifikante Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven zugunsten der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie. Somit kann für die Vermeidung von Rezidiven unter einer GC-einsparenden Therapie mit Upadacitinib eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der GC-Monotherapie gezeigt werden.

Steroidreduktion

Die bisher übliche Therapie der RZA, die vor allem in der Gabe von hochdosierten GC besteht, führt bei vielen Patienten zu schweren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen, wie z. B. Diabetes Mellitus, Osteoporose, Katarakte, Hypertonie, Infektionen sowie ein iatrogenes Cushing-Syndrom. Bei Patienten mit bereits vorhandenen Komorbiditäten kann die langfristige GC-Therapie auch die Erkrankung verschlimmern. Zudem führt auch die Wiederaufnahme der Therapie beziehungsweise eine Dosiserhöhung aufgrund von Rezidiven zu einer hohen kumulativen Steroiddosis, die langfristig zu GC-assoziierten Nebenwirkungen führen können. Daher ist es insbesondere für ältere Patienten äußerst wichtig, den Einsatz von GC schnell zu reduzieren, und bestenfalls die Therapie mit GC vollständig auszuschleichen, um das Risiko der Entstehung dieser Risiken zu vermeiden.

Im Vergleich zur GC-Monotherapie begannen unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib statistisch signifikant weniger Patienten bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie, sodass signifikant weniger Patienten das festgelegte GC-Tapering-Regime aufgrund des Auftretens der Symptome der RZA abbrechen mussten. Somit zeigt sich eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer reinen Behandlung mit einer GC-Monotherapie.

Zudem wurde im Vergleich zur GC-Monotherapie unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutlich längere Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 erreicht und das Therapieziel einer langfristigen Steroidreduktion ermöglicht. Somit kann das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen

reduziert und für die Patienten eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens einer GC-einsparende Therapien Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie gezeigt werden.

Basierend auf den Endpunkten „Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg)“ und dem Anteil der „Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen“ zeigt sich deutlich der GC-einsparende Effekt bei einer gleichzeitig hohen Wirksamkeit von Upadacitinib.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand wird durch die schweren Symptome der RZA bestimmt und stark beeinträchtigt. Die Schmerzen wie z.B. pulsierende und starke Kopfschmerzen, belastungsabhängige Kiefer- und Kauschmerzen oder auch muskuloskelettale Schmerzen, die im Zusammenhang mit der RZA auftreten, sind die am häufigsten auftretenden Leitsymptome der Erkrankung und haben für die Beurteilung des Therapieansprechens eine wichtige Bedeutung. Aufgrund der schwerwiegenden Symptome der RZA und der möglichen Folgekomplikationen stellt auch eine leichte Verbesserung der Krankheitsaktivität bzw. der Schmerzen im Zusammenhang mit der RZA für die Patienten eine direkt spürbare und relevante Veränderung dar.

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten anhand der patientenberichteten Endpunkte Patient Global Impression of Change (PGIC) - jegliche Verbesserung zu Woche 52 und PGIC - starke Verbesserung zu Woche 52 (ergänzende Darstellung) jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der GC-einsparenden Therapie im Vergleich zur GC-Monotherapie. Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Upadacitinib Therapie erreichten zu Woche 52 die Mehrheit der Patienten eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen an dem PGIC – jegliche Verbesserung sowie dem PGIC – starke Verbesserung (ergänzende Darstellung) gegenüber der GC-Monotherapie. Somit kann für die GC-einsparende Therapie mit Upadacitinib im Vergleich zur GC-Monotherapie eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung ihres allgemeinen Gesundheitszustands gezeigt werden.

Verträglichkeit

Die Untersuchungen zur Verträglichkeit zu Woche 52 zeigten, dass sich die GC-einsparende Therapie Upadacitinib bei Patienten mit RZA im Allgemeinen als sicher und gut verträglich erwies. Das beobachtete Sicherheitsprofil bei Patienten mit RZA entsprach im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib. Zudem bestätigen die Ergebnisse zur Sicherheit, dass Upadacitinib auch bei alten und vulnerablen Patienten gut verträglich war. Insgesamt zeigen die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Upadacitinib.

Ableitung des Zusatznutzens in der Gesamtschau für Population A

In der Gesamtschau zeigt sich für die GC-einsparende Therapie Upadacitinib bei erwachsenen Patienten mit RZA, die für alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Fragestellung 1), im Vergleich zu einer GC-Monotherapie ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**. Dies

ist dadurch begründet, dass sich zahlreiche statistisch signifikante Vorteile bis zu einem Ausmaß von erheblich in mehreren Endpunkten der Morbidität, nämlich Remission, Rezidive, Steroidreduktion und Allgemeiner Gesundheitszustand, zeigen. Der Vielzahl an positiven Effekten von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib im Vergleich zu der GC-Monotherapie aus dem Bereich Morbidität stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Population B

Für Fragestellung 2 (Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert. Es liegen zudem keine Studien vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zwischen Upadacitinib und der ZVT Tocilizumab in Fragestellung 2 geeignet sind. Für Population B wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der RZA bei erwachsenen Patienten [1].

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis dieser Nutzenbewertung ist eine RCT.

Patientenpopulation

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der RZA bei erwachsenen Patienten [1].

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Upadacitinib gemäß den Vorgaben durch den G-BA die folgenden zwei Patientenpopulationen:

- Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.

- Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Upadacitinib. Bei Upadacitinib handelt es sich um einen selektiven und reversiblen Januskinase (JAK)-Inhibitor. Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg einmal täglich in Kombination mit einem ausschleichenden GC-Behandlungsschema („GC-Tapering“). Nach dem vollständigen GC-Tapering wird die Behandlung mit Upadacitinib als Monotherapie mit einer Dosierung von 15 mg einmal täglich fortgeführt [1].

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Dossier ergibt sich für Upadacitinib für die zu betrachtenden Patientenpopulationen folgende ZVT (Modul 3, Abschnitt 3.1.1):

- Population A:
 - Eine Therapie mit systemischen GC
- Population B:
 - Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird der medizinische Nutzen in diesem Dossier auf Basis von RCT mit einer Studiendauer von ≥ 24 Wochen bewertet. Diese Mindeststudiendauer wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Upadacitinib in der Indikation RZA als geeignet bestätigt [7].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCTs durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Ein- und Ausschlusskriterien: direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RZA Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen. Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets, Aufteilung der Patientenpopulation gemäß G-BA-Beratung [2]
Intervention	Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<u>Population A:</u> Eine Therapie mit systemischen GC <u>Population B:</u> Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der Fachinformation	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung [2]
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität,	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.		Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.		
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung [7]
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	- Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister.^a - Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^b	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.

b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GC: Glukokortikoide; RCT: Randomized controlled trial; RZA: Riesenzellerarteriitis; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein- und Ausschlusskriterien: indirekte Vergleiche

Um die verfügbare Evidenz vollumfänglich darstellen zu können, wurde zusätzlich eine Suche nach Studien durchgeführt, aus denen sich – sofern keine direkt vergleichenden Daten vorliegen – Daten für einen indirekten Vergleich gewinnen lassen.

In der Studie SELECT-GCA (M16-852), die für Upadacitinib im Anwendungsgebiet RZA zulassungsbegründend ist, wurde Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-

Tapering-Regime (Upadactinib + GC) mit Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime (Placebo + GC) verglichen. Damit liegen für Population A direkt vergleichende Daten zur ZVT (Therapie mit systemischen GC) vor. Für Population B wurden in der SELECT-GCA dagegen keine direkt vergleichenden Daten zur ZVT (Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab) erhoben. Daher wurden nach Studien gesucht, die entweder Upadacitinib + GC (26 Wochen GC-Tapering) oder Tocilizumab + GC (26 Wochen GC-Tapering) als Intervention umsetzen und mit einem geeigneten Brückenkompator vergleichen. Bei diesem Brückenkompator muss es sich um Placebo + GC (52 Wochen GC-Tapering) handeln.

Solche Studien, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs grundsätzlich geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC sowie für die Suche nach der ZVT Tocilizumab + GC findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche) und mit der ZVT (Tocilizumab)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RZA	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation oder Behandlung mit Tocilizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Indirekter Vergleich für Population B: Zu bewertendes Arzneimittel ZVT (Komparator für adjustierten indirekten Vergleich)
Vergleichstherapie	Placebo + GC	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der Fachinformation	A3	Geeigneter Brückenkompator für den adjustierten indirekten Vergleich
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
					Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung [7]
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	- Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^a - Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^b	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
a: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen. b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GC: Glukokortikoide; RCT: Randomized controlled trial; RZA: Riesenzellarteriitis; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist

oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO, trialsearch.who.int), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und dem CTIS (<https://trialsearch.who.int>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (clinicaldata.ema.europa.eu) und dem Arzneimittel-Informationssystem des BfArM (AMIce, portal.dimdi.de) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Im Anschluss daran wurden weitere systematische Literaturrecherchen für einen indirekten Vergleich zwischen Upadacitinib + GC und der ZVT Tocilizumab + GC über den Brückenkomparator Placebo + GC durchgeführt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß den Vorgaben der Dossievorlage zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung. Dabei werden die oben genannten Aspekte auf Studien- und Endpunktebene herangezogen.

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisstesteuerung der Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird für alle RCTs das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Liegt ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, so muss für alle Endpunkte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der betreffenden Studie vor diesem Hintergrund geprüft werden und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gegebenenfalls auf „hoch“ gesetzt werden.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Generell erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14).

Entsprechend wurden gemäß Dossievorlage für randomisierte Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegende Nutzenbewertung für Upadacitinib zur Behandlung der RZA basiert auf der Studie SELECT-GCA (M16-852).

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung; Altersgruppe 1: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Körpergröße (cm) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Gewicht (kg) (Mittelwert mit Standardabweichung)

- BMI (Mittelwert mit Standardabweichung; $< 25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ – $< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner, verschiedene)
- Ethnie (Hispanoamerikaner / Latino, Nichthispanoamerikaner / Nichtlatino)
- Geographische Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Ozeanien)
- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher, unbekannt)
- Alkoholkonsum (momentan, früher, nie, unbekannt)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Neuauftretene RZA (ja, nein)
- Krankheitsdauer seit Diagnose (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- C-reaktives Protein (CRP) zu Baseline (mg/dl) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) zu Baseline (mm/hr) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Ischämiebedingter Visusverlust (ja, nein)
- Vorgeschichte eindeutiger Symptome einer Polymyalgia rheumatica (PMR) ohne kraniale RZA-Symptome (ja, nein)
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) zu Baseline (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Short Form-36 (SF-36)
 - Physical Health Component Summary Score (PCS) zu Baseline (Mittelwert mit Standardabweichung)
 - Mental Health Component Summary Score (MCS) zu Baseline (Mittelwert mit Standardabweichung)
- EuroQol Five Dimensions-Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) zu Baseline (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Patient Global Assessment (PGA) zu Baseline (Mittelwert mit Standardabweichung)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Vorherige Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor (ja, nein)
- GC-Dosis zu Baseline (mg) (Mittelwert mit Standardabweichung; ≤ 30 mg, > 30 mg)
- Relevante Komorbiditäten (ja, nein): Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden detailliert dargestellt; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte (zu Woche 52) zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	• Betrachtung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE)
Morbidität	
Remission	• Remission – Anteil an Patienten in Remission • Anhaltende Remission – Anteil an Patienten, die eine anhaltende Remission erreichen • Komplette Remission – Anteil an Patienten in kompletter Remission • Anhaltende komplette Remission – Anteil der Patienten, die eine anhaltende komplette Remission erreichen
Rezidive	• Rezidive – Zeit bis zum ersten Rezidiv – Erfahrung mindestens eines Rezidivs (Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv) – Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf
Steroidreduktion	• Steroidreduktion – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen – Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 – Ergänzend: Kumulative Steroiddosis
Allgemeiner Gesundheitszustand	• EQ-5D VAS – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
	• FACIT-F – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline • PGA – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline • PGIC – Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“) – Ergänzende Darstellung: Anteil an Patienten mit starker Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36	• SF-36 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline
Verträglichkeit	
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE): – UE (Gesamtrate) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate) – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Gesamtrate) – UE, die zum Tod führten (Gesamtrate) – UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate) – UE von speziellem Interesse (UESI) (Gesamtrate) ○ UESI jeglichen Schweregrads ○ Schwerwiegende UESI ○ Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) – UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (gemäß Dossiervorlage): ○ UE nach SOC und PT ○ SUE nach SOC und PT ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ○ UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions-Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; MCS: Mental Health Component Summary Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred term nach MedDRA; SF-36: Short Form-36; SOC: Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Die Anzahl der Todesfälle wurde ausschließlich im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben, daher werden die Ergebnisse zur Mortalität im Zuge der Darstellung der UE berichtet.

Operationalisierung

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf den UE, die zum Tod führen. Bei Vorliegen von Todesfällen erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

Morbidität

Die RZA ist eine schwerwiegende, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Systemerkrankung, die sich durch eine Entzündung hauptsächlich der großen arteriellen Gefäße, d. h. im Bereich der Aorta und der von ihr abgehenden Arterien manifestiert [5]. Neben unspezifischen Symptomen, die auf die systemische Entzündung bei einer RZA zurückzuführen sind, gibt es RZA-spezifische Symptome, die sich je nach Ort der Entzündung in kraniale und extrakranielle Symptome einteilen lassen [4, 5, 8, 9].

Bei den kranialen Symptomen stellen akut einsetzende, anhaltende und sehr starke Kopfschmerzen eines der Hauptsymptome dar. Diese sind so schwerwiegend, dass sie durch die Einnahme von üblichen Analgetika kaum gelindert werden können [4, 5, 8]. Zudem gehen die Kopfschmerzen mit einer ausgeprägten Berührungs- und Druckempfindlichkeit der Kopfhaut einher, die sich z. B. durch Schmerzen beim Kämmen äußert [4, 5, 8]. Des Weiteren können akute Sehstörungen, wie Amaurosis fugax, Diplopie oder auch beidseitiger Visusverlust auftreten. Bei einer neu aufgetretenen RZA mit akuter Sehstörung besteht für die Patienten die Gefahr, dauerhaft zu erblinden, weshalb der akute Visusverlust ein medizinischer Notfall ist und eine der am meisten gefürchteten Komplikationen der RZA darstellt [4, 5, 8].

Die extrakraniellen Symptome der RZA resultieren aus einer Beteiligung der Aorta und der Arterien der oberen Extremitäten [8]. Dies kann z. B. zu Claudicatio der Extremitäten, zu Ruheschmerz und Parästhesien führen [4, 5, 8]. Zwischen 40 % und 60 % der RZA-Patienten zeigen zudem Symptome einer PMR, wie z. B. Morgensteifigkeit und Schmerzen im Becken- und / oder Schultergürtelbereich [4, 5, 8, 9]. Ist die Aorta durch das Vorliegen einer Aortitis direkt beteiligt, verläuft diese klinisch oft stumm, geht aber mit einem erhöhten Risiko für thorakale Aneurysmen einher. Hieraus resultiert ein erhöhtes Risiko für eine Aortendissektion, einer schwerwiegenden Komplikation der RZA, die zu einer Ruptur der Aorta führen kann [8]. Zudem können Gefäßverschlüsse mit ischämischen Komplikationen im Bereich des zentralen Nervensystems einhergehen, die in der Regel zu schwerwiegenden Folgekomplikationen, wie zum Beispiel einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke führen. Bei Patienten mit einer Beteiligung der Aorta ist die Mortalität um das bis zu Fünffache erhöht [10, 11]. Die Beteiligung der extrakraniellen Gefäße ist auch häufiger mit dem Auftreten von Rezidiven und Folgekomplikationen assoziiert.

Der Verdacht auf eine RZA stellt immer einen medizinischen Notfall dar, da sie bei unzureichender Kontrolle zu schwerwiegenden Komplikationen und langfristigen Folgeerkrankungen bzw. schweren Folgeschäden führen kann [4, 5]. In diesem Zusammenhang stellt das Erreichen einer Remission (Abwesenheit aller klinischen Anzeichen und Symptome einer aktiven RZA und die Normalisierung der BSG und des CRP; zusätzlich sollte bei Patienten mit extrakranieller Erkrankung kein Hinweis auf fortschreitende Gefäßstenosen oder -dilatation vorliegen) sowie einer anhaltenden Remission der Erkrankung gemäß den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie der DGRh das zentrale Therapieziel bei Patienten mit einer RZA dar [4, 5]. Die Definition des Endpunkts komplette Remission in der Studie SELECT-GCA entspricht der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission. Auch in der S2k-Leitlinie wird empfohlen, zur Beurteilung der Remission und zur Verlaufskontrolle sowohl die Anzeichen und Symptome einer RZA als auch die Entzündungsparameter BSG und CRP heranzuziehen. Gleichzeitig ist das Ziel, die GC-Dosis unter Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle (Abwesenheit der klinischen Beschwerden und Normalisierung der Entzündungswerte) schrittweise zu reduzieren, bis die individuell niedrigste effektive GC-Dosierung (≤ 5 mg) erreicht wird.

Bereits bei begründetem Verdacht auf eine RZA soll eine Therapie mit GC eingeleitet werden, um das entzündliche Geschehen unter Kontrolle zu bringen und einen Visusverlust oder andere irreversible Symptome zu verhindern [4, 5]. Zwar führt eine akute Therapie mit hochdosierten GC zu einer kurzfristigen Kontrolle der Krankheitsaktivität, jedoch kommt es gemäß der S2k-Leitlinie bei bis zu 70 % der Betroffenen nach einer Dosisreduktion oder Beendigung einer GC-Therapie zu Rezidiven der Erkrankung, was eine Wiederaufnahme einer GC-Therapie bzw. eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich macht und bei vielen Patienten zu einer hohen kumulativen GC-Exposition führt. Demzufolge können viele Patienten keine anhaltende Remission erreichen [12, 13]. Aus dem Grund stellt neben der Remission auch die Vermeidung von Rezidiven gemäß den Leitlinien ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der Patienten mit RZA dar [4-6]. Zu den weiteren Therapiezielen gehören gemäß den Leitlinien auch die Prävention akuter ischämischer Komplikationen und Langzeitschäden durch die Erkrankung [5, 8]. Weiteres Ziel ist die Reduktion möglicherweise tödlicher Komplikationen, wie z. B. eine Aortenruptur [5]

Zudem entwickeln, als Konsequenz der oft mehrjährigen und wiederholt hoch dosierten Gabe von GC, bis zu 86 % aller Patienten mit einer RZA innerhalb von 10 Jahren GC-assoziierte Komplikationen bzw. schwerwiegende Folgeerkrankungen oder Nebenwirkungen. Gleichermaßen besteht therapiebedingt ein hohes Risiko für die Aggravierung bereits bestehender Komorbiditäten, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen [5]. Eine längere Gesamtzeit der Einnahme einer GC-Dosis oberhalb der Cushing-Schwelle kann nachweislich zu Steroid-typischen Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen führen, die zum Teil irreversibel sind. Daher zählen die Leitlinien die langfristige Reduktion der GC und der Toxizität der GC-Behandlung zu den Therapiezielen der RZA [5]. Im Laufe der Behandlung wird dementsprechend angestrebt, die GC auf eine möglichst niedrige Dosierung mit niedrigerem Komplikationsrisiko zu reduzieren [5]. Nach Erreichen einer Remission soll die

GC-Dosis bei einer Monotherapie schrittweise reduziert werden. Das Ziel ist dabei, die niedrigste effektive GC-Dosierung von ≤ 5 mg zu erreichen, einschließlich eines vollständigen GC-Taperings, wenn die Remission ein Jahr andauert [5].

Die Lebensqualität sowie der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten werden durch die Angst vor Visusverlust und anderen schwerwiegenden Komplikationen, wie Aortendissektion, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Ereignisse sowie vor Nebenwirkungen der GC-Therapie bestimmt, weshalb die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten als Therapieziel genannt wird. Dazu kommen Belastungen durch Kopf- und muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschwäche und Fatigue. Viele Patienten fühlen sich aufgrund der Erkrankung deutlich in ihrem alltäglichen Leben deutlich eingeschränkt [5, 14].

Zur Bewertung der Morbidität werden im vorliegenden Dossier Endpunkte zur Remission, zu Rezidiven, zur Steroidreduktion sowie zum allgemeinen Gesundheitszustand dargestellt. Da die verschiedenen Messinstrumente für die Erhebung der Remission teilweise identisch sind, werden diese Endpunkte in einem gemeinsamen Abschnitt beschrieben. Auch die Beschreibung der ähnlich operationalisierten Endpunkte zur Erhebung der Rezidive erfolgt zusammenfassend in einem Abschnitt. Die Endpunkte werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

Remission

Eine Remission ist mit einem vollständigen Rückgang der Symptome der RZA verbunden. Unter der bisherigen Behandlung der RZA kommt es bei Ausschleichen der GC-Monotherapie jedoch bei etwa 70 % der Patienten zu Rezidiven. Dies macht die Wiederaufnahme einer GC-Therapie bzw. eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich und führt langfristig zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und Folgekomplikationen [10, 15-22]. Es können viele Patienten keine anhaltende Remission erreichen [13]. Daher stellen das Erreichen einer Remission, die auch anhaltend ist, das zentrale Therapieziel in der Behandlung der RZA gemäß Leitlinien dar [4], und eine Verbesserung in diesen Endpunkt ist als patientenrelevanter Nutzen zu werten.

Die in der Studie SELECT-GCA gewählten Definitionen, die im vorliegenden Dossier herangezogen werden, basieren auf den in der EULAR-Leitlinie genannten Kriterien [4].

Operationalisierung

In der Studie SELECT GCA waren für die Remission mehrere Auswertungen a priori geplant.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Endpunkte zur Remission dargestellt:

- **Remission:** Die Remission ist definiert als die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA bei gleichzeitiger Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes. Das komplette GC-Tapering sollte laut Studienprotokoll im Studienarm Upadacitinib + GC nach 26 Wochen und im Studienarm Placebo + GC nach 52 Wochen erfolgt sein. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten in Remission zu Woche 52 dargestellt.

- **Anhaltende Remission:** Die anhaltende Remission ist definiert als die Aufrechterhaltung der Remission von Woche 12 bis Woche 52 bei gleichzeitiger Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten, die eine anhaltende Remission zu Woche 52 erreichen, dargestellt.
- **Komplette Remission:** Die komplette Remission ist definiert als die Erfüllung aller im Folgenden genannten Kriterien:
 - Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA
 - Normalisierung der BSG (Absenkung auf < 30 mm/h; bei Werten ≥ 30 mm/h, für die die RZA nicht ursächlich ist, kann diese Bedingung als erfüllt gelten)
 - Normalisierung des CRP (Absenkung auf < 1 mg/dl)
 - Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten in kompletter Remission zu Woche 52 dargestellt.

- **Anhaltende komplette Remission:** Die anhaltende komplette Remission ist definiert als die Erfüllung aller Kriterien der kompletten Remission von Woche 12 bis Woche 52. Im Vergleich zur kompletten Remission sind bei der anhaltenden kompletten Remission in Bezug auf die Normalisierung des CRP zusätzliche Kriterien zu berücksichtigen, (z. B. die Absenkung des CRP auf < 1 mg/dl ohne Erhöhung auf ≥ 1 mg/dl [zu zwei konsekutiven Visiten]). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten, die eine anhaltende komplette Remission zu Woche 52 erreichen, dargestellt.

Ergänzend werden deskriptive Auswertungen der folgenden Einzelkomponenten jeweils für alle Endpunkte zur Remission dargestellt:

- Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA
- Normalisierung der BSG (Absenkung auf < 30 mm/h; bei Werten ≥ 30 mm/h, für die die RZA nicht ursächlich ist, kann diese Bedingung als erfüllt gelten)
- Normalisierung des CRP (Absenkung auf < 1 mg/dl ohne Erhöhung auf ≥ 1 mg/dl [zu zwei konsekutiven Visiten])
- Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes

Für Endpunkte im Zusammenhang mit der Remission gilt, dass Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutraf, als nicht therapietreu im Sinne des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes betrachtet wurden:

- Vom Prüfarzt initiierte Escape-Therapie für RZA
- Erhalt von mehr als 100 mg zusätzlichen systemischen GC (Prednison-Äquivalentdosis) für die Indikation RZA, die als Begleitmedikation verabreicht wurden (ohne dass dies als Escape-Therapie identifiziert wurde)

Patientenrelevanz/Validität

Das Erreichen einer Remission sowie einer anhaltenden Remission stellen gemäß der EULAR und der S2k-Leitlinie zentrale Therapieziele in der Behandlung der RZA dar. Die Patientenrelevanz der Remission innerhalb der Indikation der RZA wurde im Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für Upadacitinib zur Behandlung der RZA (Beratungsanforderung 2024-B-141) vom G-BA bestätigt [2].

Die in der Studie SELECT-GCA gewählten Definitionen für die oben genannten Endpunkte, die im vorliegenden Dossier herangezogen werden, basieren auf den, in der EULAR-Leitlinie genannten Kriterien [4]. Das Erreichen der Remission ist direkt patientenrelevant, da sie eine Abwesenheit der Symptome und Anzeichen der RZA und die Einhaltung des im Protokoll definierten GC-Tapering-Regimes umfasst. Die für den Patienten spürbaren Symptome und Anzeichen, die typischerweise im Zusammenhang mit der RZA auftreten, sind: Fieber, Symptome einer PMR (Morgensteifheit und / oder Schmerzen im Schulter- und / oder Beckengürtel), lokalisierte Kopfschmerzen, Druckempfindlichkeit der Schläfenarterie oder der Kopfhaut, visuelle Anzeichen oder Symptome, wie akuter oder subakuter Sehverlust aufgrund einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION), vorübergehendes verschwommenes Sehen (im Allgemeinen monokular oder betrifft mindestens ein Auge, kann jedoch beide Augen betreffen), Kiefer- oder Mundschmerzen, neu auftretende oder sich verschlimmernde Claudicatio der Extremitäten oder andere Merkmale, die durch den Prüfarzt als Zeichen eines RZA- oder PMR-Rezidivs bewertet werden. Die patientenberichteten Symptomatiken der RZA sind wichtige und zentrale Komponenten bei der Erfassung der Krankheitsaktivität und sind direkt patientenrelevant.

Ebenso ist die anhaltende Remission als patientenrelevant anzusehen, da diese die Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen verhindert. Gleichzeitig erfüllt die Remissionsdauer von 40 Wochen (Woche 12 – Woche 52) das Kriterium der mindestens sechs Monate anhaltenden Remission, das in der EULAR-Leitlinie genannt wird. Die anhaltende Remission beinhaltet ebenfalls die Einhaltung des im Studienprotokoll definierten GC-Tapering-Regimes sowie die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA. Damit greift die Definition der anhaltenden Remission in der Studie SELECT-GCA die Definition der EULAR auf. Da die Patientenrelevanz der anhaltenden Remission durch die Betrachtung der Anzeichen und Symptome der RZA gegeben ist, kann die Operationalisierung als valide angesehen werden.

Zudem ist die komplette Remission als patientenrelevant anzusehen. Neben der Symptomfreiheit kommt, in Bezug auf das zentrale Therapieziel der Remission und die Prognose der Erkrankung, der Erhöhung von Entzündungsmarkern, insbesondere der BSG und dem CRP, eine besondere Bedeutung zu. Gemäß der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission sind neben der Symptomfreiheit auch die serologischen Entzündungsparameter fester Bestandteil

der Messung der Krankheitsaktivität [4]. Auch in der S2k-Leitlinie wird empfohlen zur Beurteilung der Remission und auch zur Verlaufskontrolle sowohl die Anzeichen und Symptome einer RZA als auch die Entzündungsparameter heranzuziehen. Die Remission wird definiert als die Abwesenheit aller klinischen Anzeichen und Symptome aktiver Großgefäß-vaskulitiden [RZA, Takayasu Arteritis (TAK)] und Normalisierung der BSG und des CRP; zusätzlich soll bei Patienten mit extrakranieller Erkrankung kein Hinweis auf fortschreitende Gefäßstenosen oder -dilatation vorliegen [5]. Die Definition des Endpunkts komplette Remission in der Studie SELECT-GCA entspricht der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission. Neben aufwendigeren Bildgebungsverfahren sind die Entzündungsmarker die einzige Möglichkeit für eine objektive Überwachung des Krankheitsverlaufs [5, 16]. Zudem kann die RZA zu einer Vielzahl von Folgekomplikationen führen, die von der Schwere und der Progression der Erkrankung abhängen. Bei der RZA ist die Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöht. Patienten mit aortalen Manifestationen haben ein höheres Risiko einer Dilatation der Aorta und eine gesteigerte beziehungsweise erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität. Die Verlaufsbeobachtung beinhaltet zumindest eine klinische Beurteilung und die Messung von Entzündungsparametern, um das Mortalitätsrisiko zu senken [5]. Daher sind die Entzündungsparameter für die Erhebung der Remission primär relevant. Die komplette Remission bezieht die Betrachtung der BSG und des CRP in Zusammenhang mit einem Rückgang der Anzeichen und Symptome der RZA mit ein und ist als patientenrelevant zu betrachten.

Ebenso stellt die Aufrechterhaltung der kompletten Remission ein wichtiges Therapieziel dar, da eine dauerhafte Rückbildung der Symptome in Verbindung mit einer dauerhaften Normalisierung der Entzündungsparameter das Auftreten von Rezidiven und die Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen verhindern kann. Die Operationalisierung der anhaltenden kompletten Remission entspricht nahezu exakt der Definition für die andauernde Remission aus der EULAR-Leitlinie [4] und kann dementsprechend als valide angesehen werden. Zusammengefasst ist die anhaltende komplette Remission als patientenrelevant und valide zu betrachten.

Der Reduktion der GC nach Erreichen der Krankheitskontrolle kommt aufgrund der möglichen Nebenwirkungen, die mit einer dauerhaften GC-Gabe assoziiert sind, eine wichtige Bedeutung zu. Dementsprechend empfehlen die deutsche S2k-Leitlinie und die EULAR nach Erreichen der Remission die GC-Dosis unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos schrittweise auszuschleichen [4, 5]. Der Einsatz von GC-einsparenden Therapien wie Upadacitinib kann die Zeit bis zum kompletten Ausschleichen verkürzen. Um die Wirksamkeit von Upadacitinib als GC-einsparende Therapie zu belegen, wurde die Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes in die Operationalisierung der Remission aufgenommen. In den Empfehlungen der EULAR wird das 26-wöchige GC-Tapering-Regime, das in der Zulassungsstudie für Tocilizumab eingesetzt wurde, als Beispiel für ein mögliches Vorgehen zum schnelleren GC-Tapering angeführt [4, 12]. Die Operationalisierung des GC-Tapering-Regimes in der Studie SELECT-GCA entspricht daher den aktuellen Leitlinienempfehlungen und wurde dementsprechend im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-141) vom

G-BA als akzeptable Annäherung an die Leitlinienempfehlungen bestätigt [2]. Das im Studienprotokoll festgelegte Schema für das GC-Tapering findet sich in Anhang 4-E.

Rezidive

Operationalisierung

In der Studie SELECT-GCA war ein Rezidiv definiert als

- ein Vorkommnis, das aus Sicht des Prüfarztes das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der RZA ODER die Erhöhung der BSG auf > 30 mm/h aufgrund der RZA darstellt
- UND mit einer Erhöhung der GC-Dosis verbunden ist.

Ein Rezidiv wurde nur in Betracht gezogen, wenn ein Patient in einer der vorausgehenden Untersuchungen kein Wiederauftreten von Symptomen und Anzeichen der RZA sowie eine Normalisierung der BSG, ohne Erhöhung der GC-Dosis, erreicht hatte. Eine Erhöhung der GC-Dosis wurde im zeitlichen Zusammenhang mit dem Wiederauftreten der RZA-Anzeichen und -Symptome identifiziert und war definiert als einer der folgenden Punkte:

- Vom Prüfarzt initiierte Escape-Therapie für RZA
- Erhalt von zusätzlichen systemischen GC (Prednison-Äquivalentdosis) für die Indikation RZA, die als Begleitmedikation verabreicht wurden (ohne dass dies als Escape-Therapie identifiziert wurde)

Damit ist diese Definition umfassender als die der EULAR-Leitlinie, da sie auch bei einer Erhöhung der BSG erfüllt ist. Die Definition der EULAR-Leitlinie beinhaltet das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der RZA, die mit oder ohne Erhöhung der BSG und / oder des CRP einhergehen kann. Eine Erhöhung der BSG ist ein wichtiger prädiktiver Parameter, da 80 % der Patienten nach Erhöhung der BSG ein symptomatisches Rezidiv erleiden [23]. Die Notwendigkeit einer Erhöhung der GC-Dosis als Teil der Rezidiv-Definition bildet die Empfehlung der EULAR-Leitlinie ab, bei einem Rezidiv eine Erhöhung der GC-Dosis vorzunehmen.

Zur Beurteilung der Rezidive wurden die folgenden Operationalisierungen betrachtet:

- Zeit bis zum ersten Rezidiv
 - Zeit bis zum ersten Rezidiv zu Woche 52
- Erfahrung mindestens eines Rezidivs (Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv)
 - Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv zu Woche 52
- Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf
 - Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf zu Woche 52

Ergänzend werden deskriptive Auswertungen der folgenden Einzelkomponenten für die Rezidive dargestellt:

- Wiederauftreten von Anzeichen oder Symptomen der RZA
- Erhöhung der BSG auf > 30 mm/h aufgrund der RZA
- Erhöhung der GC-Dosis

Patientenrelevanz / Validität

Die Vermeidung von Rezidiven ist ein weiteres wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von RZA-Patienten [4-6]. Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs im vorliegenden Anwendungsgebiet das Auftreten von Rezidiven als patientenrelevant eingestuft [7]. Das Wiederauftreten der Krankheitssymptome stellt bei RZA-Patienten ein großes Problem dar. Trotz initial guten Ansprechens auf eine GC-Monotherapie, entwickeln bis zu 70 % der Betroffenen einen rezidivierenden Verlauf der Erkrankung, die eine Wiederaufnahme der Therapie bzw. eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich machen, was eine hohe kumulative GC-Exposition zur Folge hat und das Risiko für GC-assoziierte Erkrankungen für Patienten deutlich erhöht [10]. Zudem besteht beim Auftreten eines Rezidivs das Risiko erneuter vaskulärer Komplikationen [5].

Gemäß der S2k-Leitlinie können Hinweise auf eine zunehmende Aktivität der Erkrankung der asymptomatische Anstieg der Entzündungsparameter (ohne andere Erklärung), das (Wieder-) Auftreten krankheitsspezifischer Symptome (bis hin zum akuten Auftreten ischämischer Komplikationen) mit oder ohne gleichzeitigen Anstieg der Entzündungsparameter, aber auch eine progrediente, auf eine fortbestehend aktive Entzündung hindeutende Bildgebung sein [5]. Das Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die nach Ansicht des Prüfarztes für ein Rezidiv der RZA sprechen, ist – der Einstufung des G-BA entsprechend – als patientenrelevant zu betrachten, da es wesentliche symptomatische Komponenten der Erkrankung erfasst, wie zum Beispiel: Fieber, Symptome einer PMR (Morgensteifheit und / oder Schmerzen im Schulter- und / oder Beckengürtel), lokalisierte Kopfschmerzen, Druckempfindlichkeit der Schläfenarterie oder der Kopfhaut, visuelle Anzeichen oder Symptome, wie akuter oder subakuter Sehverlust aufgrund einer AION, vorübergehendes verschwommenes Sehen (im Allgemeinen monokular oder betrifft mindestens ein Auge, kann jedoch beide Augen betreffen), Kiefer- oder Mundschmerzen, neu auftretende oder sich verschlimmernde Claudicatio der Extremitäten oder andere Merkmale, die durch den Prüfarzt als Zeichen eines RZA- oder PMR-Rezidivs bewertet werden.

In der für diese Nutzenbewertung herangezogenen Definition des Rezidivs kann zudem der RZA-bedingte Anstieg der BSG auf > 30 mm/h als Anzeichen für ein Rezidiv gewertet werden. Die Erhebung der Entzündungsparameter BSG und CRP stellt einen wichtigen Bestandteil der Überwachung der RZA-Krankheitsaktivität dar. Dementsprechend müssen diese auch bei der Feststellung von Rezidiven berücksichtigt werden. In einer Studie wurde ein asymptomatischer Anstieg der Entzündungsparameter in ca. 30 % der Rezidive berichtet [24]. Dieser zunächst asymptomatische Anstieg kann als ein Frühwarnzeichen für das Auftreten eines Rezidivs

gesehen werden. In einer weiteren Studie zur Untersuchung der Behandlung der RZA folgte auf einen asymptomatischen Anstieg der BSG in 80 % der Fälle ein klinisches Rezidiv [23]. Zudem hatten Patienten mit einem isolierten Anstieg der BSG, verglichen mit Patienten ohne einen Anstieg der BSG, ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu erfahren [23, 25], weshalb die Entzündungsparameter neben der Verlaufsbeobachtung auch zur Erkennung von Rezidiven relevant sind. In Anbetracht der hohen Rezidivrate und der möglichen Folgen von rezidivbedingten Gefäß- und Organschäden sind engmaschige Kontrollen, insbesondere zu Erkrankungsbeginn üblich [5]. Insbesondere bei Patienten mit Risiken für Folgekomplikationen und / oder erhöhtem Mortalitätsrisiko aufgrund von Aortenaneurysmen ist die Erfassung der Entzündungsparameter von besonderer Relevanz. Da eine direkte Beteiligung der Aorta durch das Vorliegen einer Aortitis klinisch oft stumm verläuft und somit bei einem Rezidiv möglicherweise auch keine weiteren Anzeichen oder Symptome einer wiederaufgetretenen RZA vorliegen, können die BSG und das CRP in diesen Fällen den entscheidenden Hinweis auf ein Rezidiv liefern [4, 8]. Aufgrund der hohen Relevanz, die der BSG bei der Überwachung des Behandlungsverlaufs und als frühes Anzeichen eines drohenden Rezidivs zukommt, ist sie als patientenrelevant anzusehen.

Des Weiteren soll bei einem Rezidiv eine GC-Therapie begonnen bzw. eine bestehende GC-Therapie intensiviert werden. Dementsprechend wird ein Rezidiv primär auf Basis der Erhöhung der GC-Dosis bestimmt. Ob in Zusammenhang mit der Erhöhung der GC-Dosis das Wiederauftreten von Anzeichen oder Symptomen der RZA oder eine BSG-Messung > 30 mm/h (zurückzuführen auf RZA) auftritt, ist nicht von übergeordneter Relevanz für die Bestimmung eines Rezidivs. Daher wird die Erhöhung der GC-Dosis im Rahmen der Operationalisierungen als patientenrelevant eingestuft. Der G-BA hat ebenfalls die Patientenrelevanz der Erhöhung der GC-Dosis in anderen Verfahren, wie z. B. Asthma bronchiale bestätigt [26, 27].

Zusammengefasst sind die Operationalisierungen „Zeit bis zum ersten Rezidiv“, „Erfahrung mindestens eines Rezidivs“ und „Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf“ für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide einzustufen.

Steroidreduktion

Die Reduktion der GC-Dosis ist ebenfalls ein wichtiges Therapieziel für die Behandlung der RZA. Die RZA wird als akuter Notfall in einer hohen Initialdosierung behandelt. Im Anschluss nach Abklingen der akuten Symptome wird die GC-Therapie schrittweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie reduziert. Jedoch ist der langfristige Einsatz von hochdosierten GC, aber auch die Wiederaufnahme der Therapie oder eine Dosiserhöhung aufgrund von Rezidiven beziehungsweise Auftreten der Symptome oder Anzeichen einer RZA teilweise mit schweren und irreversiblen Nebenwirkungen und Langzeitfolgekomplikationen verbunden. Das Auftreten und der Schweregrad zahlreicher Nebenwirkungen stehen dabei im Zusammenhang mit der Dosis und der Dauer der Anwendung von GC [10]. Die Leitlinien empfehlen nach Erreichen der Remission die GC auf die individuell niedrigste effektive Dosis zu reduzieren oder wenn möglich komplett auszuschleichen, um das Risiko von GC-assoziierten Folgeschäden zu vermeiden [4, 5].

Operationalisierung

Zu Beurteilung der Steroidreduktion wurden die folgenden Operationalisierungen betrachtet:

Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen

In der Studie SELECT-GCA konnten Patienten, die eine Verschlechterung der Symptome einer RZA aufwiesen, der Einschätzung des Prüfarztes entsprechend mit einer Escape-Therapie mit Prednison / Prednisolon beginnen. Trat die Notwendigkeit für die Escape-Therapie in der offenen GC-Tapering-Phase auf, lag die eingesetzte GC-Dosis im Ermessen des Prüfarztes. Befand sich der Patient in der verblindeten GC-Tapering-Phase, sollte die GC-Dosis mindestens 20 mg / Tag betragen. Die Patienten verblieben während der Escape-Therapie in der Studie und erhielten weiterhin verblindete Studienmedikation (Upadacitinib oder Placebo). Die Escape-Therapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung im Zusammenhang mit dem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen der RZA dargestellt. Hiervon abzugrenzen sind Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben (Anzeichen oder Symptome einer RZA ODER ein auf die RZA zurückzuführender Anstieg der BSG > 30 mm/h UND die Notwendigkeit die GC-Dosis zu erhöhen). In diesem Dossier wird der Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Escape-Therapie mit GC beginnen dargestellt.

Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52

Zur Ermittlung der Zeit unterhalb der Cushing-Schwelle wurde die durchschnittliche wöchentliche GC-Dosis betrachtet. Aufgrund der Art der Datenerhebung in der Studie SELECT-GCA war eine Betrachtung der täglichen GC-Dosis nicht möglich. Lag die durchschnittliche wöchentliche GC-Dosis unterhalb von 35 mg ($\triangleq \leq 5$ mg/Tag $\times 7$ Tage), wurde die entsprechende Woche als Zeit unterhalb der Cushing-Schwelle gewertet. In diesem Dossier wird die Dauer dargestellt, in der die GC-Dosis unterhalb von ≤ 5 mg / Tag und damit unterhalb der Cushing-Schwelle lag.

Kumulative Steroiddosis

In diesem Dossier wird die kumulative Steroiddosis bis Woche 52 ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz / Validität

Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape Therapie beginnen

Die schrittweise Reduktion der GC stellt ein wichtiges Ziel in der Therapie der RZA dar [4, 5]. In der Studie SELECT-GCA konnten Patienten, die während des GC-Taperings Anzeichen oder Symptome einer RZA aufwiesen, das im Protokoll festgelegte Tapering-Regime abbrechen und die GC-Dosis im Rahmen einer Escape-Therapie erhöhen. Der Beginn einer Escape-Therapie erfolgte aufgrund einer Symptomatik, die im direkten Zusammenhang mit der RZA stand. Diese Escape-Therapie ermöglicht es, die Kontrolle über die Krankheitsaktivität wiederzuerlangen, geht jedoch gleichzeitig langfristig mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten oder die Verschlechterung von GC-assoziierten Komorbiditäten einher. Daher ist der Beginn einer Escape-Therapie als patientenrelevant anzusehen. Der G-BA hat den Endpunkt „Erhöhung der Steroiddosis“ in anderen Verfahren, wie z. B. zu Asthma bronchiale als patientenrelevant anerkannt, da die Vermeidung von GC ein relevantes Therapieziel ist [26, 27].

Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ($\leq 5\text{mg}$) bis Woche 52

Im Zusammenhang mit der Dosis und der Dauer der Anwendung der GC-Therapie stehen das Auftreten und der Schweregrad zahlreicher Nebenwirkungen und Folgekomplikationen. Hierzu gehören unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen [4, 5]. Im Zusammenhang mit einer lang andauernden hochdosierten GC-Therapie kommt auch der sogenannten Cushing-Schwelle eine wichtige Bedeutung zu. Die Cushing-Schwelle bezeichnet jene GC-Dosis bei deren langfristige Überschreitung sich ein iatrogenes Cushing-Syndrom entwickeln kann. Bei einem Cushing-Syndrom treten Symptome wie Stammfettsucht, Stiernacken, ein rundes Gesicht („Vollmondgesicht“), Striae rubrae (Dehnungsstreifen), Virilisierung sowie Osteoporose, Amenorrhoe, Fatigue, Pergamenthaut und Diabetes mellitus auf. Da einige dieser Symptome, wie eine Osteoporose oder ein Diabetes mellitus, irreversibel sind, ist die Entwicklung eines Cushing-Syndroms eine gefürchtete Folge der Langzeittherapie mit GC. Die langfristige Einnahme von GC-Dosen oberhalb der Cushing-Schwelle (5 – 7,5 mg Prednison pro Tag) ist mit einer hohen kumulativen GC-Exposition und hierdurch mit dem Risiko für die Entwicklung eines iatrogenen Cushing-Syndroms sowie anderen GC-assoziierten Langzeitkomplikationen und Komorbiditäten verbunden. Die Reduktion der GC-Dosis unter die Cushing-Schwelle wird vom G-BA als relevantes Surrogat für die Vermeidung GC-assoziiierter Komplikationen und Komorbiditäten betrachtet [2].

Die EULAR betont, dass eine Schwellendosis der GC von unter 5 mg vertretbar und effektiv ist [28]. Die minimal effektive Schwellendosis von $\leq 5\text{ mg}$ Prednisolonäquivalent, die dauerhaft als verträglich und noch wirksam eingestuft wird, wird auch in zahlreichen Studien bestätigt [4, 28-30]. Zudem wird in der S2k-Leitlinie für die RZA empfohlen, nach wiedererlangter Krankheitskontrolle die GC auf die individuell niedrigste effektive GC-Dosis von $\leq 5\text{ mg}$ Prednisolonäquivalent täglich nach einem Jahr zu reduzieren [5]. Daher wird eine Schwellendosis der GC von $\leq 5\text{ mg}$ in der Indikation RZA als adäquat erachtet und wird herangezogen.

Die „Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unter der Cushing-Schwelle ($\leq 5\text{ mg}$) bis Woche 52“ ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Kumulative Steroiddosis

Eine Therapie mit GC leitet bei RZA-Patienten kurzfristig und effektiv eine Remission der Symptome ein, jedoch stellen die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Gabe stehen, für die Patienten ein Risiko dar [10]. Je höher die kumulative Steroiddosis ist, desto höher ist auch das Risiko für das Auftreten von GC-induzierten und GC-aggravierten Nebenwirkungen und Folgekomplikationen, wie beispielsweise ein iatrogenes Cushing-Syndrom [10]. Insbesondere bei Vorliegen einer rezidivierend verlaufenden RZA kommt es zu einem hohen GC-Bedarf, da die GC-Dosis bei jedem Rezidiv (wieder) erhöht werden muss [4, 5, 10]. Dies resultiert wiederum in einer hohen kumulativen Steroiddosis. Eine niedrigere kumulative Steroiddosis steht daher für eine bessere Krankheitskontrolle und ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Zusammengefasst sind der Endpunkt „Steroidreduktion“ sowie die Operationalisierungen „Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape Therapie beginnen“, „Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52“ und „kumulative Steroiddosis“ für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide einzustufen.

Allgemeiner Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument, das von der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Erfassung des Gesundheitsstatus entwickelt wurde [31, 32]. Er kann bei einer Vielzahl an Indikationen im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen eingesetzt werden und hat sich weltweit als Instrument für die klinische Forschung etabliert [33]. Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven Teil in Form eines Fragebogens und einer visuellen Analogskala (VAS). Der Fragebogen dient der Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitsstatus durch den Patienten in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen / Unbehagen und Ängste / Depressionen. Die VAS kann als quantitatives Maß für den Gesundheitszustand verwendet werden, das die Selbsteinschätzung des Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung

Bei der EQ-5D VAS schätzen die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer in der Regel 20 cm langen Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) ein. Höhere Werte entsprechen hier einem besseren Gesundheitszustand [31, 33].

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf der EQ-5D VAS um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline dargestellt.

Patientenrelevanz / Validität

Der EQ-5D wird indikationsunabhängig eingesetzt und die VAS gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung und insbesondere für die Veränderung des Gesundheitszustands. So gilt die Validität des EQ-5D und der EQ-5D VAS gemeinhin als anerkannt. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustands durch die EQ-5D VAS ist adäquat, da der Patient hierbei direkt selbst über diesen Auskunft erteilt. Entsprechend ist die EQ-5D VAS als patientenrelevant anzusehen. Dies wird durch die regelhafte Anerkennung der EQ-5D VAS durch den G-BA bestätigt [34-36].

Zusammengefasst ist der Endpunkt „EQ-5D VAS“ für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide einzustufen.

FACIT-F

Fatigue ist ein subjektiver Zustand überwältigender, anhaltender Erschöpfung und verminderter Fähigkeit zu körperlicher und geistiger Arbeit, der durch Ruhe nicht gelindert wird. Der FACIT-F ist ein Fragebogen, der mithilfe von 13 Fragen das Ausmaß der Fatigue und ihre

Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten und Funktionen ermittelt. Er wurde ursprünglich 1997 entwickelt, um eine präzisere Bewertung der Fatigue im Zusammenhang mit Anämie bei Krebspatienten zu erhalten [37].

Operationalisierung

Die 13 Items des FACIT-F-Fragebogens werden mittels einer fünfstufigen Likert-Skala erfasst. Bewertet werden die Fragen mit einer Punkteskala von 4 („gar nicht“) bis 0 („sehr“). Der Gesamtscore des FACIT-F ergibt sich aus der Summe aller Items, welche mit 13 multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt wird. Es müssen mindestens sieben der 13 Items beantwortet sein. Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0 bis 52, wobei ein höherer Wert eine geringere Fatigue bedeutet [37, 38]. Im vorliegenden Dossier werden für den FACIT-F Analysen zu den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ($\cong 8$ Punkten) im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Diese Operationalisierung entspricht den Anforderungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an Responderanalysen [39].

Patientenrelevanz / Validität

Fatigue ist eine direkt vom Patienten spürbare Auswirkung der RZA („B-Symptomatik“), die das alltägliche Leben und die Lebensqualität beeinträchtigen [14]. Damit ist die Fatigue direkt als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Der FACIT-F ist ein zuverlässiges, valides Messinstrument zur Bewertung der Fatigue, das in diversen Indikationen eingesetzt und regelhaft vom G-BA als patientenrelevant und valide anerkannt wird [34, 35, 40].

Zusammengefasst ist der Endpunkt „FACIT-F“ für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide einzustufen.

PGA

Die RZA ist eine schwerwiegende, chronische Erkrankung, die einen großen Einfluss auf das Leben der Betroffenen hat. Das PGA ist ein Messinstrument mit einem Item, das die Patienten nach dem Gesamteinfluss der RZA auf sich und ihr Leben zum Zeitpunkt der Erhebung befragt.

Operationalisierung

Es handelt sich bei dem PGA um eine VAS mit einer Skala von 0 (überhaupt kein Einfluss) bis 100 (schlimmster möglicher Einfluss), wobei höhere Werte auf eine höhere Krankheitsaktivität hinweisen. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGA um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline vorgelegt.

Patientenrelevanz / Validität

Der Gesamteinfluss der RZA auf die Patienten ist für diese direkt spürbar und kann mit dem PGA direkt erhoben werden. Dementsprechend wurde das PGA bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt [35, 41, 42].

Zusammengefasst ist der Endpunkt „PGA“ für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide einzustufen.

PGIC

Der PGIC wird eingesetzt, um die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn von den Patienten bewerten zu lassen. In der Studie SELECT-GCA wurde mittels des PGIC die Veränderung des Symptoms „Schmerz im Zusammenhang mit der RZA“ im Vergleich zum Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation abgefragt. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-stufigen Skala: „sehr starke Verbesserung“, „starke Verbesserung“, „leichte Verbesserung“, „keine Änderung“, „leichte Verschlechterung“, „starke Verschlechterung“, „sehr starke Verschlechterung“.

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier werden Analysen zu den Anteilen an Patienten mit einer Verbesserung des PGIC zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Es werden die folgenden Operationalisierungen betrachtet:

- Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“) zu Woche 52
- Ergänzende Darstellung: Anteil an Patienten mit einer starken Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“) zu Woche 52

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Auswertung der Patienten mit jeglicher Verbesserung dargestellt und als primäre Analyse für den PGIC herangezogen. Ergänzend wird zudem die Auswertung der Patienten mit einer starken Verbesserung dargestellt.

Patientenrelevanz / Validität

Der PGIC ist ein häufig eingesetztes valides Messinstrument, mit dem die Veränderung des klinischen Gesundheitszustands erhoben werden kann. Das in der Studie SELECT-GCA mit dem PGIC abgefragte Symptom „Schmerz im Zusammenhang mit RZA“ hat eine wichtige Bedeutung für die Beurteilung des Therapieansprechens, da Schmerzen, wie z. B. starke Kopfschmerzen oder auch muskuloskelettale Schmerzen Hauptsymptome der RZA darstellen. Die Verringerung des Schmerzes steht für eine geringere Krankheitsaktivität und somit für ein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA, zu denen auch die Kopfschmerzen, Kiefer- und Kauschmerzen sowie muskuloskelettalen Schmerzen, die mit der chronisch entzündlichen Erkrankung einhergehen, gezählt werden, sind ein Kriterium für die Feststellung einer Remission. Die Verringerung der Krankheitsaktivität, senkt das Risiko für die Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen. Die Erhebung des klinischen Gesundheitszustands mit dem PGIC anhand des Symptoms „Schmerz in Zusammenhang mit RZA“ ist daher im Anwendungsgebiet RZA als besonders relevant zu betrachten. Aufgrund der schwerwiegenden Symptome der RZA und der möglichen Folgekomplikationen stellt schon eine leichte Verbesserung der Krankheitsaktivität bzw. der Schmerzen im Zusammenhang mit der RZA für die Patienten eine direkt spürbare und relevante Veränderung dar [43]. Da die Patienten ihren Gesundheitszustand selbst bewerten und das Empfinden der Verbesserung der eigenen Symptomatik als patientenrelevant einzustufen ist, wird auch der Endpunkt PGIC als patientenrelevant betrachtet. Die

Patientenrelevanz des PGIC für die Indikation RZA wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2017-B-169) dementsprechend bestätigt [7]. Dies gilt ebenfalls für die hier gewählten Operationalisierungen und beide wurden bereits vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [44-51].

Zusammengefasst sind der Endpunkt „PGIC“ sowie die gewählten Operationalisierungen für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der oft schwerwiegenden Symptome und Folgekomplikationen, mit denen die RZA einhergeht, ist die Krankheitslast für betroffene Patienten sehr hoch. Sie leiden nicht nur unter den körperlichen Symptomen der Erkrankung, sondern auch unter einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens. Hierbei spielen die Angst der Patienten vor schwerwiegenden Komplikationen, wie Visusverlust oder Aorten-dissektion sowie Belastungen durch Schmerzen und Fatigue eine wichtige Rolle [5, 14].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ [39]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein breites Konzept dar, welches verschiedene Gesundheitsaspekte wie beispielsweise Fatigue, körperliche Funktionalität und Emotionalität umfasst. Diese können mithilfe von generischen oder krankheitsspezifischen Messinstrumenten gemessen werden. Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren bislang keine krankheitsspezifischen Messinstrumente, so dass generische Fragebögen wie beispielsweise der Short Form-36 (SF-36) eingesetzt werden.

SF-36

Der SF-36 ist ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten und kommt in klinischen sowie in Interventions- und Bevölkerungsstudien zum Einsatz [52]. Er wurde erstmals 1989 vorgestellt und umfasst zwei Komponenten zur physischen und mentalen Gesundheit der Patienten [53]. Der SF-36 ist weltweit das am häufigsten eingesetzte, patientenbeurteilte Instrument und wurde auch bereits in Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei RZA-Patienten herangezogen [54, 55].

Operationalisierung

Im SF-36 Version 2 werden mittels 36 Fragen acht Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) auf einer Skala von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Aus diesen Dimensionen können zwei Summen-Scores berechnet werden: der PCS und der MCS. Die Berechnung des PCS und des MCS erfolgt über ein Norm-Based-Scoring auf

einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10, ein definiertes Minimum und Maximum haben die Summen-Scores daher nicht [52].

Tabelle 4-5: Domänen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens

Domäne	Summenskala
Körperliche Funktionsfähigkeit Körperliche Rollenfunktion Körperliche Schmerzen Allgemeiner Gesundheitszustand	PCS
Vitalität Soziale Funktionsfähigkeit Emotionale Rollenfunktion Psychisches Wohlbefinden	MCS
MCS: Mental Health Component Summary Score; PCS: Physical Health Component Summary Score; SF-36: Short Form-36	

Im vorliegenden Dossier werden der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,45$ Punkte im Vergleich zu Baseline in der PCS zu Woche 52 und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zu Baseline der MCS zu Woche 52 dargestellt. Die gewählten Responseschwellen basieren auf den Normwerten einer großen US-amerikanischen Population, die im Jahr 2009 durchgeführt wurde, und entsprechen einer Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite der PCS bzw. der MCS [56]. Diese Operationalisierung entspricht den Anforderungen des IQWiG an Responderanalysen [39].

Patientenrelevanz / Validität

Patienten mit RZA sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen. Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des SF-36 durch den Patienten subjektiv eingeschätzt werden. Von Seiten des G-BA wird unter den generischen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität der SF-36 als bevorzugt empfohlen, so dass dies ebenfalls im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-169) angeführt wurde [7]. Dementsprechend wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des SF-36, regelhaft in Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vom G-BA als patientenrelevant und valide anerkannt.

Verträglichkeit

Die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ist ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung und umfasst UE, die bei einem Patienten nach Verabreichung des Prüfpräparats auftreten. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Jedoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind. Die Patientenrelevanz zum Endpunkt Verträglichkeit wird vom G-BA allgemein anerkannt, um den Nutzen und Schaden eines Arzneimittels abzuwägen.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die Gesamtraten für die folgenden UE zu Woche 52 dargestellt:

- UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
- UE, die zum Tod führten
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von speziellem Interesse (UESI)
- Schwerwiegende UESI
- Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)

Darüber hinaus werden, um ein vollständiges Bild des Verträglichkeitsprofils von Upadacitinib abbilden zu können, folgende präspezifizierte UESI zu Woche 52 dargestellt:

- Schwerwiegende Infektionen
- Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)
- Herpes zoster
- Aktive Tuberkulose
- Malignität
- Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-melanoma Skin Cancer, NMSC)
- Malignität (außer NMSC)
- Lymphom
- Bestätigte gastrointestinale Perforationen
- Anämie
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Nierenfunktionsstörung

- Hepatische Erkrankung
- Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)
- Bestätigtes Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)
- Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im zentralen Nervensystem [ZNS])
- Bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse
- Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse
- Knochenbrüche
- Netzhautablösung

Verwendete statistische Methoden

Datenschnitte

Für die Studie lag zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ein präspezifizierter Datenschnitt vor. Dabei handelt es sich um den Datenschnitt zu Woche 52 vom 6. Februar 2024. Zu diesem Datenschnitt wurden die Ergebnisse aller randomisierten, mit Studienmedikation behandelten Patienten analysiert, die die Visite zu Woche 52 absolviert oder die Studie vorzeitig vor Woche 52 abgebrochen hatten.

Analysezeitpunkt

In der Studie SELECT-GCA waren Analysezeitpunkte zu Woche 24 und zu Woche 52 (Hauptanalyse) präspezifiziert. Nachdem die ersten 145 Patienten die ersten 24 Wochen Behandlung absolviert oder die Studie vor Woche 24 abgebrochen hatten, wurde eine erste Überprüfung der Wirksamkeit durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee durchgeführt (Futility-Analyse). Die Hauptanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten Periode 1 der Studie ($\cong$ 52 Wochen) abgeschlossen hatten. Diese stellt die finale Analyse für alle primären und sekundären Endpunkte sowie für alle zusätzlich in Periode 1 erhobenen Wirksamkeitsendpunkte dar. Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit der Analysezeitpunkt zu Woche 52 dargestellt.

Herleitung der Population A und Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts auf Basis der Studie SELECT-GCA

Da sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im Jahr 2019 geändert hat, kann auf Grund der ZVT-Änderung durch den G-BA die Studie SELECT-GCA nicht mehr zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation herangezogen werden [3]. Daher

werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib + GC für die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt. Ein Zusatznutzen wird für die Gesamtpopulation nicht beansprucht.

Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet zwei Fragestellungen bzw. Populationen für die Nutzenbewertung festgelegt. Für Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) liegt eine direktvergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT – systemische GC – vor (SELECT-GCA). Basierend auf der vom G-BA vorgegebenen Definition von Population A und der Studie SELECT-GCA wird im Folgenden die Herleitung der Zielpopulation für die Nutzenbewertung näher erläutert.

Herleitung der Population A basierend auf der G-BA Definition der Teilpopulationen und der Leitlinien

Der G-BA definiert basierend auf den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie der DGRh, Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) [2]. Basierend auf dieser Definition kann eine Definition von Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) hergeleitet werden. Gemäß G-BA empfehlen die genannten Leitlinien für Patienten, die bereits ein Rezidiv erlitten haben, Patienten mit refraktärer RZA, Patienten, mit einer GC-Unverträglichkeit und Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben den Einsatz einer GC-einsparenden Therapie mit Tocilizumab [4, 5]. Diese Patienten kommen per Definition somit nicht für eine alleinige Therapie mit GC in Frage und sind somit Population B zuzuordnen.

Aus dieser Definition ergibt sich, dass Population A alle Patienten aus der Zielpopulation umfasst, die nicht Population B angehören. Um die Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), bestmöglich zu charakterisieren, wurden die Kriterien in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt.

Population A umfasst dementsprechend gemäß G-BA [2] und den Leitlinien [4, 5] folgende Patienten:

- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne GC-Unverträglichkeit
- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne ein Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen. Gemäß den Leitlinien trifft dies auf Patienten zu, bei denen keine Komorbiditäten vorliegen, die durch die Gabe von GC aggraviert werden oder aufgrund derer sich GC-assoziierte Nebenwirkungen / Komplikationen entwickeln können.

Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts der Population A basierend auf der Studie SELECT-GCA

In die Studie SELECT-GCA wurden sowohl Patienten mit einer neu aufgetretenen als auch mit einer rezidivierenden RZA eingeschlossen. Zur Anpassung an die Definition des G-BA wurden

nur Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA in Population A eingeschlossen während Patienten mit einer rezidivierenden RZA nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach Erkrankungsstatus handelt es sich hier um eine methodisch valide Vorgehensweise. Zudem war das Vorliegen einer GC-Unverträglichkeit in der Studie als Ausschlusskriterium definiert, sodass dieses Kriterium bei der näheren Eingrenzung der Studienpopulation für Population A nicht berücksichtigt werden musste.

Aufgrund des höheren Lebensalters der Patienten bei erstmaliger RZA-Diagnose, liegen bei Patienten mit neu aufgetretener RZA häufig Komorbiditäten vor, die durch die Behandlung mit GC aggraviert werden oder die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von GC-assoziierten Nebenwirkungen oder Komplikationen mit sich bringen. Um den Einfluss von Komorbiditäten adäquat zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal „*Komorbiditäten (ja / nein)*“ durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Empfehlungen der EULAR und die S2k-Leitlinie nennen Komorbiditäten, die durch eine GC-Therapie induziert oder aggraviert werden können. Hierzu gehören bereits bestehende Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz [4, 5]. Für die Subgruppenanalyse wurden die folgenden Komorbiditäten herangezogen: Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz. Da Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder mit arterieller Hypertonie per Ausschlusskriterium von der Teilnahme an der Studie SELECT-GCA ausgeschlossen waren, wurden diese Komorbiditäten nicht berücksichtigt.

Gewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung, die mit einer langfristigen GC-Therapie einhergeht. Dennoch geben die Leitlinien keine Empfehlungen dazu ab, dass für Patienten ab einem bestimmten Body-Mass-Index (BMI) eine alleinige Therapie mit GC nicht mehr in Frage kommt. Zudem wurde das Vorliegen einer Gewichtszunahme nicht in der SELECT-GCA erhoben bzw. es lagen zu Baseline nur die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Gewichts- und BMI-Daten vor. Daher wurde Gewichtszunahme ebenfalls nicht als relevante Komorbidität für die Subgruppenanalyse herangezogen.

Die Patienten, bei denen eine oder mehrere der betrachteten Komorbiditäten vorlagen, wurden der Subgruppe mit dem Merkmal „*Komorbiditäten – ja*“ zugeordnet. Die Subgruppe der Patienten mit dem Merkmal „*Komorbiditäten – nein*“ hingegen repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A. Um sicherzustellen, dass es durch die betrachteten Komorbiditäten nicht zu einer relevanten Effektmodifikation kommt und die Ergebnisse der Subgruppe mit den Ergebnissen von Population A konsistent sind, wurde eine Bewertung des p-Werts der Interaktion vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens in Population A zieht AbbVie die Analysen der Teilpopulation der Studie SELECT-GCA heran, die ausschließlich Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA umfasst. Dies wird aus Sicht von AbbVie damit begründet, dass sich in keinem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „*Komorbiditäten*“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigt. Die Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten „*Komorbiditäten –*

nein“ sind für alle Endpunkte konsistent mit den Ergebnissen für die Analysen zu Population A (Patienten mit neu aufgetretenen RZA). Daraus ergibt sich, dass sich die Therapieeffekte in Wirksamkeit und Sicherheit nicht in Abhängigkeit des Vorliegens von Komorbiditäten unterscheiden. Die Teilpopulation der Patienten mit neu aufgetretener RZA stellt somit die bewertungsrelevante Population dar und wird im Folgenden als „Population A“ bezeichnet.

Dementsprechend sieht AbbVie es als sachgerecht an, aufgrund der nicht vorhandenen Effektmodifikation und der Konsistenz der Ergebnisse den Zusatznutzen von Upadacitinib für erwachsene Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen in der Gesamtschau auf Basis der Analysen für Population A abzuleiten.

Analysepopulationen

Full Analysis Set 1 (FAS1) eingeschränkt auf Patienten der Population A

Das FAS1 beinhaltet alle randomisierten Patienten, die in Periode 1 der Studie SELECT-GCA mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das FAS1 herangezogen. Die Auswertung erfolgte entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation.

Safety Analysis Set 1 (SS1) eingeschränkt auf Patienten der Population A

Das SS1 beinhaltet alle Patienten, die in Periode 1 der Studie SELECT-GCA mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Für alle Analysen zur Verträglichkeit wurde das SS1 herangezogen. Die Auswertung erfolgte entsprechend der erhaltenen Studienmedikation.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte bei den binären Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels NRI-MI ersetzt, das heißt mittels Non-Responder-Imputation in Kombination mit multipler Imputation. Dieses Vorgehen für fehlende Werte in binären Endpunkten ist auch im SAP präspezifiziert. Für alle Rezidiv-Endpunkte sowie die Endpunkte „Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52“ und „Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen“ wird keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Die NRI-MI behandelt alle Patienten, die während eines vorab festgelegten Zeitfensters für die Visite keine Bewertung haben (entweder aufgrund fehlender Erhebung, wegen vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie oder wegen Eintretens eines bestimmten ICE), als Non-Responder für die betreffende Visite. Fehlende Werte, die auf logistische Einschränkungen im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind, werden mittels MI ersetzt. Des Weiteren gilt folgende Ausnahme: wenn ein Patient sowohl vor als auch nach der Visite als Responder gewertet wurde, wird der Patient auch für die fehlende Visite als Responder eingestuft. Bei der MI werden fehlende Werte unter der Annahme zufällig fehlender Werte (Missing-at-Random, MAR) basierend auf den tatsächlich beobachteten Werten durch plausible Werte ersetzt. Insgesamt werden 30 Datensätze generiert und die Ergebnisse nach Rubins Formel zusammengefasst.

Interkurrente Ereignisse (ICE) sind Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung mit einer Studienmedikation auftreten können und die Erhebung der Endpunkte unmöglich machen oder

die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen. Das Auftreten von ICE wird durch die Anwendung geeigneter Strategien je Endpunkt, analog zum prädefinierten Vorgehen im SAP, adressiert. Abweichungen von den präspezifizierten Strategien sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die folgenden ICE waren in der Studie SELECT-GCA präspezifiziert:

- ICE1: Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation
- ICE2: GC-Escape-Therapie initiiert vom Prüfarzt
- ICE3: Patient erhielt mehr als 100 mg systemisches Prednison (oder eine äquivalente GC-Dosis) für eine andere Indikation als RZA

Für die Remissionsendpunkte (Tabelle 4-4) werden Patienten gemäß SAP ab dem Zeitpunkt eines ICE1 als Non-Responder gewertet. Das ICE2 ist auf diese Endpunkte nicht anwendbar, da laut der Definition dieser Endpunkte die Einhaltung des GC-Tapering-Regime eine der Bedingungen war, um als Responder gewertet zu werden und sowohl die Abweichung vom GC-Tapering-Regime als auch die Initiierung einer GC-Escape-Therapie (ICE2) die Wertung als Non-Responder zur Folge hat. Werte, die nach einem ICE3 erhoben wurden, werden mittels MI ersetzt.

Bei den Endpunkten zum Auftreten von Rezidiven (Tabelle 4-4) werden gemäß SAP nach einem ICE1 oder einem ICE3 erhobene Daten nicht ersetzt, sondern ungeachtet des ICE verwendet, während das ICE2 auf diese Endpunkte nicht anwendbar ist.

Bei den Endpunkten der Steroidreduktion (Tabelle 4-4) werden gemäß SAP nach einem ICE1, ICE2 oder einem ICE3 erhobene Daten nicht ersetzt, sondern ungeachtet des ICE verwendet.

Bei den Endpunkten zum allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-4) werden nach einem ICE1 oder einem ICE3 erhobene Daten gemäß SAP nicht ersetzt, sondern ungeachtet des ICE verwendet. Patienten mit einem ICE2 werden ab dem Zeitpunkt des ICE als Non-Responder gewertet, analog zu der präspezifizierten Strategie im SAP, dass Werte entsprechend zum angewandten Modell ersetzt werden.

Als Sensitivitätsanalyse wird des Weiteren für die Remissionsendpunkte und die Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Imputation fehlender und ersetzter Werte mittels MI durchgeführt.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

Binäre Endpunkte

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg) und Krankheitsstatus zu Baseline (neu aufgetretene RZA, rezidivierende RZA). Der Stratifizierungsfaktor der vorherigen Verwendung eines IL-6-Inhibitors (ja, nein) wurde aufgrund

der geringen Anzahl der eingeschlossenen vorherigen IL-6-Inhibitor-Anwender in den Modellen für alle Analysen nicht berücksichtigt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) inklusive der dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Für das RR und das OR wurde jeweils eine stratifizierte Berechnung durchgeführt, die RD wurde ohne Stratifizierung berechnet. Die 95 %-KI und die p-Werte wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Berechnungen für alle binären Verträglichkeitsendpunkte wurden ohne Stratifizierung durchgeführt. Für die Bewertung des Behandlungseffekts im Rahmen der Zusatznutzenableitung wird das RR herangezogen.

Responsekriterium

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Responder-Analysen vorgelegt, soweit ein adäquates Responsekriterium vorliegt. Alle Responder-Analysen wurden gemäß der beschriebenen Methodik für binäre Endpunkte durchgeführt.

Ereigniszeitanalysen

Bei Endpunkten, für die Ereigniszeitanalysen durchgeführt wurden, wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Die Berechnung des Hazard Ratios (HR) erfolgte mittels einer stratifizierten Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen GC-Dosis zu Baseline, Krankheitsstatus zu Baseline), der p-Wert wurde mit dem Log-Rank-Test berechnet. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Rezidiv“ wurden Patienten zu Baseline zensiert, falls zu keinem Zeitpunkt die Abwesenheit von RZA-Symptomen und Anzeichen sowie eine Normalisierung der BSG, ohne Erhöhung der GC-Dosis, erreicht wurde und somit kein Rezidiv auftreten konnte. Patienten, die die Kriterien zum Rückgang der RZA erreichten, aber nie ein Rezidiv erlebten, wurden bei der letzten Bewertung zensiert.

Endpunkte mit Zähldaten

Für Endpunkte mit Zähldaten wurde das Verhältnis der Ereignisraten zwischen den beiden Armen über das Rate Ratio mittels eines generalisierten, linearen Modells (GLM) mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Beobachtungsdauer (Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf) bzw. der Studiendauer (Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52) als Offset berechnet. Als Kovariaten wurden der Behandlungsarm sowie die Stratifizierungsvariablen (GC-Dosis zu Baseline, Krankheitsstatus zu Baseline) verwendet.

Alle Tabellen in Anhang 4-G enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, bezeichnet mit „N“, sowie die Anzahl fehlender oder imputierter Werte. In allen Tabellen mit Responderanalysen stellt „n“ die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zu Berechnung der Ergebnisse wurde R - Version 4.3.1 (2023-06-16 ucrt; Copyright (C) 2023 The R Foundation for Statistical Computing) verwendet. Sofern nicht angegeben, wurde nicht vom Standardvorgehen abgewichen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die zu betrachtende Patientenpopulation nicht mehr als eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden neben der Hauptanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um bestehende Unsicherheiten in den Ergebnissen adäquat zu adressieren.

Um den Einfluss fehlender Werte auf die Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die Remissionsendpunkte, die Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei denen der Anteil fehlender Werte über 10 % liegt, zusätzlich zu der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen NRI-MI-Imputation eine Imputation mittels MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die MI umfasst in den Sensitivitätsanalysen ebenfalls Werte von Patienten, die in der Hauptanalyse aufgrund eines ICE als Non-Responder gewertet werden.

Die statistischen Auswertungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen entsprechen bis auf die unterschiedliche Imputation den Hauptanalysen wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgabe des IQWiG werden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten

sind. Andernfalls wird wegen eingeschränkter Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet [39].

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG werden potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht [39]. Laut Definition des IQWiG liegt eine Effektmodifikation vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $< 0,05$ aufzeigt. In diesem Fall werden Subgruppenanalysen durchgeführt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert. Ist der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$, wird keine Effektmodifikation angenommen und es werden keine entsprechenden Subgruppen dargestellt.

Die Effektmodifikation wird basierend auf den Effektschätzern für die Subgruppenkategorien mittels eines Homogenitätstests (Cochrane's Q) bewertet. Die Homogenitätstests werden für jede Subgruppe separat durchgeführt. Dies gilt für alle Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Es wird keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Für die binären Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Subgruppenanalysen stratifiziert für die Hauptstratifizierungsvariablen analysiert. Da es bei regressionsanalytischen Auswertungen (Time-to-Event, Rate Ratios) zu Konvergenzproblemen bei der stratifizierten Auswertung von Subgruppen kommen kann, werden diese Berechnungen unstratifiziert berechnet. Die Subgruppenanalysen der Verträglichkeitsendpunkte werden ebenfalls unstratifiziert berechnet.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [57, 58]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?

- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

Die in Tabelle 4-6 dargestellten Faktoren werden für die Subgruppenanalysen herangezogen. Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie SELECT-GCA.

Tabelle 4-6: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Kategorien im Dossier
Altersgruppe 1	kategorial	präspezifiziert	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht	dichotom	präspezifiziert	• Männlich • Weiblich
Abstammung	dichotom	präspezifiziert	• Weiß • Nicht weiß
Region	kategorial	präspezifiziert	• Nordamerika • Westeuropa • Osteuropa • Asien • Ozeanien
Baseline BMI	kategorial	präspezifiziert	• < 25 kg/m² • ≥ 25 kg/m² – < 30 kg/m² • ≥ 30 kg/m²
Raucher	kategorial	präspezifiziert	• Raucher • Ex-Raucher • Nichtraucher • Unbekannt
Glukokortikoiddosis zu Baseline	dichotom	präspezifiziert	• > 30 mg • ≤ 30 mg
Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	dichotom	präspezifiziert	• Ja • Nein
Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kraniale Symptome der RZA	dichotom	präspezifiziert	• Ja • Nein
Relevante Komorbiditäten ^a	dichotom	post-hoc (nur Population A)	• Ja • Nein
a: Folgende Komorbiditäten werden von den Leitlinien als relevant betrachtet, da sie durch die Einnahme von GC verschlimmert werden können: Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz [4, 5]. Weitere laut Leitlinien relevante Komorbiditäten sind: Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse und arterielle Hypertonie. Patienten mit diesen Komorbiditäten waren von der Teilnahme an der Studie SELECT-GCA ausgeschlossen.			

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Kategorien im Dossier
BMI: Body-Mass-Index; GC: Glukokortikoide; PMR: Polymyalgia rheumatica; RZA: Riesenzellarteriitis			

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wird aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern mit geringen Patientenzahlen verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal geografische Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren. Für die Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter wird von den beiden im SAP präspezifizierten Analysen die „Altersgruppe 1“ herangezogen, da die Differenzierung der Patienten in die Altersgruppen unter 65 Jahre und ab 65 Jahre zum einen dem Vorgehen in der klinischen Realität entspricht und zum anderen die Aufteilung in „Altersgruppe 2“ keine Patienten enthält, die nicht bereits durch „Altersgruppe 1“ abgedeckt sind. Auf die im SAP der Studie präspezifizierte Subgruppenanalyse mit dem Merkmal „Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors“ wird verzichtet, da zu wenig Patienten dieses Merkmal aufwiesen. Ebenfalls wird auf die präspezifizierte Subgruppenanalyse „Neuaufgetretene RZA“ verzichtet, da diese in der Population A keine Anwendung findet.

Komorbiditäten

Für Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) werden die Analysen der Teilpopulation der Studie SELECT-GCA herangezogen, die ausschließlich Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA umfasst. Die Herleitung der Population A und die Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts auf Basis der Studie SELECT-GCA wird im Abschnitt 4.2.5.2 näher erläutert.

Gemäß den Leitlinien liegen bei Patienten mit neu aufgetretener RZA häufig Komorbiditäten vor, die durch die Behandlung mit GC aggraviert werden oder die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von GC-assoziierten Nebenwirkungen oder Komplikationen mit sich bringen. Dazu gehören folgende Komorbiditäten, die auch für die Bestimmung der Subgruppe mit dem Merkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ als relevant betrachtet wurden: Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz. Weitere laut Leitlinien relevante Komorbiditäten sind: Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse und arterielle Hypertonie. Patienten mit diesen Komorbiditäten waren jedoch von der Teilnahme an der Studie SELECT-GCA ausgeschlossen. Die Patienten, bei denen eine oder mehrere der betrachteten Komorbiditäten vorlagen, wurden der Subgruppe mit dem Merkmal „Komorbiditäten – ja“ zugeordnet. Die Subgruppe der Patienten mit dem Merkmal „Komorbiditäten – nein“ hingegen repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A. Aus diesem Grund kommt dem post-hoc definierten Subgruppenmerkmal „Komorbiditäten – nein“ im vorliegenden Dossier eine besondere Bedeutung zu. Um sicherzustellen, dass es durch die betrachteten Komorbiditäten nicht zu einer relevanten Effektmodifikation kommt und die Ergebnisse der Subgruppe mit den

Ergebnissen von Population A konsistent sind, wurde eine Bewertung des p-Werts der Interaktion vorgenommen. Unabhängig davon, ob eine signifikante Interaktion vorliegt oder nicht, werden die Ergebnisse für das Merkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ für jeden Endpunkt in diesem Dossier dargestellt.

Durch dieses Vorgehen lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse der Zusatznutzen von Upadacitinib für erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen, bewerten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) in der Studie SELECT-GCA keine direkt vergleichenden Daten zur ZVT systemische GC in Kombination mit Tocilizumab erhoben wurden, wurde in der bibliografischen Literaturrecherche nach Studien gesucht, die Tocilizumab + GC (26 Wochen GC-Tapering) als Intervention umsetzen und mit einem geeigneten Brückenkomparator vergleichen. Bei diesem Brückenkomparator muss es sich um Placebo + GC (52 Wochen GC-Tapering) handeln.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Gemäß der Definition vom G-BA und den Leitlinien umfasst Population B sowohl RZA-Patienten mit Rezidiv, als auch refraktäre RZA-Patienten oder Patienten, mit einer GC-Unverträglichkeit sowie Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben [2]. Es wurden keine Studien identifiziert, die sich für einen indirekten Vergleich zwischen Upadacitinib und Tocilizumab in der vom G-BA definierten Population B eignen würden. Aus der zulassungsbegründenden Studie für Tocilizumab in der RZA (GiACTA, NCT01791153) lassen sich keine Daten für Population B, entsprechend der Definition des G-BA, entnehmen. In der Studie GiACTA wurden zwar ebenfalls Patienten mit neu aufgetretener und rezidivierender RZA eingeschlossen, allerdings liegen keine weiteren Informationen zu den Patientencharakteristika vor, so dass nicht alle Patienten in der Studie identifiziert werden können, die die Kriterien für die Aufnahme in Population B erfüllen.

Im Vergleich zur Studie SELECT-GCA kann zudem nicht bestätigt werden, dass es durch die betrachteten Komorbiditäten in der Studie GiACTA nicht zu einer relevanten Effektmodifikation in Population A kommt, sodass auch kein Vergleich der Patienten mit rezidivierender RZA erfolgen kann, da die Populationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich und somit methodisch nicht korrekt vergleichbar wären.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SELECT-GCA (M16-852)	ja	ja	abgeschlossen	Periode 1: 52 Wochen, Periode 2: 52 Wochen 1. Datenschnitt: nach 52 Wochen, finaler Datenschnitt: zu Studienende	Upadacitinib 15 mg QD + GC (26 Wochen Tapering) Upadacitinib 7,5 mg QD + GC (26 Wochen Tapering) Placebo + GC (52 Wochen Tapering)
GC: Glukokortikoide; QD: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 24.03.2025).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

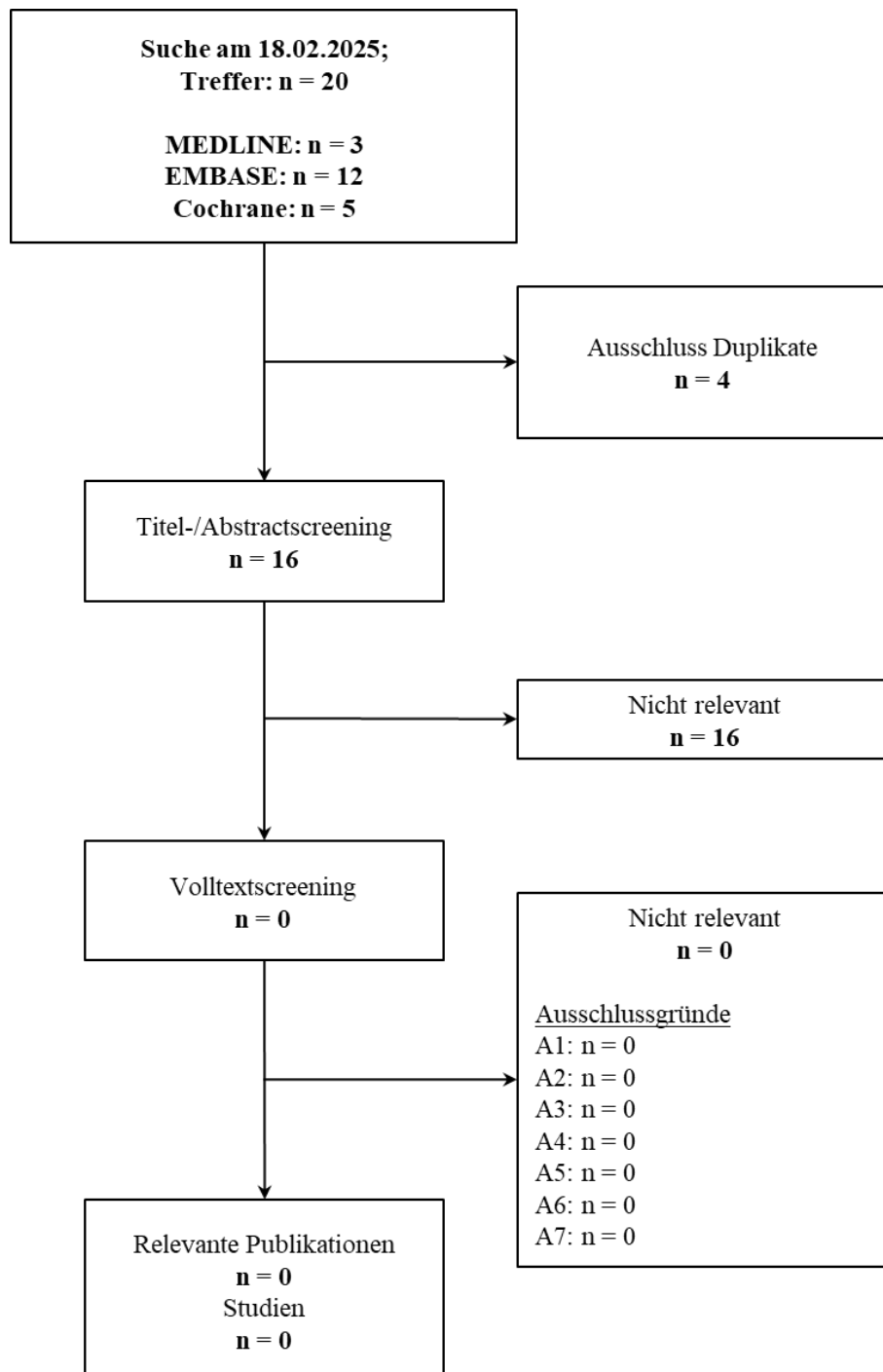


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SELECT-GCA (M16-852)	Clinicaltrials.gov (NCT03725202) [59] EudraCT (2017-003978-13) [60] ICTRP (NCT03725202, 2017-003978-13) [61, 62]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 27.02.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 27.02.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein) [Zitat]	Register-einträge ^c (ja/nein) [Zitat]	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein) [Zitat]
Placebo + GC (entspricht der ZVT für Population A)						
SELECT-GCA	ja	ja	nein	ja [63]	ja [59-62]	ja [64]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GC: Glukokortikoide; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Für die Population A wurde mit der Studie SELECT-GCA in den Recherchen eine direktvergleichende RCT identifiziert, die die beschriebenen Einschlusskriterien erfüllt. Diese Studie wird daher für die Nutzenbewertung von Upadacitinib gegenüber der ZVT systemische GC herangezogen. Für die Population B wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten, direktvergleichenden RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT identifiziert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SELECT-GCA	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit Riesenzellarteriitis	Upadacitinib 15 mg QD + GC (26 Wochen Tapering) (N = 209) Upadacitinib 7,5 mg QD + GC (26 Wochen Tapering) (N = 107) ^a Placebo + GC (52 Wochen Tapering) (N = 112)	Screening: maximal 35 Tage Behandlung: In der ersten Periode erfolgte die Behandlung über 52 Wochen und wird in der zweiten Periode für 52 Wochen fortgesetzt Studiendauer: 02/2019 – 04/2025 1. Datenschnitt: 6. Februar 2024 (52 Wochen) 2. Datenschnitt: 03. April 2025 (Finaler Datenschnitt zu Studienende nach Periode 2)	Multizentrisch (100 Zentren) in 23 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich	<u>Primärer Endpunkt</u> Anhaltende Remission von Woche 12 bis Woche 52 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> • Remission • Anhaltende komplette Remission • Komplette Remission • Rezidive • Steroidreduktion • EQ-5D VAS • FACIT-F • PGA • PGIC • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) • Verträglichkeit
a: Dieser Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Zulassung von Upadacitinib die 7,5-mg-Dosierung nicht umfasst, und wird daher im Weiteren nicht mehr betrachtet.						
EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions - Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; N: Anzahl der Patienten; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; QD: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SELECT-GCA	Upadacitinib 15 mg p.o. QD + GC p.o. QD (26 Wochen Tapering)	Placebo zu Upadacitinib p.o. QD + GC p.o. QD (52 Wochen Tapering)	- Die Patienten mussten zu irgendeinem Zeitpunkt vor Baseline bereits mit ≥ 40 mg Prednison (oder äquivalent) behandelt worden sein und mussten zu Baseline eine Dosis von ≥ 20 mg Prednison oder Prednisolon täglich erhalten, um in die Studie eingeschlossen zu werden. - Zudem musste die RZA der Patienten nach Ansicht des Prüfarztes klinisch stabil genug sein, um das GC-Tapering zu beginnen. - Inhalative oder nasal angewendete GC für eine andere Erkrankung als RZA waren erlaubt, sofern die Dosis mindestens vier Wochen vor Baseline stabil war. - Die kurzfristige Anwendung (≤ 10 Tage) von GC (oral, inhalativ, nasal intravenös oder intramuskulär) für andere Erkrankungen als RZA, z. B. zur Kontrolle von Exazerbationen bei Asthma oder COPD, allergische Reaktionen, schwere Infektionen oder um eine Nebenniereninsuffizienz zu verhindern, waren erlaubt. Dabei durfte eine kumulative Dosis von 100 mg innerhalb von 52 Wochen nicht überschritten werden. - Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer RZA aufwiesen, oder die aus anderen Gründen das vorgegebene GC-Tapering nicht einhalten konnten, sollten dieses unterbrechen und eine unverblindete Escape-Therapie mit Prednison oder Prednisolon erhalten. In der Phase des unverblindeten GC-Taperings von Periode 1 lag die Entscheidung über die Dosierung der Escape-Therapie beim

	Prüfarzt, während in der verblindeten Phase von Periode 1 eine Mindestdosis von 20 mg täglich eingesetzt werden sollte. Die Entscheidung über die spezifische Dosis lag jedoch auch hier beim Prüfarzt.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease); GC: Glukokortikoide; p.o.: Peroral; QD: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RZA: Riesenzellarteriitis	

Population A und Gesamtpopulation – Studie SELECT-GCA

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation für Population A und Gesamtpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-GCA			
	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Geschlecht, n (%)				
weiblich	113 (76,4)	49 (64,5)	156 (74,6)	77 (68,8)
männlich	35 (23,7)	27 (35,5)	53 (25,4)	35 (31,3)
Alter, Jahre				
n	148	76	209	112
MW (SD)	71,16 (7,27)	71,86 (6,73)	70,76 (7,31)	71,57 (7,33)
Altersgruppe 1, n (%)				
< 65 Jahre	27 (18,2)	10 (13,2)	42 (20,1)	17 (15,2)
≥ 65 Jahre	121 (81,8)	66 (86,8)	167 (79,9)	95 (84,8)
Körpergröße, cm				
n (fehlend)	147 (1)	76 (0)	206 (3)	112 (0)
MW (SD)	164,54 (9,15)	166,57 (10,27)	164,87 (9,29)	165,59 (9,84)
Gewicht, kg				
n (fehlend)	147 (1)	76 (0)	207 (2)	112 (0)
MW (SD)	66,89 (16)	71,45 (17,5)	68,99 (15,95)	71,13 (16,03)
BMI, kg/m²				
n (fehlend)	147 (1)	76 (0)	206 (3)	112 (0)
MW (SD)	24,61 (4,66)	25,56 (4,35)	25,27 (4,64)	25,80 (4,32)
BMI, n (%)				
< 25 kg/m ²	87 (58,8)	37 (48,7)	108 (51,7)	53 (47,3)
≥ 25 kg/m ² – < 30 kg/m ²	45 (30,4)	28 (36,8)	70 (33,5)	41 (36,6)

Merkmal	SELECT-GCA			
	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
≥ 30 kg/m ²	15 (10,1)	11 (14,5)	28 (13,4)	18 (16,1)
fehlend	1 (0,7)	0	3 (1,4)	0
Abstammung, n (%)				
weiß	139 (93,9)	70 (92,1)	199 (95,2)	103 (92,0)
schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (2,6)	0	2 (1,8)
asiatisch	9 (6,1)	4 (5,3)	10 (4,8)	6 (5,4)
verschiedene	0	0	0	1 (0,9)
Ethnie, n (%)				
Hispanoamerikaner / Latino	5 (3,4)	4 (5,3)	6 (2,9)	5 (4,5)
Nicht-Hispano-amerikaner / Nichtlatino	143 (96,6)	72 (94,7)	203 (97,1)	107 (95,5)
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	6 (4,1)	7 (9,2)	9 (4,3)	10 (8,9)
Westeuropa	100 (67,6)	37 (48,7)	135 (64,6)	62 (55,4)
Osteuropa	8 (5,4)	8 (10,5)	16 (7,7)	9 (8,0)
Asien	9 (6,1)	4 (5,3)	10 (4,8)	7 (6,3)
Ozeanien	25 (16,9)	20 (26,3)	39 (18,7)	24 (21,4)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	28 (18,9)	7 (9,2)	32 (15,3)	13 (11,6)
Ex-Raucher	43 (29,1)	21 (27,6)	63 (30,1)	33 (29,5)
Nichtraucher	74 (50,0)	48 (63,2)	111 (53,1)	66 (58,9)
unbekannt	3 (2,0)	0	3 (1,4)	0
Alkoholkonsum, n (%)				
momentan	86 (58,1)	42 (55,3)	117 (56,0)	58 (51,8)
früher	18 (12,2)	9 (11,8)	27 (12,9)	14 (12,5)
nie	40 (27,0)	25 (32,9)	60 (28,7)	40 (35,7)
unbekannt	4 (2,7)	0	5 (2,4)	0

Merkmal	SELECT-GCA			
	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). BMI: Body-Mass-Index; GC: Glukokortikoide; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation für Population A und Gesamtpopulation – Krankheitsbezogene Charakteristika zu Baseline in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-GCA			
	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Neuaufgetretene RZA, n (%)				
ja	148 (100)	76 (100)	148 (70,8)	76 (67,9)
nein	0	0	61 (29,2)	36 (32,1)
Krankheitsdauer seit Diagnose, Jahre				
n	148 (0)	76 (0)	209 (0)	112 (0)
MW (SD)	0,11 (0,08)	0,10 (0,04)	0,61 (1,28)	0,66 (1,49)
Ischämiebedingter Visusverlust^c, n (%)				
ja	18 (12,2)	22 (29,0)	20 (9,6)	22 (19,6)
nein	130 (87,8)	54 (71,1)	189 (90,4)	90 (80,4)
GC-Dosis zu BL, mg				
n	148 (0)	76 (0)	209 (0)	112 (0)
MW (SD)	37,91 (11,85)	37,89 (10,50)	34,59 (12,67)	34,55 (11,85)
GC-Dosis zu BL, n (%)				
≤ 30 mg	61 (41,2)	30 (39,5)	110 (52,6)	59 (52,7)
> 30 mg	87 (58,8)	46 (60,5)	99 (47,4)	53 (47,3)

Merkmal	SELECT-GCA			
	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Vorherige Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, n (%)				
ja	0	1 (1,3)	9 (4,3)	7 (6,3)
nein	148 (100)	75 (98,7)	200 (95,7)	105 (93,8)
Vorgeschichte eindeutiger Symptome einer PMR ohne kraniale RZA-Symptome, n (%)				
ja	10 (6,8)	11 (14,5)	15 (7,2)	18 (16,1)
nein	138 (93,2)	65 (85,5)	194 (92,8)	94 (83,9)
BSG zu BL, mm/hr				
n (fehlend)	148 (0)	75 (1)	209 (0)	111 (1)
MW (SD)	17,92 (16,52)	22,15 (29,47)	19,52 (17,46)	21,68 (25,51)
CRP zu BL, mg/dl				
n (fehlend)	148 (0)	76 (0)	209 (0)	112 (0)
MW (SD)	6,85 (13,57)	5,80 (9,41)	6,72 (12,71)	5,70 (9,53)
FACIT-F zu BL, Punkte				
n (fehlend)	141 (7)	74 (2)	200 (9)	108 (4)
MW (SD)	37,50 (10,35)	38,70 (10,66)	36,02 (11,23)	37,48 (11,67)
PGA zu BL, Punkte				
n (fehlend)	139 (9)	73 (3)	198 (11)	107 (5)
MW (SD)	50,14 (27,17)	44,05 (29,60)	51,60 (26,97)	45,39 (28,33)
EQ-5D VAS zu BL, Punkte				
n (fehlend)	139 (9)	73 (3)	198 (11)	107 (5)
MW (SD)	0,83 (0,15)	0,87 (0,13)	0,81 (0,16)	0,85 (0,18)
SF-36-MCS zu BL, Punkte				
n (fehlend)	142 (6)	74 (2)	201 (8)	108 (4)
MW (SD)	48,59 (10,18)	50,98 (9,82)	48,10 (10,08)	49,93 (10,42)
SF-36-PCS zu BL, Punkte				
n (fehlend)	142 (6)	74 (2)	201 (8)	108 (4)
MW (SD)	44,31 (8,94)	46,24 (8,71)	43,38 (9,03)	44,86 (9,54)
Komorbiditäten^d, n (%)				
ja	43 (29,1)	27 (35,5)	75 (35,9)	37 (33,1)
nein	105 (71,0)	49 (64,5)	134 (64,1)	75 (66,9)

Merkmal	SELECT-GCA			
	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Innerhalb von acht Wochen vor Baseline d: Die folgenden relevanten Komorbiditäten wurden betrachtet: Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz. Weitere laut Leitlinien relevante Komorbiditäten sind: Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse und arterielle Hypertonie. Patienten mit diesen Komorbiditäten waren von der Teilnahme an der Studie SELECT-GCA ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5). BL: Baseline; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GC: Glukokortikoide; IL: Interleukin; MCS: Mental Health Component Summary Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RZA: Riesenzellerarteriitis; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36				

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer (Wochen) in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Periode 1 (Randomisierung bis Visite zu Woche 52)				
n (fehlende)	148 (0)	76 (0)	209 (0)	112 (0)
MW (SD)	43,18 (16,81)	42,15 (16,95)	42,80 (17,21)	41,35 (17,30)
Median	52	52	52	52
Min – Max	2,00 – 53,29	0,86 – 53,14	0,43 – 53,29	0,86 – 53,14
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Behandlungsdauer für die Studienmedikation ist definiert als Tag der letzten Dosis – Tag der ersten Dosis + 1 a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1				

	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
GC: Glukokortikoide; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N = Anzahl Patienten; n = Anzahl Patienten mit nicht fehlenden Werten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

Die Behandlungsdauer ist für Population A zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar (Upadacitinib + GC: 43,18 Wochen; Placebo + GC: 42,15 Wochen). Ebenso liegt für die Gesamtpopulation eine vergleichbare Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen vor (Upadacitinib + GC: 42,80 Wochen; Placebo + GC: 41,35 Wochen). Die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit werden für den vorliegenden Datenschnitt bis Wochen 52 bzw. bis zum Therapieabbruch berücksichtigt (mediane Beobachtungszeit in Population A und der Gesamtpopulation war in jeweils beiden Studienarmen 52 Wochen).

Tabelle 4-17: Therapie- und Studienabbrüche in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 52				
Patienten mit Abbruch, n (%)	38 (25,7)	25 (32,9)	54 (25,8)	41 (36,6)
Primärer Abbruchgrund				
UE, n (%)	25 (16,9)	15 (19,7)	32 (15,3)	23 (20,5)
fehlende Wirksamkeit, n (%)	5 (3,4)	6 (7,9)	7 (3,4)	8 (7,1)
Abbruch auf Wunsch des Patienten, n (%)	4 (2,7)	1 (1,3)	8 (3,8)	3 (2,7)
logistische Einschränkungen durch COVID-19	0	0	0	1 (0,9)
andere, n (%)	4 (2,7)	3 (4,0)	7 (3,4)	6 (5,4)
Patienten mit Abbruch der Studie bis Woche 52				
Patienten mit Abbruch, n (%)	24 (16,2)	17 (22,4)	32 (15,3)	26 (23,2)
Primärer Abbruchgrund				
UE, n (%)	15 (10,1)	10 (13,2)	17 (8,1)	13 (11,6)
Kriterien für die Fortsetzung nicht erfüllt, n (%)	0	1 (1,3)	0	2 (1,8)

	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Abbruch auf Wunsch des Patienten, n (%)	6 (4,1)	3 (4,0)	10 (4,8)	5 (4,5)
logistische Einschränkungen durch COVID-19	0	0	0	1 (0,9)
andere, n (%)	3 (2,0)	3 (4,0)	5 (2,4)	5 (4,5)
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). COVID-19: Coronavirus disease; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; N = Anzahl Patienten; n = Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Therapie- bzw. Studienabbruch zeigen sich sowohl in Population A als auch in der Gesamtpopulation jeweils Unterschiede zwischen den Studienarmen. In beiden Populationen brachen weniger Patienten im Studienarm Upadacitinib + GC die Therapie (Population A: 25,7 % vs. 32,9 %; Gesamtpopulation: 25,8 % vs. 36,6 %) bzw. die Studie (Population A: 16,2 % vs. 22,4 %; Gesamtpopulation: 15,3 % vs. 23,2 %) ab. Die höheren Abbruchraten im Studienarm Placebo + GC treten dabei insbesondere aufgrund von UE und fehlender Wirksamkeit der GC-Monotherapie im Vergleich zu Upadacitinib + GC auf.

Fehlende Werte aufgrund von Therapie- und Studienabbrüchen werden, sofern für den betreffenden Endpunkt zutreffend, entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Imputationsmethoden adäquat ersetzt und die Robustheit der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 4.2.5.4) überprüft. Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass es durch die Unterschiede in den Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Upadacitinib kommt.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign der RCT SELECT-GCA

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime bei erwachsenen Patienten mit einer RZA, über 52 Wochen. Die Studie wurde an 100 Zentren in 23 Ländern durchgeführt, darunter auch an sechs Zentren in Deutschland.

Einschlusskriterien

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit einer neu aufgetretenen oder rezidivierenden RZA, die innerhalb von acht Wochen vor Baseline als aktiv diagnostiziert wurde, in die Studie eingeschlossen. Die RZA galt als neu aufgetreten, wenn die Diagnose innerhalb von acht Wochen vor Baseline gestellt wurde. Eine rezidivierende RZA war definiert als eine aktive RZA bei einem Patienten, bei dem mindestens einmal erfolglos ein GC-Tapering versucht wurde.

Eine aktive RZA lag vor, wenn entweder die BSG ≥ 30 mm/h oder das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) ≥ 1 mg/dl betrug und gleichzeitig eines der folgenden Anzeichen vorlag:

- eindeutige kraniale Symptome einer RZA,
- eindeutige Symptome einer PMR oder
- andere Anzeichen, die nach Einschätzung des Prüfarztes als konsistent mit RZA- oder PMR-Rezidiven einzustufen waren.

Des Weiteren mussten die folgenden Haupteinschlusskriterien erfüllt werden, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- Erhöhung der BSG auf ≥ 50 mm/h oder des hsCRP auf ≥ 1 mg/dl in der medizinischen Vorgeschichte
- Vorliegen von mindestens einem der Folgenden:
 - Eine Temporalarterienbiopsie, die Anzeichen für eine RZA aufzeigt oder
 - Nachweis einer Großgefäßvaskulitis durch Angiographie, Schnittbildverfahren oder durch Ultraschall der Temporalarterien
- Behandlung mit einer Dosis von ≥ 40 mg Prednison (oder äquivalent) zu irgendeinem Zeitpunkt vor Baseline und Behandlung mit einer Dosis von ≥ 20 mg Prednison oder Prednisolon täglich zu Baseline

- Die RZA musste nach Ansicht des Prüfarztes klinisch stabil genug sein, um das GC-Tapering zu beginnen

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Randomisierung

Insgesamt wurden 428 Patienten im Verhältnis 2:1:1 auf drei Studienarme randomisiert und erhielten die Studienmedikation (Upadacitinib 15 mg + 26 Wochen GC-Tapering: N = 209; Upadacitinib 7,5 mg + 26 Wochen GC-Tapering: N = 107; Placebo + 52 Wochen GC-Tapering: N = 112). Die Randomisierung aller Patienten, mit Ausnahme der Patienten in Japan, erfolgte stratifiziert nach den Faktoren „GC-Dosis zu Baseline (Prednison / Prednisolon > 30 mg, Prednison / Prednisolon ≤ 30 mg)“, „Vorherige Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor (ja, nein)“ und „Krankheitsstatus zu Baseline (neu aufgetretene RZA, rezidivierende RZA)“.

Studienablauf

Die Studie gliedert sich in eine Screening-Phase (maximal 35 Tage), eine 52-wöchige doppelblinde, parallele Behandlungsphase (Periode 1) und eine 52-wöchige verblindete Extensionsphase (Periode 2), in der die Patienten, die die entsprechenden Kriterien einer Remission erfüllen, entweder neu randomisiert werden oder ihrer ursprünglichen Randomisierung entsprechend weiterbehandelt werden. Sowohl im Anschluss an Periode 1 als auch an Periode 2 folgt eine 30-tägige Follow-Up-Phase. Periode 2 dient der Untersuchung der Fortsetzung gegenüber dem Absetzen von Upadacitinib im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Remission und ist für diese Nutzenbewertung nicht relevant.

Der Studienarm Upadacitinib + GC mit der Dosierung von 7,5 mg Upadacitinib täglich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Weiteren nicht weiter betrachtet, da die Zulassung von Upadacitinib für die RZA diese Dosierung nicht umfasst. Für die Nutzenbewertung sind damit zwei Studienarme relevant: der Interventionsarm, in dem Patienten Upadacitinib in der Dosierung 15 mg in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime erhielten sowie der aktive Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime.

Behandlung

Die Patienten erhielten beginnend zu Baseline einmal täglich entweder 15 mg Upadacitinib peroral (p.o.) in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime oder ein entsprechendes orales Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime. Zu Baseline mussten alle Patienten auf eine stabile GC-Dosis von ≥ 20 mg Prednison p.o. oder Prednisolon p.o. eingestellt sein. Upadacitinib und das entsprechende Placebo wurden über den gesamten Zeitraum von Periode 1 in gleicher Dosierung gegeben. Die GC wurden nach dem im Studienprotokoll festgelegten Schema ausgeschlichen (GC-Tapering, siehe Abbildung 4-10). Hierbei wurde für den Studienarm Upadacitinib + GC ein vollständiges GC-Tapering innerhalb von 26 Wochen angestrebt, um den GC-einsparenden Effekt von Upadacitinib zu untersuchen. Im Studienarm Placebo + GC erfolgte das GC-Tapering innerhalb von 52 Wochen. Je nach GC-Dosis zu Baseline erfolgte eine unterschiedlich lange, unverblindete erste Phase des GC-

Taperings. Das verblindete GC-Tapering erfolgte erst ab einer täglichen GC-Dosis von 20 mg. Um die Verblindung nach dem vollständigen GC-Tapering aufrechtzuerhalten, erhielten die Patienten ab diesem Zeitpunkt ein den GC entsprechendes Placebo. Die Gabe von Upadacitinib und GC erfolgte über den gesamten Studienverlauf konform zur jeweiligen Fachinformation. Weitere Informationen zum GC-Tapering-Regimen sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Escape-Therapie

Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer RZA aufwiesen, oder die aus anderen Gründen das vorgegebene GC-Tapering-Regime nicht einhalten konnten, sollten das Tapering unterbrechen und eine unverblindete Escape-Therapie mit Prednison oder Prednisolon erhalten. In der Phase des unverblindeten GC-Taperings von Periode 1 lag die Entscheidung über die Dosierung der Escape-Therapie beim Prüfarzt, während in der verblindeten Phase von Periode 1 eine Minstdosis von 20 mg täglich eingesetzt werden sollte. Die Entscheidung über die spezifische Dosis lag jedoch auch hier beim Prüfarzt. Über die Fortführung des GC-Taperings nach Einsatz einer Escape-Therapie entschied ebenfalls der Prüfarzt. Während der Escape-Therapie sollten die Patienten weiterhin für die gesamte Dauer von Periode 1 (52 Wochen) in der Studie verbleiben und verblindet Upadacitinib oder Placebo erhalten. Patienten, bei denen die Behandlung mit der Studienmedikation in Periode 1 abgebrochen wurde, sollten für die verbleibende Zeit von Periode 1 die im Prüfplan vorgegebenen Visiten einhalten.

Datenschnitt und Analysezeitpunkt

Nachdem die ersten 145 Patienten die ersten 24 Wochen Behandlung absolviert hatten, wurde durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee eine Futility-Analyse durchgeführt. Der erste Datenschnitt war zum Ende von Periode 1 (Woche 52) präspezifiziert (6. Februar 2024) und stellt gleichzeitig den Zeitpunkt für die Hauptanalyse der Studie SELECT-GCA dar. Der finale Datenschnitt erfolge nach Abschluss der Periode 2 (03. April 2025). Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich Periode 1 relevant.

Charakterisierung der Population A für die RCT SELECT-GCA

Insgesamt wurden 224 Patienten auf den Studienarm Upadacitinib 15 mg + GC (n = 148) und den Studienarm Placebo + GC (n = 76) randomisiert. Es zeigten sich für die Patientencharakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Der Epidemiologie der RZA entsprechend waren deutlich mehr Frauen als Männer in beiden Studienarmen vertreten (Upadacitinib + GC: 76,4 % vs. 23,7 %; Placebo + GC: 64,5 % vs. 35,5 %). Der Großteil der Patienten war weiß (Upadacitinib + GC: 93,9 %; Placebo + GC: 92,1 %) und kam überwiegend aus Westeuropa (Upadacitinib + GC: 67,6 %; Placebo + GC: 48,7 %) gefolgt von Ozeanien (Upadacitinib + GC: 16,9 %; Placebo + GC: 26,3 %). Die übrigen Patienten stammten aus Nordamerika, Osteuropa oder Asien (anteilig zwischen 4 % und 11 %). Das Durchschnittsalter der Patienten unterschied sich nicht relevant zwischen den Behandlungsarmen (Upadacitinib + GC: 71,16 Jahre; Placebo + GC: 71,86 Jahre). Des Weiteren gab es keine relevanten Unterschiede in der Körpergröße (Upadacitinib + GC: 164,54 cm; Placebo + GC: 166,57 cm), dem Körpergewicht (Upadacitinib + GC: 66,89 kg; Placebo + GC: 71,45 kg) oder dem BMI (Upadacitinib + GC: 24,61 kg/m²; Placebo + GC:

25,56 kg/m²). Zu Baseline gab mehr als die Hälfte der Patienten an zumindest gelegentlich Alkohol zu trinken (Upadacitinib + GC: 58,1 %; Placebo + GC: 55,3 %) und 18,9 % (Upadacitinib + GC) bzw. 9,2 % (Placebo + GC) gaben an aktive Raucher zu sein.

In Bezug auf die krankheitsbezogenen Charakteristika zeigten sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Im Durchschnitt betrug die Krankheitsdauer seit Diagnose bei den Patienten 0,11 Jahre (Upadacitinib + GC: 0,11 Jahre; Placebo + GC: 0,10 Jahre), dies entspricht ca. 6 Wochen. Bei 12,2 % der Patienten im Studienarm Upadacitinib + GC und bei 28,9 % der Patienten im Studienarm Placebo + GC trat innerhalb von acht Wochen vor Baseline ein ischämiebedingter Visusverlust auf. Die durchschnittliche GC-Dosis zu Baseline in beiden Studienarmen bei ca. 38 mg pro Tag und ca. 60 % der Patienten bekamen eine GC-Dosis von > 30 mg pro Tag. Lediglich ein Patient war vor Beginn der Studie bereits mit einem IL-6-Inhibitor behandelt worden. Je 6,8 % (Upadacitinib + GC) und 14,5 % (Placebo + GC) der Patienten hatten eine Vorgeschichte eindeutiger Symptome einer PMR ohne kraniale RZA-Symptome. Die BSG lag im Mittel bei 17,92 mm/h im Studienarm Upadacitinib + GC und bei 22,15 mm/h im Studienarm Placebo + GC. Das CRP war in beiden Armen gleichermaßen erhöht (Upadacitinib + GC: 6,85 mg/dl; Placebo + GC: 5,80 mg/dl).

In den patientenberichteten Endpunkten (PRO) waren die Werte zu Baseline zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Der mittlere FACIT-F-Score lag zu Baseline im Studienarm Upadacitinib + GC bei 37,50 Punkten und im Studienarm Placebo + GC bei 38,70 Punkten. Im Mittel gaben die Patienten einen Wert von 48,04 Punkten auf der VAS des PGA an (Upadacitinib + GC: 50,14 Punkte; Placebo + GC: 44,05 Punkte). Auf der EQ-5D VAS lag der Wert im Studienarm Upadacitinib + GC im Mittel bei 0,83 Punkte und im Studienarm Placebo + GC bei 0,87 Punkte. Die Studienarme unterschieden sich ebenfalls nicht relevant in den Baselinewerten der SF-36-MCS (Upadacitinib + GC: 48,59 Punkte; Placebo + GC: 50,98 Punkte) und der SF-36-PCS (Upadacitinib + GC: 44,31 Punkte; Placebo + GC: 46,24 Punkte). Die physische und psychische Belastung der Patienten unterschied sich demnach nicht zwischen den Studienarmen. Das Bestehen bestimmter relevanter Komorbiditäten zu Baseline wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für post-hoc definierte Subgruppenanalysen herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5). Es lagen für die Komorbiditäten zu Baseline keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Bei 71 % der Patienten im Studienarm Upadacitinib + GC und bei 64,5 % der Patienten im Studienarm Placebo + GC bestanden zu Baseline relevante Komorbiditäten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SELECT-GCA wurde an 100 Zentren in 23 Ländern durchgeführt, darunter auch an sechs Zentren in Deutschland. Die Studienpopulation bestand zu ca. 61,4 % aus Studienteilnehmern aus Westeuropa. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SELECT-GCA beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SELECT-GCA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multi-zentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die drei Behandlungsarme Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 7,5 mg oder Placebo erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 2:1:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives IRT und gewährleistete so die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren „GC-Dosis (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg)“, „Vorherige Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor (ja, nein)“ und „Krankheitsstatus (neu aufgetretene RZA, rezidivierende RZA)“. In Japan wurde aufgrund der geringen Patientenzahl keine stratifizierte Randomisierung durchgeführt, es wurden jedoch Daten zu allen drei Stratifizierungsfaktoren erhoben. Sowohl die Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren in Periode 1 (bis einschließlich Woche 52) verblindet. Obwohl die Ausschleichschritte in der ersten Phase des GC-Taperings (bis zu einer GC-Tagesdosis von 20 mg) nicht verblindet waren, waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Gruppenzuteilung und folglich der Behandlung in Periode 1 verblindet, da das GC-Tapering bis 20 mg identisch in beiden Studienarmen durchgeführt wurde (siehe Anhang 4-E). Endpunkte werden im Folgenden grundsätzlich gemäß den Definitionen im Studienprotokoll / SAP berichtet. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial

auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-GCA als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Verträglichkeit ^d
SELECT-GCA	ja	ja	ja	ja
a: Die Mortalität wird als Teil der unerwünschten Ereignisse dargestellt. b: Umfasst die Remission (Remission, anhaltende Remission, komplette Remission, anhaltende komplette Remission), Rezidive (Zeit bis zum ersten Rezidiv, Erfahrung mindestens eines Rezidivs, Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf), Steroidreduktion (Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen, Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52, kumulative Steroiddosis) und Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, FACIT-F, PGA, PGIC) c: Umfasst den SF-36 d: UE, SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions-Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.
UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	Nicht zutreffend, die Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.					
ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, die Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht zutreffend, die Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, die Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Remission

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung für Remission

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Zur Beurteilung der Remission wurden die folgenden Operationalisierungen betrachtet: • Remission: Die Remission ist definiert als die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA bei gleichzeitiger Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes. • Anhaltende Remission: Die anhaltende Remission ist definiert als die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA von Woche 12 bis Woche 52 bei gleichzeitiger Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes. • Komplette Remission: Die komplette Remission ist definiert als die Erfüllung aller im Folgenden genannten Kriterien: ○ Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA ○ Normalisierung der BSG (Absenkung auf < 30 mm/h; bei Werten ≥ 30 mm/h, für die die RZA nicht ursächlich ist, kann diese Bedingung als erfüllt gelten) ○ Normalisierung des CRP (Absenkung auf < 1 mg/dl) ○ Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes • Anhaltende komplette Remission: Die anhaltende komplette Remission ist definiert als die Erfüllung aller Kriterien der kompletten Remission von Woche 12 bis Woche 52. Im Vergleich zur kompletten Remission sind bei der anhaltenden kompletten Remission in Bezug auf die Normalisierung des CRP zusätzliche Kriterien zu berücksichtigen (z. B. die

Studie	Operationalisierung
	Absenkung des CRP auf < 1 mg/dl ohne Erhöhung auf ≥ 1 mg/dl [zu zwei konsekutiven Visiten]). Ergänzend werden deskriptive Auswertungen der folgenden Einzelkomponenten jeweils für alle Remissionsendpunkte dargestellt: • Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA • Normalisierung der BSG (Absenkung auf < 30 mm/h; bei Werten ≥ 30 mm/h, für die die RZA nicht ursächlich ist, kann diese Bedingung als erfüllt gelten) • Normalisierung des CRP (Absenkung auf < 1 mg/dl ohne Erhöhung auf ≥ 1 mg/dl [zu zwei konsekutiven Visiten]) • Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes Die Remissionsendpunkte wurden zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 36, Woche 44 und Woche 52. In diesem Dossier wird der Anteil an Patienten, die den jeweiligen Remissionsendpunkt zu Woche 52 erreicht hatten, dargestellt. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 52 den jeweiligen Remissionsendpunkt erreicht hatten, basiert auf dem Full Analysis Set in Periode 1 (FAS1). Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) inklusive der dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation in Kombination mit multipler Imputation (NRI-MI) ersetzt. Hierbei wurden die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wie folgt betrachtet: Werte nach vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation wurden als Non-Response gewertet; nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA wurden Werte mit Hilfe multipler Imputation ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen unter Ersatz fehlender Werte mit MI durchgeführt. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; CRP: C-reaktives Protein; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung der Remission erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Der Anteil der fehlenden Werte für die Remission zum Zeitpunkt Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (siehe Anhang 4-G). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Remissionsendpunkte trotz des moderaten Anteils fehlender Werte als niedrig bewertet. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Endpunktspezifisch wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht herabgestuft, wenn die Ergebnisse der Hauptanalyse und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, was nachfolgend beschrieben wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Remission

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Remission	80/148 (54,1)	27/76 (35,5)	1,47 [1,06; 2,05] p = 0,0213	2,08 [1,16; 3,73] p = 0,0140	0,18 [0,05; 0,32] p = 0,0089
Gesamtpopulation					
Remission	111/209 (53,1)	36/112 (32,1)	1,62 [1,21; 2,18] p = 0,0013	2,37 [1,46; 3,87] p = 0,0005	0,21 [0,10; 0,32] p = 0,0003
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Mit dem Endpunkt Remission wurde erhoben, wie viele Patienten zu Woche 52 eine Remission erreichten. Hier zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC. Im Studienarm Upadacitinib + GC erreichen über die Hälfte der Patienten (54,1 %) eine Remission zu Woche 52, während im Studienarm Placebo + GC nur 35,5 % der Patienten eine Remission erreichen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,47 [1,06; 2,05]; p = 0,0213). Dieses Ergebnis und das Ergebnis der Gesamtpopulation sind konsistent.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Remission	89/148 (60,1)	32/76 (42,1)	1,42 [1,04; 1,94] p = 0,0295	2,07 [1,12; 3,82] p = 0,0200	0,18 [0,04; 0,33] p = 0,0137
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts Remission bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Auswertung der Einzelkomponenten

Die Auswertung der Komponente „Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA“ zeigt, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 66,9 %; Placebo + GC: 59,2 %). Auch für die Komponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes“ zeigt sich, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 59,5 %; Placebo + GC: 39,5 %). Die Ergebnistabelle für die Einzelkomponenten ist in Anhang 4-G zu finden.

Über alle Einzelkomponenten hinweg zeigen sich vergleichbare Vorteile im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Vorteile im Endpunkt Remission werden also nicht maßgeblich durch einen der erhobenen Faktoren getrieben.

Anhaltende Remission

Tabelle 4-26: Ergebnisse für anhaltende Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Anhaltende Remission	71/148 (48,0)	24/76 (31,6)	1,48 [1,02; 2,14] p = 0,0374	1,94 [1,07; 3,49] p = 0,0283	0,16 [0,03; 0,29] p = 0,0181
Gesamtpopulation					
Anhaltende Remission	97/209 (46,4)	32/112 (28,6)	1,60 [1,15; 2,22] p = 0,0048	2,13 [1,30; 3,51] p = 0,0029	0,18 [0,07; 0,28] p = 0,0015
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für die anhaltende Remission zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC: Während im Studienarm Placebo + GC nur 31,6 % der Patienten diesen Endpunkt erreichen, ist dieser Anteil im Studienarm Upadacitinib + GC mit 48,0 % deutlich höher. Dies entspricht einem RR von 1,48

([95 %-KI]; p-Wert: [1,02; 2,14]; $p = 0,0374$). Das Ergebnis ist in Übereinstimmung mit dem in der Gesamtpopulation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für anhaltende Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Anhaltende Remission	78/148 (52,7)	28/76 (36,8)	1,42 [1,01; 2,01] p = 0,0460	1,90 [1,05; 3,45] p = 0,0349	0,16 [0,02; 0,30] p = 0,0240
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts anhaltende Remission bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Auswertung der Einzelkomponenten

Die Auswertung der Komponente „Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA von Woche 12 bis Woche 52“ zeigt, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer anhaltenden Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 46,6 %; Placebo + GC: 36,8 %). Auch für die Komponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes“ zeigt sich, dass unter

einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer anhaltenden Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 59,5 %; Placebo + GC: 39,5 %). Die Ergebnistabelle für die Einzelkomponenten ist in Anhang 4-G zu finden.

Über alle Einzelkomponenten hinweg zeigen sich vergleichbare Vorteile im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Vorteile im Endpunkt anhaltende Remission werden also nicht maßgeblich durch einen der erhobenen Faktoren getrieben.

Komplette Remission

Tabelle 4-28: Ergebnisse für komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Komplette Remission	76/148 (51,4)	16/76 (21,0)	2,40 [1,52; 3,80] p = 0,0002	4,07 [2,12; 7,83] p < 0,0001	0,31 [0,18; 0,43] p < 0,0001
Gesamtpopulation					
Komplette Remission	105/209 (50,2)	22/112 (19,6)	2,55 [1,72; 3,79] p < 0,0001	4,28 [2,47; 7,41] p < 0,0001	0,31 [0,21; 0,41] p < 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Analog zum Endpunkt Remission spiegelt der Endpunkt komplette Remission den Anteil der Patienten wider, die eine komplette Remission zu Woche 52 erreichen. Dabei muss auch eine Normalisierung der wichtigen prognostischen Parameter BSG und CRP erreicht werden. Mit 51,4 % erreichen in Population A im Studienarm Upadacitinib + GC über die Hälfte der Patienten, und damit mehr als doppelt so viele Patienten als im Studienarm Placebo + GC (21,0 %), diesen Endpunkt. Der deutliche Vorteil ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,40 [1,52; 3,80]; $p = 0,0002$). In der Gesamtpopulation liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC vor.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Komplette Remission	87/148 (58,8)	19/76 (25,0)	2,33 [1,52; 3,57] p = 0,0001	4,32 [2,25; 8,29] p < 0,0001	0,34 [0,21; 0,47] p < 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts komplette Remission bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Auswertung der Einzelkomponenten

Die Auswertung der Komponente „Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA“ zeigt, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer kompletten Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 66,9 %; Placebo + GC: 59,2 %). Auch für die Komponente „Normalisierung der BSG (< 30 mm/h)“ zeigt sich, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer kompletten Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 68,2 %; Placebo + GC: 56,6 %). Ebenso erreichen unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten eine „Normalisierung des CRP (< 1 mg/dl)“ als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 71,6 %; Placebo + GC: 52,6 %) und erfüllen damit dieses Kriterium einer kompletten Remission. Für die Komponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes“ zeigt sich ebenfalls, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer kompletten Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 59,5 %; Placebo + GC: 39,5 %). Die Ergebnistabelle für die Einzelkomponenten ist in Anhang 4-G zu finden.

Über alle Einzelkomponenten hinweg zeigen sich vergleichbare Vorteile im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Vorteile im Endpunkt komplette Remission werden also nicht maßgeblich durch einen der erhobenen Faktoren getrieben.

Anhaltende komplette Remission

Tabelle 4-30: Ergebnisse für anhaltende komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Anhaltende komplette Remission	58/148 (39,2)	15/76 (19,7)	1,94 [1,19; 3,19] p = 0,0085	2,55 [1,32; 4,93] p = 0,0051	0,19 [0,07; 0,31] p = 0,0016
Gesamtpopulation					
Anhaltende komplette Remission	78/209 (37,3)	18/112 (16,1)	2,28 [1,45; 3,59] p = 0,0004	3,07 [1,72; 5,49] p = 0,0002	0,21 [0,12; 0,30] p < 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

In Population A zeigt sich für die anhaltende komplette Remission ein deutlicher und statistisch signifikanter Behandlungseffekt für Upadacitinib + GC. Im Studienarm Upadacitinib + GC erreichen 39,2 % der Patienten diesen Endpunkt. Diesem Anteil stehen lediglich 19,7 % im Studienarm Placebo + GC gegenüber (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,94 [1,18; 3,18]; p = 0,0087). Dieses Ergebnis entspricht dem gezeigten Vorteil von Upadacitinib in der Gesamtpopulation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für anhaltende komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Anhaltende komplette Remission	65/148 (43,9)	18/76 (23,7)	1,77 [1,13; 2,78] p = 0,0128	2,37 [1,25; 4,49] p = 0,0081	0,19 [0,06; 0,32] p = 0,0033
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für das Erreichen einer anhaltenden kompletten Remission zeigt sich der deutliche statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC in Population A. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und die Aussagekraft der Ergebnisse der Hauptanalyse.

Auswertung der Einzelkomponenten

Die Auswertung der Komponente „Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA von Woche 12 bis Woche 52“ zeigt, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer anhaltenden kompletten Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 46,6 %; Placebo + GC: 36,8 %). Auch für die Komponente „Normalisierung der BSG (< 30 mm/h) von Woche 12 bis Woche 52“ zeigt sich, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer anhaltenden kompletten Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 50,7 %; Placebo + GC: 42,1 %). Unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC erreichen zudem mehr Patienten eine „Normalisierung des CRP (< 1 mg/dl) von Woche 12 bis Woche 52“ als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 64,9 %; Placebo + GC: 43,4 %) und erfüllen somit dieses Kriterium einer anhaltenden kompletten Remission. Für die Komponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Tapering-Regimes“ zeigt sich ebenfalls, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC mehr Patienten dieses Kriterium einer anhaltenden kompletten Remission erfüllen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 59,5 %; Placebo + GC: 39,5 %). Die Ergebnistabelle für die Einzelkomponenten ist in Anhang 4-G zu finden.

Über alle Einzelkomponenten hinweg zeigen sich vergleichbare Vorteile im Studienarm Upadacitinib + GC gegenüber dem Studienarm Placebo + GC. Die Vorteile im Endpunkt anhaltende komplette Remission werden also nicht durch einen der erhobenen Faktoren getrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.2 Rezidive

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Rezidive

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Ein Rezidiv ist definiert als ein Vorkommnis, das aus Sicht des Prüfarztes das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der RZA darstellt oder die Erhöhung der BSG auf > 30mm/h aufgrund der RZA. Zusätzlich musste in beiden Fällen die Notwendigkeit einer Erhöhung der GC-Dosis bestanden haben. Ein Rezidiv konnte nur bei Patienten festgestellt werden, die in einer der vorausgehenden Untersuchungen kein Wiederauftreten von RZA-Symptomen und Anzeichen sowie eine Normalisierung der BSG, ohne Erhöhung der GC-Dosis, erreicht hatten. Das Vorliegen von Rezidiven wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 36, Woche 44 und Woche 52. Zu Beurteilung der Rezidive wurden die folgenden Operationalisierungen betrachtet: • Zeit bis zum ersten Rezidiv In diesem Dossier wird die Zeit bis zum ersten Rezidiv zu Woche 52 dargestellt. Für die Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit wurde hierbei mittels des Kaplan-Meier (KM)-Schätzers berechnet. Die Berechnung des HR erfolgte mittels einer stratifizierten Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen GC-Dosis zu Baseline, Krankheitsstatus zu Baseline). Der p-Wert wurde mit dem Log-Rank-Test berechnet. Patienten wurden zu Baseline zensiert, falls zu keinem Zeitpunkt die Abwesenheit von RZA-Symptomen und Anzeichen sowie eine Normalisierung der BSG, ohne Erhöhung der GC-Dosis, erreicht wurde und somit kein Rezidiv auftreten konnte. Patienten, die die Kriterien zum Rückgang der RZA erfüllen, aber nie ein Rezidiv erleben, wurden zu der letzten Bewertung zensiert. Neben dem KM-Schätzer wird die Zeit bis zum ersten Rezidiv anhand einer KM-Kurve grafisch dargestellt. • Erfahrung mindestens eines Rezidivs In diesem Dossier wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv zu Woche 52 dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. - Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf In diesem Dossier wird die Anzahl der Rezidive je Patient zu Woche 52 dargestellt. Für die Anzahl der Rezidive je Patienten zu Woche 52 wurde das Verhältnis der mittleren Rezidivrate zwischen den Studienarmen als Rate Ratio mittels eines GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Beobachtungsdauer als Offset berechnet. Als Kovariaten wurden der Behandlungsarm sowie die Stratifizierungsvariablen verwendet. Ergänzend werden die deskriptiven Auswertungen der folgenden Einzelkomponenten für die Rezidive dargestellt: - Wiederauftreten von Anzeichen oder Symptomen der RZA - Erhöhung der BSG auf > 30 mm/h aufgrund der RZA - Erhöhung der GC-Dosis Die Analysen zu den Endpunkten der Rezidive basieren auf dem FAS1. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen und es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Auch nach Auftreten von interkurrenten Ereignissen (vorzeitige Beendigung der Studienmedikation, Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA) fand keine Ersetzung statt. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; GLM: Generalisiertes lineares Modell; HR: Hazard Ratio; KM: Kaplan-Meier; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellerarteriitis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung der Rezidive erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Daher wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum ersten Rezidiv

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Rezidiv aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Zeit bis zum ersten Rezidiv	42/148 (28,4)	NB [NB; NB]	35/76 (46,0)	323,00 [211,00; NB]	0,51 [0,33; 0,80] p = 0,0012

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtpopulation					
Zeit bis zum ersten Rezidiv	65/209 (31,1)	NB [NB; NB]	53/112 (47,3)	323,00 [295,00; NB]	0,57 [0,40; 0,83] p = 0,0008
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Berechnung der medianen Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung des Hazard Ratios mittels stratifizierter Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test. Ein HR kleiner Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar					

Ein großer Teil der RZA-Patienten erleidet unter der bisherigen Therapie Placebo + GC Rezidive. Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zum ersten Rezidiv zeigt sich in Population A ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil im Studienarm Upadacitinib + GC (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,0012). Dieser Vorteil wird auch anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-2 ersichtlich. In der Gesamtpopulation liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC vor.

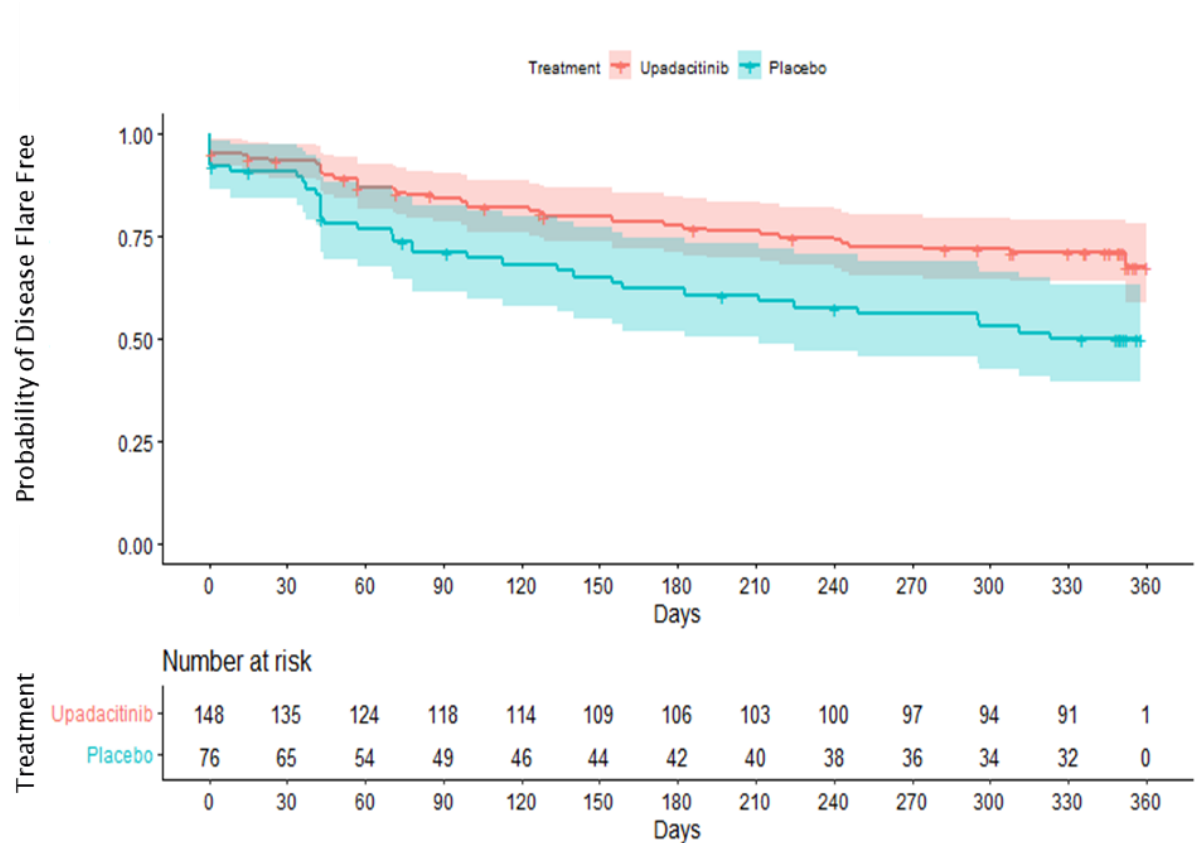


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Rezidiv aus der Studie SELECT-GCA – Population A

Erfahrung mindestens eines Rezidivs

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Erfahrung mindestens eines Rezidivs aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Erfahrung mindestens eines Rezidivs	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	0,63 [0,44; 0,896] p = 0,0102	0,48 [0,27; 0,85] p = 0,0126	-0,18 [-0,33; -0,02] p = 0,0095
Gesamtpopulation					
Erfahrung mindestens eines Rezidivs	65/209 (31,1)	53/112 (47,3)	0,67 [0,50; 0,88] p = 0,0040	0,51 [0,31; 0,82] p = 0,0051	-0,16 [-0,29; -0,03] p = 0,0044
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Zusätzlich zu der Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde die Erfahrung mindestens eines Rezidivs (Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv) erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Upadacitinib + GC. Im Studienarm Placebo + GC erfuhren 46,0 % der Patienten mindestens ein Rezidiv, während es im Studienarm Upadacitinib + GC mit nur 28,4 % deutlich weniger waren (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,0102). Auch in der Gesamtpopulation traten im Studienarm Upadacitinib + GC signifikant weniger Rezidive auf als im Studienarm Placebo + GC.

Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	148	0,36 [0,27; 0,48]	76	0,63 [0,47; 0,86]	0,57 [0,38; 0,84] p = 0,0048

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtpopulation					
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	209	0,40 [0,32; 0,51]	112	0,68 [0,55; 0,86]	0,59 [0,43; 0,81] p = 0,0011
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Berechnung des Rate Ratios mittels GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Beobachtungsdauer als Offset. Als Kovariaten wurden der Behandlungsarm sowie die Stratifizierungsvariablen verwendet. Ein Rate Ratio kleiner Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall					

Für den Endpunkt Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf ergibt sich in Population A ebenfalls ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,38; 0,84]; p = 0,0048). Damit zeigt sich, dass insgesamt im Studienarm Upadacitinib + GC weniger Rezidive auftraten als im Studienarm Placebo + GC. Dies spiegelt sich ebenfalls in dem statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamtpopulation wider.

Darstellung der Einzelkomponenten

Die Auswertung der Komponente „Wiederauftreten von Anzeichen oder Symptomen der RZA“ zeigt, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC weniger Patienten dieses Kriterium für ein Rezidiv aufwiesen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 31,1 %; Placebo + GC: 40,8 %). Des Weiteren liegt für die Komponente „Erhöhung der BSG auf > 30 mm/h aufgrund der RZA“ kein Unterschied zwischen den Studienarmen (Upadacitinib + GC: 61,5 %; Placebo + GC: 61,8 %) und damit für dieses Kriterium für ein Rezidiv vor. Die Auswertung der Komponente „Erhöhung der GC-Dosis“ ergibt, dass unter einer Therapie mit Upadacitinib + GC weniger Patienten dieses Kriterium für ein Rezidiv aufwiesen als im Studienarm Placebo + GC (Upadacitinib + GC: 54,7 %; Placebo + GC: 60,5 %). Die Ergebnistabelle für die Einzelkomponenten ist in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.3 Steroidreduktion

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Steroidreduktion

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Die Reduktion der Glukokortikoid (GC)-Dosis ist ein anerkanntes Therapieziel in der Behandlung der RZA. Die Steroidreduktion in der Studie SELECT-GCA wurde daher anhand der folgenden Operationalisierungen betrachtet: • Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen • Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 • Kumulative Steroiddosis (ergänzende Darstellung) <i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen:</i> Patienten, die eine Verschlechterung der Symptome einer RZA aufwiesen, konnten der Einschätzung des Prüfarztes entsprechend mit einer Escape-Therapie mit Prednison / Prednisolon beginnen. Die Escape-Therapie wird im Zusammenhang mit dem Auftreten von RZA-Anzeichen / -Symptomen dargestellt. Hiervon abzugrenzen sind Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben (Anzeichen oder Symptome einer RZA ODER ein auf die RZA zurückzuführender Anstieg der BSG > 30 mm/h UND die Notwendigkeit die GC-Dosis zu erhöhen). In diesem Dossier wird der Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen, dargestellt. Der Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen, basiert auf dem FAS1. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. <i>Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52:</i> In diesem Dossier wird die anteilige Dauer dargestellt, in der die GC-Dosis unterhalb von 5 mg / Tag und damit unterhalb der Cushing-Schwelle lag. Hierfür wurde die durchschnittliche Wochendosis herangezogen und geprüft, ob diese unterhalb von $7 \times 5 = 35$ mg lag. Die mittlere Rate beschreibt den durchschnittlichen Anteil der Studiendauer je Patient mit einer GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle.

Studie	Operationalisierung
	Für die Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) zu Woche 52 wurde das Verhältnis der mittleren Raten unterhalb der Cushing-Schwelle als Rate Ratio mittels eines GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Studiendauer als Offset berechnet. Als Kovariaten wurden der Behandlungsarm sowie die Stratifizierungsvariablen verwendet. <i>Kumulative Steroiddosis (ergänzende Darstellung)</i> Die kumulative Steroiddosis wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 36, Woche 44 und Woche 52. In diesem Dossier wird die kumulative Steroiddosis bis Woche 52 deskriptiv dargestellt. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen und es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Auch nach Auftreten von interkurrenten Ereignissen (vorzeitige Beendigung der Studienmedikation, vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie, Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA) fand keine Ersetzung statt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; GLM: Generalisiertes lineares Modell; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Steroidreduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung der Steroidreduktion erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der

Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Die Auswertungen umfassen alle Patienten, da die GC-Gabe kontinuierlich bis zum Zeitpunkt des Studienaustritts erfasst wurde. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Steroidreduktion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	34/148 (23,0)	32/76 (42,1)	0,56 [0,37; 0,83] p = 0,0040	0,42 [0,23; 0,77] p = 0,0049	-0,19 [-0,34; -0,04] p = 0,0039
Gesamtpopulation					
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	50/209 (23,9)	46/112 (41,1)	0,59 [0,42; 0,81] p = 0,0014	0,45 [0,28; 0,74] p = 0,0017	-0,17 [-0,29; -0,05] p = 0,0018
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Initiierung einer Escape-Therapie ist unmittelbar mit einer erhöhten GC-Exposition verbunden, ihre Vermeidung ist daher ein wichtiges therapeutisches Ziel für Patienten mit RZA. Für den Endpunkt Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen zeigt sich in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC. Während im Studienarm Placebo + GC 42,1 % der Patienten eine Escape-Therapie benötigten, war dies nur bei 23,0 % im Studienarm Upadacitinib + GC der Fall (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,37; 0,83]; p = 0,0040). In der Gesamtpopulation liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC vor.

Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate ^c [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate ^c [95 %-KI]	Rate ratio [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52	148	0,59 [0,54; 0,63]	76	0,32 [0,29; 0,37]	1,81 [1,56; 2,10] p < 0,0001
Gesamtpopulation					
Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52	209	0,60 [0,56; 0,64]	112	0,34 [0,31; 0,37]	1,77 [1,58; 1,98] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate ^c [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate ^c [95 %-KI]	Rate ratio [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Berechnung des Rate Ratios mittels GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Studiendauer als Offset. Als Kovariaten wurden der Behandlungsarm sowie die Stratifizierungsvariablen verwendet.					
Ein Rate Ratio größer Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Durchschnittlicher Anteil der Studiendauer je Patient mit einer GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle.					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall					

Für den Endpunkt Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 liegt in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC vor (Rate Ratio [95 %-KI; p-Wert: 1,81 [1,56; 2,10]; $p < 0,0001$). Auch in der Gesamtpopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib + GC.

Kumulative Steroiddosis

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Kumulative Steroiddosis aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a (N = 209)		Placebo + GC ^b (N = 112)	
	Anzahl Patienten	Mittelwert (SD)	Anzahl Patienten	Mittelwert (SD)
Population A				
Kumulative Steroiddosis (mg)	128	2471,3 (1870,60)	61	3652,3 (1642,41)
Gesamtpopulation				
Kumulative Steroiddosis (mg)	180	2283,9 (1840,02)	90	3388,3 (1463,14)
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)				
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime				

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a (N = 209)		Placebo + GC ^b (N = 112)	
	Anzahl Patienten	Mittelwert (SD)	Anzahl Patienten	Mittelwert (SD)
gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).				
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Ergänzend wird die kumulative Steroiddosis im Studienverlauf deskriptiv dargestellt. Es zeigt sich, dass sowohl in Population A als auch in der Gesamtpopulation Patienten im Studienarm Placebo + GC eine signifikant höhere kumulative Steroiddosis erhielten als im Studienarm Upadacitinib + GC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.4 Allgemeiner Gesundheitszustand – RCT

4.3.1.3.1.2.4.1 EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die EQ-5D VAS eingesetzt, ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch welches der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtesten vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: besten vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Die EQ-5D VAS wurde zu folgenden Messzeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 8, Woche 24 und Woche 52.

Studie	Operationalisierung
	In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung auf der EQ-5D VAS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (gegenüber Baseline) zu Woche 52 herangezogen. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf der EQ-5D VAS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 52 basiert auf dem FAS1. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. Hierbei wurden die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wie folgt betrachtet: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation und nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA fand keine Ersetzung statt; nach einer vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie wurden Werte als Non-Response imputiert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI durchgeführt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung der EQ-5D VAS erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der

Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Der Anteil der fehlenden Werte für die EQ-5D VAS zum Zeitpunkt Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (Tabelle 4-44). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt trotz des moderaten Anteils fehlender Werte als niedrig eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Rücklaufquote für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)

Zeitpunkt	Upadacitinib + GC ^a n/N (%)	Placebo + GC ^b n/N (%)
Baseline	130/148 (87,8)	62/76 (81,6)
Woche 8	133/148 (89,9)	66/76 (86,8)
Woche 24	125/148 (84,5)	64/76 (84,2)
Woche 52	121/148 (81,8)	54/76 (71,0)
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten ohne fehlenden Wert		

Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 %	22/148 (14,9)	6/76 (7,9)	1,86 [0,79; 4,38] p = 0,1580	2,00 [0,78; 5,18] p = 0,1510	0,07 [-0,01; 0,15] p = 0,1015

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Gesamtpopulation					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 %	32/209 (15,3)	8/112 (7,1)	2,16 [1,03; 4,52] p = 0,0420	2,37 [1,05; 5,35] p = 0,0378	0,08 [0,01; 0,15] p = 0,0190
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den allgemeinen Gesundheitszustand, ermittelt mit Hilfe der EQ-5D VAS, ergibt sich für Population A ein numerischer Vorteil für Upadacitinib + GC im Vergleich zum Studienarm Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,86 [0,79; 4,38]; p = 0,1580). Dieser numerische Vorteil wird auch in Abbildung 4-3 im zeitlichen Verlauf ersichtlich. Der Anteil der Responder zur jeweiligen Visite findet sich in Anhang 4-G. In der Gesamtpopulation ist der Unterschied statistisch signifikant.

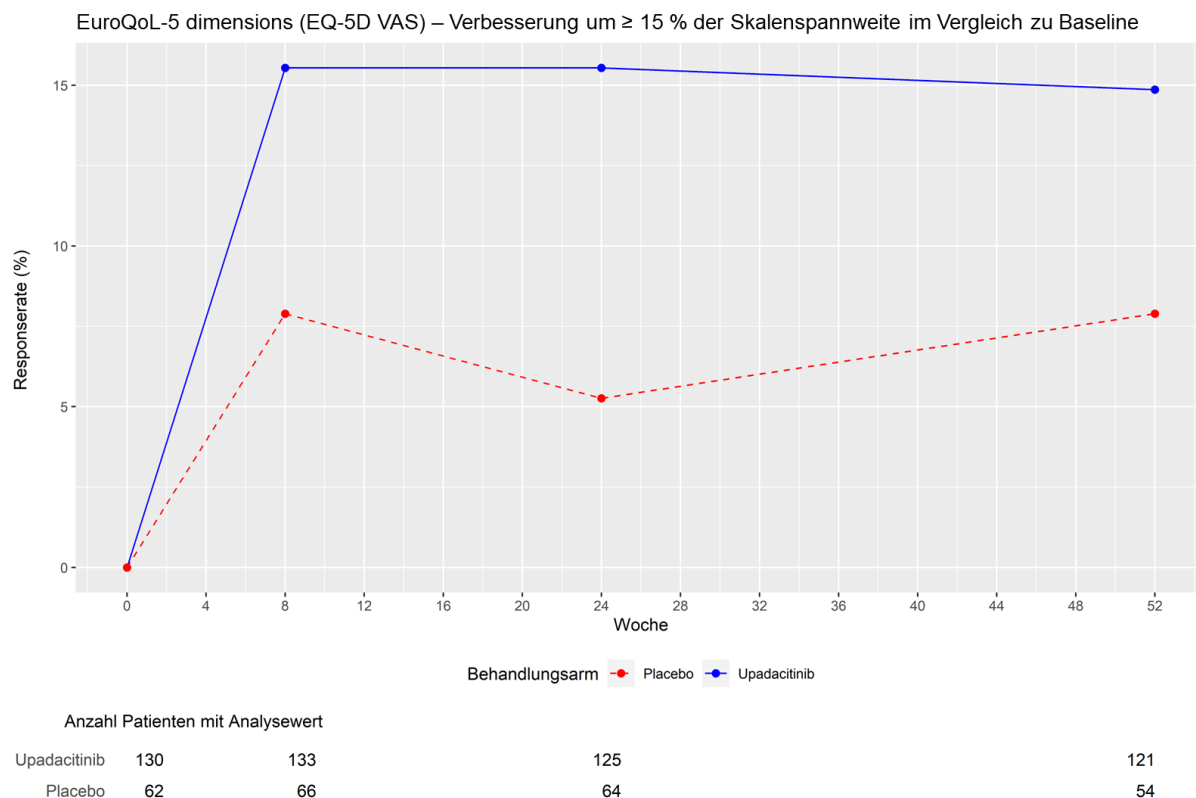


Abbildung 4-3: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auf der EQ-5D VAS um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Population A

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 %	42/148 (28,4)	16/76 (21,0)	1,38 [0,69; 2,75] p = 0,3615	1,52 [0,62; 3,70] p = 0,3562	0,07 [-0,08; 0,23] p = 0,3403
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation für fehlende Werte des Endpunkts EQ-5D VAS bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.4.2 FACIT-F

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von FACIT-F

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Die Erhebung der Fatigue erfolgte mittels des FACIT-F als patientenberichteter Endpunkt. Der FACIT-F ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Fatigue. Der Fragebogen zur Fatigue ermittelt mithilfe einer 5-Punkte-Likert-Skala über 13 Fragen einen Gesamtscore, der das Ausmaß der Fatigue beschreibt. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studie	Operationalisierung
	Der FACIT-F wurde zu folgenden Messzeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 8, Woche 12, Woche 24 und Woche 52. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ($\cong 8$ Punkten; gegenüber Baseline) zu Woche 52 herangezogen. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um $\geq 15\%$ zu Woche 52 basiert auf dem FAS1. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. Hierbei wurden die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wie folgt betrachtet: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation und nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA fand keine Ersetzung statt; nach einer vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie wurden Werte als Non-Response imputiert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI durchgeführt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung des FACIT-F erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der Behandlung,

der sie zugeteilt wurden. Der Anteil der fehlenden Werte für den FACIT-F zum Zeitpunkt Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (Tabelle 4-49). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt trotz des moderaten Anteils fehlender Werte als niedrig eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-F für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Rücklaufquote für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)

Zeitpunkt	Upadacitinib + GC ^a n/N (%)	Placebo + GC ^b n/N (%)
Baseline	132/148 (89,2)	62/76 (81,6)
Woche 8	132/148 (89,2)	66/76 (86,8)
Woche 12	131/148 (88,5)	68/76 (89,5)
Woche 24	125/148 (84,5)	64/76 (84,2)
Woche 52	121/148 (81,8)	54/76 (71,0)
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten ohne fehlenden Wert		

Tabelle 4-50: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
FACIT-F Verbesserung $\geq 15\%$	11/148 (7,4)	4/76 (5,3)	1,37 [0,46; 4,12] p = 0,5695	1,42 [0,43; 4,66] p = 0,5677	0,02 [-0,04; 0,09] p = 0,5170
Gesamtpopulation					
FACIT-F Verbesserung $\geq 15\%$	14/209 (6,7)	6/112 (5,4)	1,26 [0,50; 3,18] p = 0,6226	1,29 [0,47; 3,49] p = 0,6207	0,01 [-0,04; 0,07] p = 0,6247
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den FACIT-F ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC in Population A (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,37 [0,46; 4,12]; p = 0,5695) (Abbildung 4-4, Anteil der Responder zur jeweiligen Visite in Anhang 4-G) und in der Gesamtpopulation.

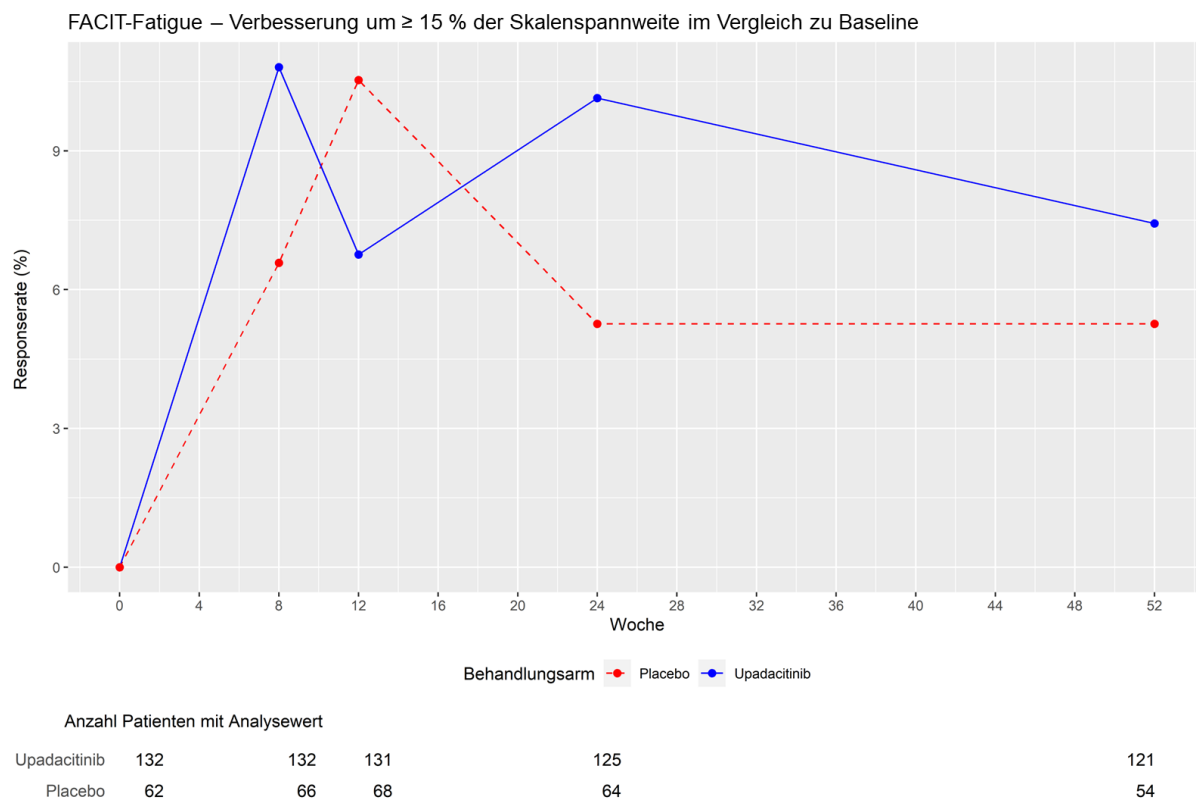


Abbildung 4-4: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-F um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Population A

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
FACIT-F Verbesserung $\geq 15\%$	23/148 (15,5)	13/76 (17,1)	0,95 [0,38; 2,35] p = 0,9113	0,93 [0,32; 2,76] p = 0,9005	-0,01 [-0,16; 0,13] p = 0,8697
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts FACIT-F bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.4.3 PGA

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von PGA

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Das PGA ist ein Messinstrument mit einem Item, das die Patienten nach dem Gesamteinfluss der RZA auf sich und ihr Leben zum Zeitpunkt der Erhebung befragt. Es handelt sich um eine VAS mit einer Skala von 0 (überhaupt kein Einfluss) bis 100 (schlimmster möglicher Einfluss). Das PGA wurde zu folgenden Messzeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 24 und Woche 52. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des PGA um ≥ 15 % der Skalenspannweite (gegenüber Baseline) zu Woche 52 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGA um $\geq 15\%$ zu Woche 52 basiert auf dem FAS1. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. Hierbei wurden die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wie folgt betrachtet: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation und nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA fand keine Ersetzung statt; nach einer vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie wurden Werte als Non-Response imputiert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI durchgeführt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; PGA: Patient Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung des PGA erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Der Anteil der fehlenden Werte für das PGA zum Zeitpunkt Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (Tabelle 4-54). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine

ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt trotz des moderaten Anteils fehlender Werte als niedrig eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGA für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Rücklaufquote für PGA aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)

Zeitpunkt	Upadacitinib + GC ^a n/N (%)	Placebo + GC ^b n/N (%)
Baseline	130/148 (87,8)	62/76 (81,6)
Woche 24	133/148 (89,9)	69/76 (90,8)
Woche 52	124/148 (83,8)	57/76 (75,0)
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten ohne fehlenden Wert; PGA: Patient Global Assessment		

Tabelle 4-55: Ergebnisse für PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
PGA Verbesserung ≥ 15 %	49/148 (33,1)	16/76 (21,1)	1,55 [0,95; 2,54] p = 0,0793	1,82 [0,95; 3,49] p = 0,0696	0,12 [0,00; 0,24] p = 0,0470
Gesamtpopulation					
PGA Verbesserung ≥ 15 %	76/209 (36,4)	23/112 (20,5)	1,78 [1,19; 2,67] p = 0,0054	2,23 [1,30; 3,81] p = 0,0036	0,16 [0,06; 0,26] p = 0,0018

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGA: Patient Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den PGA ergibt sich ein numerischer Vorteil für Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC in Population A (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,55 [0,95; 2,54]; p = 0,0793), die Risikodifferenz erreicht hier statistische Signifikanz (RD [95 %-KI; p-Wert: 0,12 [0,00; 0,24]; p = 0,0470). Dieser numerische Vorteil in Population A wird auch in Abbildung 4-5 im zeitlichen Verlauf ersichtlich. Der Anteil der Responder zur jeweiligen Visite findet sich in Anhang 4-G. In der Gesamtpopulation erreicht dieser Endpunkt in allen Effektschätzern statistische Signifikanz.



Abbildung 4-5: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGA um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline – Population A

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-56: Ergebnisse für PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
PGA Verbesserung $\geq 15\%$	87/148 (58,8)	36/76 (47,4)	1,24 [0,83; 1,86] p = 0,2949	1,56 [0,69; 3,53] p = 0,2843	0,11 [-0,09; 0,31] p = 0,2849
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PGA: Patient Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts PGA bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.4.4 PGIC

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von PGIC

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Der PGIC wird eingesetzt, um die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn von den Patienten bewerten zu lassen. In der Studie SELECT-GCA wurde mittels des PGIC die Veränderung des Symptoms „Schmerz im Zusammenhang mit der RZA“ im Vergleich zum Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation abgefragt. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-stufigen Skala: „sehr starke Verbesserung“, „starke

Studie	Operationalisierung
	Verbesserung“, „leichte Verbesserung“, „keine Änderung“, „leichte Verschlechterung“, „starke Verschlechterung“, „sehr starke Verschlechterung“. Der PGIC wurde zu folgenden Messzeitpunkten erhoben: Woche 8, Woche 12, Woche 24 und Woche 52. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“; gegenüber Baseline) zu Woche 52 herangezogen. Der Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGIC zu Woche 52 basiert auf dem FAS1. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. Hierbei wurden die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wie folgt betrachtet: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation und nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA fand keine Ersetzung statt; nach einer vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie wurden Werte als Non-Response imputiert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI durchgeführt. Zudem wird der Anteil an Patienten mit einer starken Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“; gegenüber Baseline) zu Woche 52 ergänzend in diesem Dossier dargestellt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PGIC: Patient Global Impression of Change						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung des PGIC erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Der Anteil der fehlenden Werte für den PGIC zum Zeitpunkt Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (Tabelle 4-59). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt trotz des moderaten Anteils fehlender Werte als niedrig eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Rücklaufquote für PGIC aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)

Zeitpunkt	Upadacitinib + GC^a n/N (%)	Placebo + GC^b n/N (%)
Woche 8	133/148 (89,9)	66/76 (86,8)
Woche 12	131/148 (88,5)	67/76 (88,2)
Woche 24	125/148 (84,5)	64/76 (84,2)
Woche 52	121/148 (81,8)	54/76 (71,0)
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten ohne fehlenden Wert, PGIC: Patient Global Impression of Change		

Patienten mit jeglicher Verbesserung

Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
PGIC jegliche Verbesserung ^c	90/148 (60,8)	28/76 (36,8)	1,62 [1,18; 2,23] p = 0,0027	2,66 [1,49; 4,77] p = 0,0010	0,24 [0,11; 0,37] p = 0,0005
Gesamtpopulation					
PGIC jegliche Verbesserung ^c	126/209 (60,3)	42/112 (37,5)	1,61 [1,24; 2,10] p = 0,0003	2,60 [1,61; 4,19] p = 0,0001	0,23 [0,12; 0,34] p = 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“)					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt PGIC – jegliche Verbesserung besteht in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,18; 2,23]; p = 0,0027). Während im Studienarm Placebo + GC nur 36,8 % der Patienten von einer Verbesserung berichten, ist dies bei über der Hälfte der Patienten (60,8 %) im Studienarm Upadacitinib + GC der Fall. Dieser deutliche statistisch signifikante Vorteil in Population A wird auch in Abbildung 4-6 im zeitlichen Verlauf ersichtlich. Der Anteil der Responder zur jeweiligen Visite findet sich in Anhang 4-G. Das Ergebnis ist konsistent zur Gesamtpopulation, für die ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC vorliegt.

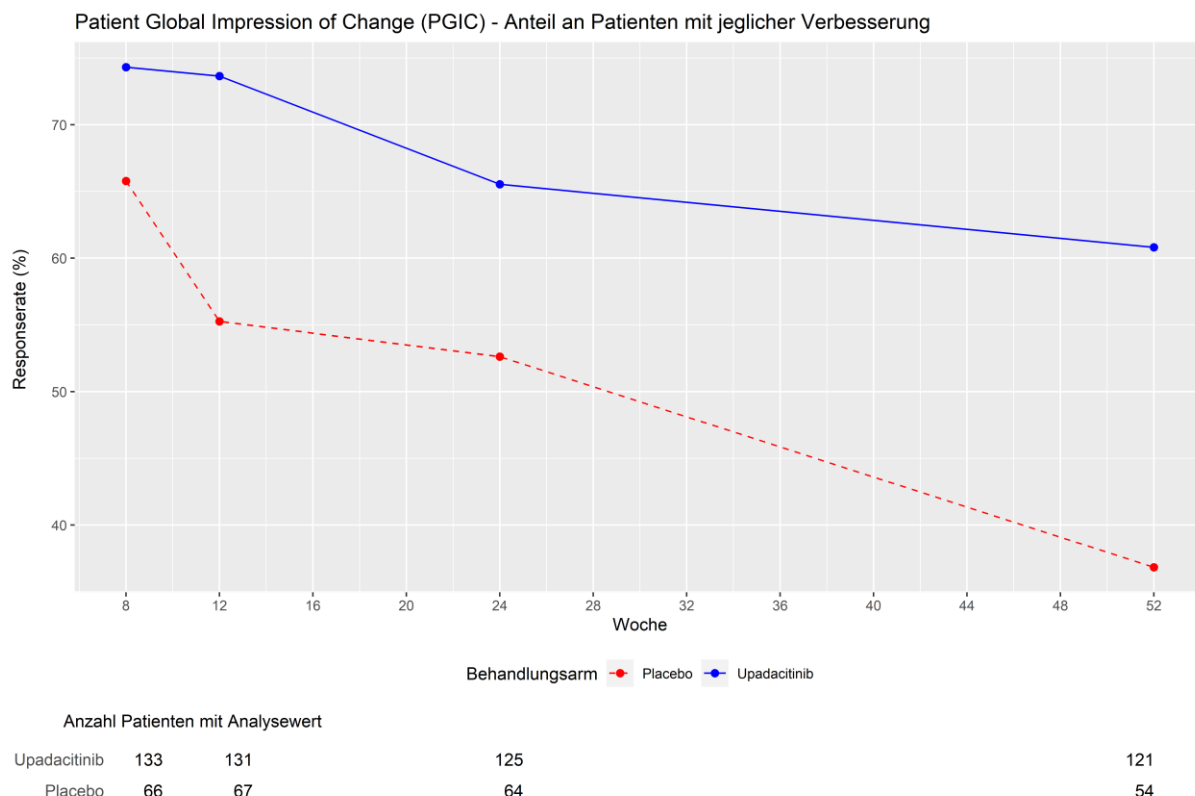


Abbildung 4-6: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im PGIC im Vergleich zu Baseline – Population A

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
PGIC jegliche Verbesserung ^c	140/148 (94,6)	58/76 (76,3)	1,24 [1,04; 1,48] p = 0,0148	5,69 [1,76; 18,33] p = 0,0036	0,18 [0,05; 0,32] p = 0,0076
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					

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

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

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

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

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

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts PGIC – jegliche Verbesserung bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC. Dies bestätigt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse.

Ergänzend wurden zudem die Patienten mit einer starken Verbesserung im PGIC ausgewertet.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für PGIC – starke Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
PGIC starke Verbesserung ^c	79/148 (53,4)	25/76 (32,9)	1,59 [1,12; 2,26] p = 0,0087	2,34 [1,30; 4,22] p = 0,0048	0,20 [0,07; 0,34] p = 0,0025
Gesamtpopulation					
PGIC starke Verbesserung ^c	107/209 (51,2)	35/112 (31,2)	1,64 [1,21; 2,22] p = 0,0013	2,37 [1,45; 3,88] p = 0,0006	0,20 [0,09; 0,31] p = 0,0004
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Anteil an Patienten mit starker Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“)					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Auch bei Betrachtung der Patienten mit einer starken Verbesserung des PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [1,12; 2,26]; p = 0,0087). Während im Studienarm Placebo + GC nur 32,9 % der Patienten von einer starken Verbesserung berichten, ist dies bei 53,4 % der Patienten im Studienarm Upadacitinib + GC der Fall. Das Ergebnis ist konsistent zur Gesamtpopulation, für die ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib vorliegt. Somit zeigen sich konsistente Effekte zwischen den beiden Operationalisierungen des PGIC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Short Form-36 (SF-36)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Der Short Form-36 (SF-36) ist ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten und kommt in klinischen sowie in Interventions- und Bevölkerungsstudien zum Einsatz. Im SF-36 Version 2 werden mittels 36 Fragen acht Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) auf einer Skala von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst. Aus diesen Dimensionen können zwei Summen-Scores berechnet werden: der Physical Health Component Summary Score (PCS) und der MCS. Die Berechnung des PCS und des MCS erfolgt über ein Norm-Based-Scoring auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10, ein definiertes Minimum und Maximum haben die Summen-Scores daher nicht. Der SF-36 wurde zu folgenden Messzeitpunkten erhoben: Baseline, Woche 8, Woche 12, Woche 24 und Woche 52. MCS In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52 herangezogen. Dies entspricht einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite. PCS In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,45$ Punkte (gegenüber Baseline) zu Woche 52 herangezogen. Dies entspricht einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,6$ bzw. $\geq 9,45$ Punkte (MCS / PCS) zu Woche 52 basiert auf dem FAS1. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des CMH-Tests stratifiziert nach GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das RR, das OR und die RD inklusive der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte als Effektschätzer berechnet. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. Hierbei wurden die verschiedenen interkurrenten Ereignisse wie folgt betrachtet: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation und nach der Einnahme von mehr als 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA fand keine Ersetzung statt; nach einer vom Prüfarzt initiierte GC-Escape-Therapie wurden Werte als Non-Response imputiert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI durchgeführt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; PCS: Physical Health Component Summary Score; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; SF-36: Short Form-36	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung des SF-36 erfolgte zu Woche 52 für alle randomisierten Patienten entsprechend der Behandlung, der sie zugeteilt wurden. Der Anteil der fehlenden Werte für den SF-36 zum Zeitpunkt Woche 52 nach Studienbeginn ist in beiden Studienarmen als moderat einzustufen (Tabelle 4-65). Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt trotz des moderaten Anteils fehlender Werte als niedrig eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Rücklaufquote für SF-36 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)

Zeitpunkt	Upadacitinib + GC ^a n/N (%)	Placebo + GC ^b n/N (%)
Baseline	133/148 (89,9)	62/76 (81,6)
Woche 8	133/148 (89,9)	66/76 (86,8)
Woche 12	131/148 (88,5)	68/76 (89,5)
Woche 24	125/148 (84,5)	64/76 (84,2)
Woche 52	121/148 (81,8)	53/76 (69,7)

Zeitpunkt	Upadacitinib + GC ^a n/N (%)	Placebo + GC ^b n/N (%)
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten ohne fehlenden Wert; SF-36: Short Form-36		

SF-36-MCS

Tabelle 4-66: Ergebnisse für SF-36-MCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
SF-36-MCS Verbesserung ≥ 15 %	14/148 (9,5)	5/76 (6,6)	1,42 [0,53; 3,79] p = 0,4860	1,46 [0,51; 4,23] p = 0,4832	0,03 [-0,04; 0,10] p = 0,4393
Gesamtpopulation					
SF-36-MCS Verbesserung ≥ 15 %	21/209 (10,1)	7/112 (6,2)	1,62 [0,71; 3,70] p = 0,2545	1,69 [0,69; 4,11] p = 0,2498	0,04 [-0,02; 0,10] p = 0,2192
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36					

Für den Endpunkt SF-36-MCS zeigt sich in Population A ein numerischer Vorteil von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,42 [0,53; 3,79]; p = 0,4860) (Abbildung 4-7). Der Anteil der Responder zur jeweiligen Visite findet sich in Anhang 4-G. Dies entspricht auch dem Ergebnis in der Gesamtpopulation.

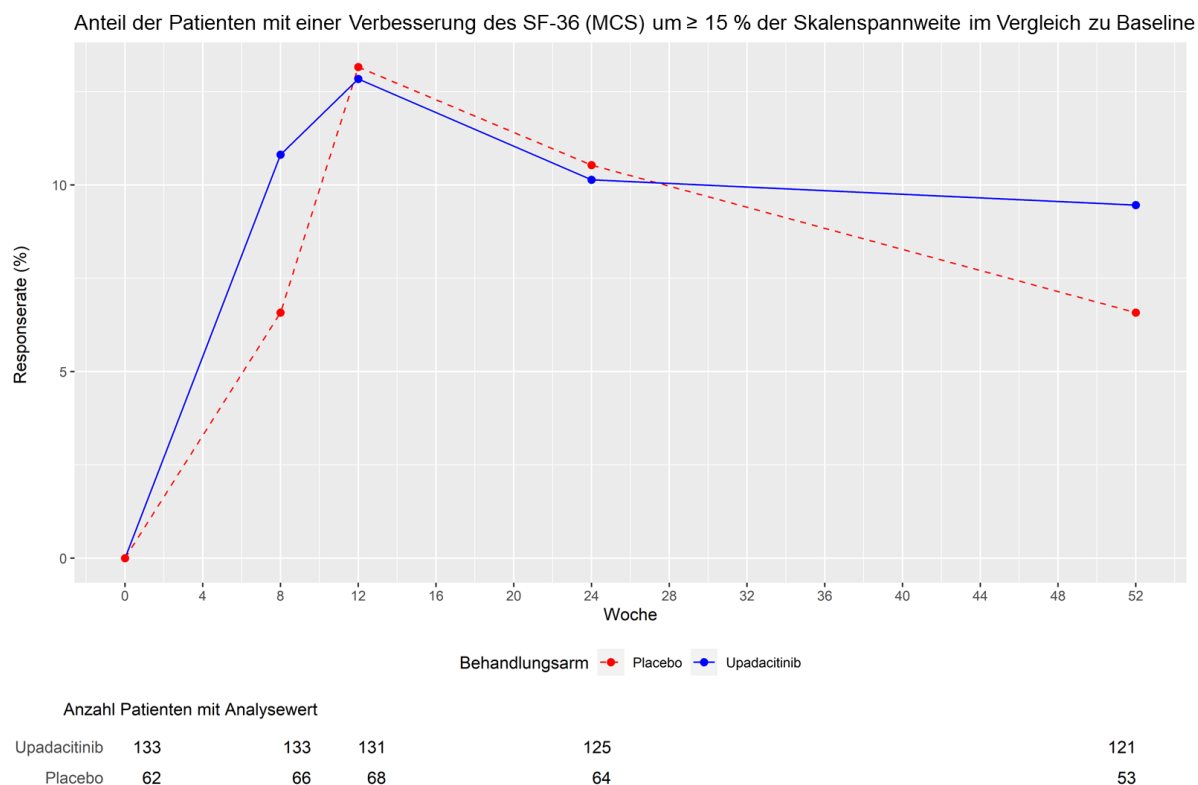


Abbildung 4-7: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite auf der MCS des SF-36 im Vergleich zu Baseline – Population A

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36-MCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
SF36-MCS Verbesserung ≥ 15 %	24/148 (16,2)	12/76 (15,8)	1,04 [0,42; 2,59] p = 0,9349	1,04 [0,35; 3,08] p = 0,9441	0,00 [-0,14; 0,14] p = 0,9633
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko, SF-36: Short Form-36					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts SF-36-MCS bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse.

SF-36-PCS

Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36-PCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
SF-36-PCS Verbesserung ≥ 15 %	14/148 (9,5)	4/76 (5,3)	1,78 [0,60; 5,22] p = 0,2959	1,86 [0,59; 5,86] p = 0,2907	0,04 [-0,03; 0,11] p = 0,2324
Gesamtpopulation					
SF-36-PCS Verbesserung ≥ 15 %	21/209 (10,1)	6/112 (5,4)	1,87 [0,78; 4,49] p = 0,1621	1,96 [0,77; 5,01] p = 0,1580	0,05 [-0,01; 0,11] p = 0,1149
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Health Component Summary Score; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36					

Die Ergebnisse des Endpunkts SF-36-PCS zeigen in Population A einen numerischen Vorteil für Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,78 [0,60; 5,22]; p = 0,2959) (Abbildung 4-8). Der Anteil der Responder zur jeweiligen Visite findet sich in Anhang 4-G. Diese Ergebnisse und die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent.

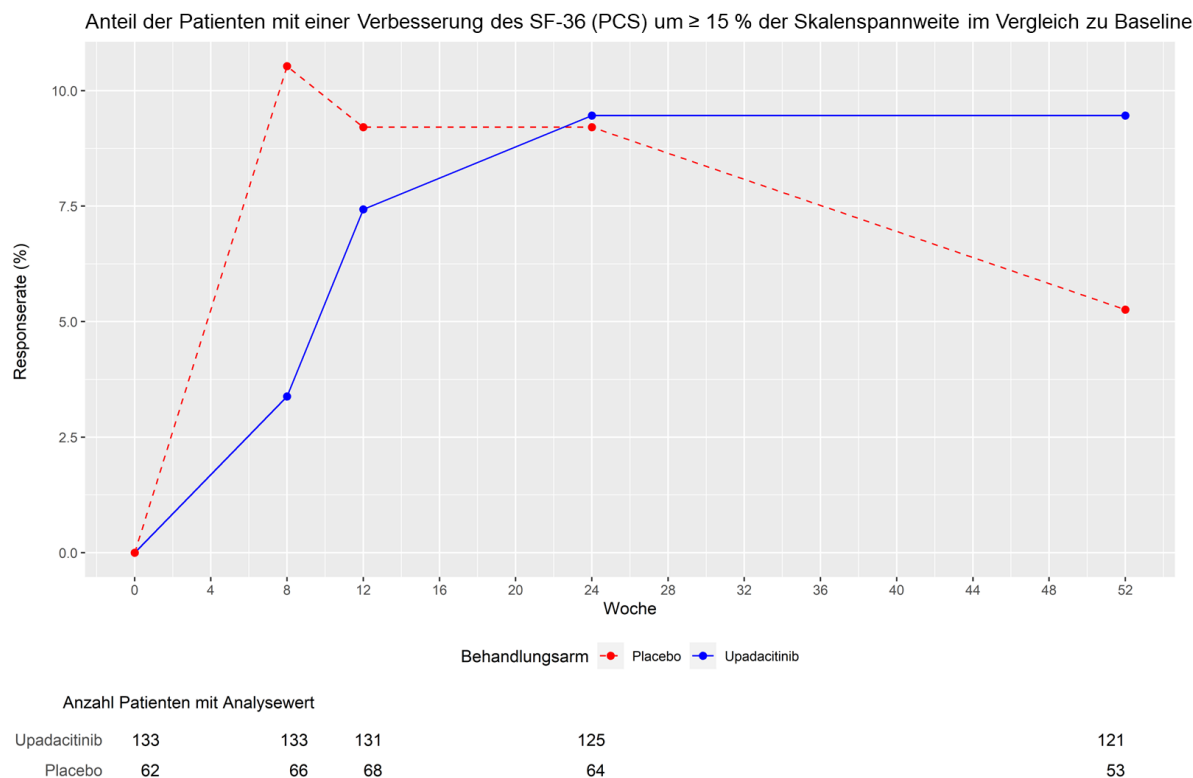


Abbildung 4-8: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite auf der PCS des SF-36 im Vergleich zu Baseline – Population A

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SF-36-PCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Population A)

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
SF36-PCS Verbesserung ≥ 15 %	27/148 (18,2)	12/76 (15,8)	1,22 [0,54; 2,74] p = 0,6317	1,26 [0,48; 3,31] p = 0,6371	0,03 [-0,10; 0,16] p = 0,6516
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Health Component Summary Score; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36					

Die Sensitivitätsanalyse unter Einsatz einer multiplen Imputation des Endpunkts SF-36-PCS bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es zeigt sich in Population A ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SELECT-GCA	Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) werden dargestellt: • UE (Gesamtrate) • Schwerwiegende UE (SUE) (Gesamtrate) • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Gesamtrate) • UE, die zum Tod führten (Gesamtrate)

Studie	Operationalisierung
	• UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate) • UE nach SOC und PT (gemäß Dossievorlage): ○ UE nach SOC und PT ○ SUE nach SOC und PT ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ○ UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv) • UE von speziellem Interesse (UESI) (Gesamtrate) ○ UESI jeglichen Schweregrads ○ Scherwiegende UESI ○ Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) Im Prüfplan präspezifizierte UESI waren: • Aktive Tuberkulose • Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse • Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS) • Bestätigte gastrointestinale Perforationen • Bestätigtes MACE • Bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse • Anämie • Knochenbrüche • Erhöhung der CPK • Hepatische Erkrankung • Herpes zoster • Lymphom • Lymphopenie • Malignität • Malignität (außer NMSC) • Neutropenie • NMSC • Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster) • Nierenfunktionsstörung • Netzhautablösung • Schwerwiegende Infektionen Bei den in diesem Dossier dargestellten UE handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, die in dem Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation in Periode 1 auftraten (Treatment-emergent Adverse Events, TEAE). Die Erhebung der UE erfolgte ab der Screening-Visite bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Folgende Analysen werden für die Verträglichkeit in der Nutzenbewertung dargestellt: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Die Analyse der UE basiert auf dem SS1. Dieses umfasst alle Patienten in Periode 1, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die statistische Auswertung erfolgte

Studie	Operationalisierung
	durch unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Die Berechnung der dazugehörigen 95 %-KI und p-Werte erfolgte mittels Normalverteilungsapproximation.
	CPK: Kreatinphosphokinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentrales Nervensystem

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-GCA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standard erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie, daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzuschätzen. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für alle Patienten entsprechend der erhaltenen Behandlung. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Es bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-16). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwerwiegende UE, schwere UE, Behandlungsabbrüche, Todesfälle, UESI, schwerwiegende UESI, schwere UESI)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	147/148 (99,3)	72/76 (94,7)	1,05 [0,99; 1,11] p = 0,0898	8,17 [0,90; 74,40] p = 0,0625	0,05 [-0,01; 0,10] p = 0,0832
Schwerwiegende UE (SUE)	36/148 (24,3)	19/76 (25,0)	0,97 [0,60; 1,58] p = 0,9113	0,96 [0,51; 1,83] p = 0,9114	-0,01 [-0,13; 0,11] p = 0,9117
Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3]	51/148 (34,5)	23/76 (30,3)	1,14 [0,76; 1,71] p = 0,5320	1,21 [0,67; 2,20] p = 0,5275	0,04 [-0,09; 0,17] p = 0,5224
UE, die zum Therapieabbruch führten	26/148 (17,6)	19/76 (25,0)	0,70 [0,42; 1,19] p = 0,1860	0,64 [0,33; 1,25] p = 0,1906	-0,07 [-0,19; 0,04] p = 0,2054
UE, die zum Tod führten	2/148 (1,4)	2/76 (2,6)	0,51 [0,07; 3,57] p = 0,5008	0,51 [0,07; 3,67] p = 0,5011	-0,01 [-0,05; 0,03] p = 0,5357
UE von speziellem Interesse (UESI)	116/148 (78,4)	50/76 (65,8)	1,19 [0,99; 1,43] p = 0,0606	1,89 [1,02; 3,49] p = 0,0432	0,13 [0,00; 0,25] p = 0,0495
Schwerwiegende UESI	20/148 (13,5)	15/76 (19,7)	0,68 [0,37; 1,26] p = 0,2233	0,64 [0,30; 1,33] p = 0,2270	-0,06 [-0,17; 0,04] p = 0,2457
Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]	26/148 (17,6)	13/76 (17,1)	1,03 [0,56; 1,88] p = 0,9312	1,03 [0,50; 2,15] p = 0,9312	0,00 [-0,10; 0,11] p = 0,9309
Gesamtpopulation					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	202/209 (96,7)	106/112 (94,6)	1,02 [0,97; 1,07] p = 0,4178	1,63 [0,54; 4,98] p = 0,3886	0,02 [-0,03; 0,07] p = 0,4153

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE (SUE)	48/209 (23,0)	24/112 (21,4)	1,07 [0,70; 1,65] p = 0,7537	1,09 [0,63; 1,90] p = 0,7529	0,02 [-0,08; 0,11] p = 0,7510
Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3]	65/209 (31,1)	31/112 (27,7)	1,12 [0,78; 1,61] p = 0,5269	1,18 [0,71; 1,96] p = 0,5235	0,03 [-0,07; 0,14] p = 0,5188
UE, die zum Therapieabbruch führten	36/209 (17,2)	29/112 (25,9)	0,67 [0,43; 1,02] p = 0,0643	0,60 [0,34; 1,04] p = 0,0671	-0,09 [-0,18; 0,01] p = 0,0766
UE, die zum Tod führten	2/209 (1,0)	2/112 (1,8)	0,54 [0,08; 3,75] p = 0,5299	0,53 [0,07; 3,82] p = 0,5301	-0,01 [-0,04; 0,02] p = 0,5598
UESI	156/209 (74,6)	78/112 (69,6)	1,07 [0,93; 1,24] p = 0,3508	1,28 [0,77; 2,14] p = 0,3375	0,05 [-0,05; 0,15] p = 0,3443
Schwerwiegende UESI	24/209 (11,5)	19/112 (17,0)	0,68 [0,39; 1,18] p = 0,1692	0,63 [0,33; 1,22] p = 0,1718	-0,05 [-0,14; 0,03] p = 0,1894
Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]	31/209 (14,8)	16/112 (14,3)	1,04 [0,59; 1,81] p = 0,8950	1,04 [0,54; 2,01] p = 0,8949	0,01 [-0,08; 0,09] p = 0,8944
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für keine der Gesamtraten der UE bzw. UESI zeigte sich in Population A ein statistisch signifikanter Unterschied im RR zwischen den Behandlungsarmen. Unter der Behandlung mit Upadacitinib + GC konnte jedoch ein numerischer Vorteil bezogen auf die UE, die zum Therapieabbruch führten (17,6 % vs. 25,0 %) und die schwerwiegenden UESI (13,5 % vs.

19,7 %) gegenüber GC gezeigt werden. Die Ergebnisse sind konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-73: Todesfälle in der RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Population A		Gesamtpopulation	
	Upadacitinib + GC ^a N = 148	Placebo + GC ^b N = 76	Upadacitinib + GC ^a N = 209	Placebo + GC ^b N = 112
Tod				
Jegliche Gründe, n (%)	2 (1,4)	2 (2,6)	3 (1,4)	2 (1,8)
Tod, n (%) ^c	1 (0,7)	0	1 (0,5)	0
COVID-19, n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,5)	0
Pankreatitis akut, n (%)	0	1 (1,3)	0	1 (0,9)
Hirnfarkt, n (%)	0	0	1 (0,5)	0
Sepsis, n (%)	0	1 (1,3)	0	1 (0,9)
Behandlungsbezogene Todesfälle^d				
Jegliche Gründe, n (%)	2 (1,4)	2 (2,6)	2 (1,0)	2 (1,8)
Tod, n (%) ^c	1 (0,7)	0	1 (0,5)	0
COVID-19, n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,5)	0
Pankreatitis akut, n (%)	0	1 (1,3)	0	1 (0,9)
Sepsis, n (%)	0	1 (1,3)	0	1 (0,9)
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Nicht näher bestimmt. d: Als behandlungsbezogen (treatment-emergent) waren Ereignisse definiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten). GC: Glukokortikoide; N = Anzahl Patienten; n = Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1				

Im Studienarm Upadacitinib + GC traten insgesamt zwei behandlungsbezogene Todesfälle auf. Dabei war einer der Todesfälle auf COVID-19 zurückzuführen, die Todesursache eines weiteren Falles wurde nicht geklärt.

4.3.1.3.1.4.2 UE nach SOC und PTTabelle 4-74: Ergebnisse für häufige UE aller Schweregrade nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Dossievorlage^a

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53/148 (35,8)	13/76 (17,1)	2,09 [1,22; 3,59] p = 0,0073	2,70 [1,36; 5,36] p = 0,0044	0,19 [0,07; 0,30] p = 0,0014
<i>Ermüdung</i>	12/148 (8,1)	4/76 (5,3)	1,54 [0,51; 4,62] p = 0,4402	1,59 [0,49; 5,10] p = 0,4372	0,03 [-0,04; 0,10] p = 0,4034
<i>Peripheres Ödem</i>	12/148 (8,1)	3/76 (4,0)	2,05 [0,60; 7,06] p = 0,2531	2,15 [0,59; 7,85] p = 0,2481	0,04 [-0,02; 0,10] p = 0,1888
Augenerkrankungen	43/148 (29,0)	18/76 (23,7)	1,23 [0,76; 1,97] p = 0,3998	1,32 [0,70; 2,49] p = 0,3934	0,05 [-0,07; 0,17] p = 0,3819
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38/148 (25,7)	11/76 (14,5)	1,77 [0,96; 3,27] p = 0,0661	2,04 [0,98; 4,27] p = 0,0580	0,11 [0,01; 0,22] p = 0,0381
<i>Husten</i>	10/148 (6,8)	2/76 (2,6)	2,57 [0,58; 11,42] p = 0,2157	2,68 [0,57; 12,56] p = 0,2107	0,04 [-0,01; 0,10] p = 0,1353
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	43/148 (29,0)	15/76 (19,7)	1,47 [0,88; 2,47] p = 0,1439	1,67 [0,85; 3,25] p = 0,1340	0,09 [-0,02; 0,21] p = 0,1141
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13/148 (8,8)	10/76 (13,2)	0,67 [0,31; 1,45] p = 0,3078	0,64 [0,26; 1,53] p = 0,3102	-0,04 [-0,13; 0,04] p = 0,3334
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17/148 (11,5)	3/76 (4,0)	2,91 [0,88; 9,62] p = 0,0800	3,16 [0,90; 11,14] p = 0,0737	0,08 [0,01; 0,14] p = 0,0286
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62/148 (41,9)	24/76 (31,6)	1,33 [0,91; 1,94] p = 0,1465	1,56 [0,87; 2,80] p = 0,1342	0,10 [-0,03; 0,23] p = 0,1237

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>Diarrhö</i>	11/148 (7,4)	7/76 (9,2)	0,81 [0,33; 2,00] p = 0,6428	0,79 [0,29; 2,13] p = 0,6436	-0,02 [-0,10; 0,06] p = 0,6531
Erkrankungen des Nerven-systems	61/148 (41,2)	21/76 (27,6)	1,49 [0,99; 2,25] p = 0,0569	1,84 [1,01; 3,35] p = 0,0471	0,14 [0,01; 0,26] p = 0,0376
<i>Kopfschmerzen</i>	26/148 (17,6)	7/76 (9,2)	1,91 [0,87; 4,19] p = 0,1080	2,10 [0,87; 5,09] p = 0,1003	0,08 [-0,01; 0,17] p = 0,0668
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13/148 (8,8)	4/76 (5,3)	1,67 [0,56; 4,94] p = 0,3553	1,73 [0,55; 5,51] p = 0,3513	0,04 [-0,03; 0,10] p = 0,3090
Gefäßerkran-kungen	62/148 (41,9)	29/76 (38,2)	1,10 [0,78; 1,55] p = 0,5941	1,17 [0,66; 2,06] p = 0,5902	0,04 [-0,10; 0,17] p = 0,5880
<i>Hypertonie</i>	24/148 (16,2)	10/76 (13,2)	1,23 [0,62; 2,44] p = 0,5492	1,28 [0,58; 2,83] p = 0,5465	0,03 [-0,07; 0,13] p = 0,5343
<i>Riesenzell-arteriitis</i>	33/148 (22,3)	20/76 (26,3)	0,85 [0,52; 1,37] p = 0,5001	0,80 [0,42; 1,52] p = 0,5033	-0,04 [-0,16; 0,08] p = 0,5101
Gutartige, bös-artige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13/148 (8,8)	6/76 (7,9)	1,11 [0,44; 2,81] p = 0,8215	1,12 [0,41; 3,08] p = 0,8212	0,01 [-0,07; 0,08] p = 0,8183
Herzerkran-kungen	16/148 (10,8)	10/76 (13,2)	0,82 [0,39; 1,72] p = 0,6028	0,80 [0,34; 1,86] p = 0,6041	-0,02 [-0,11; 0,07] p = 0,6131
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96/148 (64,9)	42/76 (55,3)	1,17 [0,93; 1,48] p = 0,1805	1,49 [0,85; 2,63] p = 0,1628	0,10 [-0,04; 0,23] p = 0,1655
<i>COVID-19</i>	17/148 (11,5)	7/76 (9,2)	1,25 [0,54; 2,88] p = 0,6045	1,28 [0,51; 3,23] p = 0,6028	0,02 [-0,06; 0,11] p = 0,5903
<i>Harnwegsinfek-tion</i>	12/148 (8,1)	9/76 (11,8)	0,68 [0,30; 1,55] p = 0,3646	0,66 [0,26; 1,64] p = 0,3666	-0,04 [-0,12; 0,05] p = 0,3888

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>Nasopharyngitis</i>	16/148 (10,8)	6/76 (7,9)	1,37 [0,56; 3,36] p = 0,4920	1,41 [0,53; 3,78] p = 0,4892	0,03 [-0,05; 0,11] p = 0,4671
<i>Zystitis</i>	11/148 (7,4)	3/76 (4,0)	1,88 [0,54; 6,55] p = 0,3196	1,95 [0,53; 7,23] p = 0,3155	0,03 [-0,03; 0,10] p = 0,2616
Psychiatrische Erkrankungen	16/148 (10,8)	9/76 (11,8)	0,91 [0,42; 1,97] p = 0,8162	0,90 [0,38; 2,15] p = 0,8165	-0,01 [-0,10; 0,08] p = 0,8187
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochenerkran- kungen	85/148 (57,4)	35/76 (46,0)	1,25 [0,94; 1,65] p = 0,1223	1,58 [0,91; 2,76] p = 0,1069	0,11 [-0,02; 0,25] p = 0,1048
<i>Arthralgie</i>	18/148 (12,2)	11/76 (14,5)	0,84 [0,42; 1,69] p = 0,6247	0,82 [0,37; 1,83] p = 0,6260	-0,02 [-0,12; 0,07] p = 0,6335
<i>Muskelspasmen</i>	12/148 (8,1)	7/76 (9,2)	0,88 [0,36; 2,14] p = 0,7789	0,87 [0,33; 2,31] p = 0,7793	-0,01 [-0,09; 0,07] p = 0,7831
<i>Osteoarthrose</i>	12/148 (8,1)	4/76 (5,3)	1,54 [0,51; 4,62] p = 0,4402	1,59 [0,49; 5,10] p = 0,4372	0,03 [-0,04; 0,10] p = 0,4034
<i>Rückenschmerzen</i>	21/148 (14,2)	9/76 (11,8)	1,20 [0,58; 2,49] p = 0,6275	1,23 [0,53; 2,84] p = 0,6257	0,02 [-0,07; 0,12] p = 0,6165
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	19/148 (12,8)	12/76 (15,8)	0,81 [0,42; 1,59] p = 0,5435	0,79 [0,36; 1,72] p = 0,5454	-0,03 [-0,13; 0,07] p = 0,5554
Untersuchungen	26/148 (17,6)	18/76 (23,7)	0,74 [0,44; 1,26] p = 0,2724	0,69 [0,35; 1,35] p = 0,2768	-0,06 [-0,17; 0,05] p = 0,2911
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32/148 (21,6)	14/76 (18,4)	1,17 [0,67; 2,06] p = 0,5776	1,22 [0,61; 2,46] p = 0,5749	0,03 [-0,08; 0,14] p = 0,5668
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. b: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. c: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die meisten hier dargestellten SOC bzw. PT ergeben sich in Population A keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für das SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Upadacitinib gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,09 [1,22; 3,59]; p = 0,0073). Bei den dazugehörigen häufigsten PT Ermüdung und peripheres Ödem zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zudem führten diese lediglich bei drei Patienten zum Therapieabbruch (Tabelle 4-77), so dass nicht von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen ist.

4.3.1.3.1.4.3 SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-75: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Dossievorlage^a

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Erkrankungen des Nervensystems	3/148 (2,0)	4/76 (5,3)	0,39 [0,09; 1,68] p = 0,2037	0,37 [0,08; 1,71] p = 0,2038	-0,03 [-0,09; 0,02] p = 0,2497
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9/148 (6,1)	8/76 (10,5)	0,58 [0,23; 1,44] p = 0,2380	0,55 [0,20; 1,49] p = 0,2397	-0,04 [-0,12; 0,03] p = 0,2702

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>Pneumonie</i>	0/148 (0,0)	4/76 (5,3)	0,06 [0,00; 1,05] p = 0,0542	0,05 [0,00; 1,02] p = 0,0517	-0,05 [-0,10; 0,00] p = 0,0399
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. b: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. c: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

In Population A ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im RR für SUE nach SOC und PT.

4.3.1.3.1.4.4 Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT

Tabelle 4-76: Ergebnisse für häufige schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Dossiervorlage^a

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Gefäßerkrankungen	9/148 (6,1)	6/76 (7,9)	0,77 [0,28; 2,08] p = 0,6072	0,76 [0,26; 2,21] p = 0,6081	-0,02 [-0,09; 0,05] p = 0,6206
<i>Riesenzell-arteriitis</i>	4/148 (2,7)	5/76 (6,6)	0,41 [0,11; 1,49] p = 0,1749	0,39 [0,10; 1,51] p = 0,1753	-0,04 [-0,10; 0,02] p = 0,2171

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10/148 (6,8)	8/76 (10,5)	0,64 [0,26; 1,56] p = 0,3276	0,62 [0,23; 1,63] p = 0,3295	-0,04 [-0,12; 0,04] p = 0,3556
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6/148 (4,0)	4/76 (5,3)	0,77 [0,22; 2,65] p = 0,6786	0,76 [0,21; 2,78] p = 0,6791	-0,01 [-0,07; 0,05] p = 0,6900
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. b: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. c: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

In Population A ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für schwere UE nach SOC und PT zwischen Upadacitinib und Placebo.

4.3.1.3.1.4.5 UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Tabelle 4-77: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population A)

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Population A		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/148 (2,0)	0/76 (0,0)
<i>Ermüdung</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Peripheres Ödem</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Tod</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
Augenerkrankungen	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Makulaödem</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Cushing-Syndrom</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)
<i>Lungenembolie</i>	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Zervixdysplasie</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/148 (0,7)	1/76 (1,3)
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Pankreatitis akut</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Immunsystems	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Arzneimittelüberempfindlichkeit</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1/148 (0,7)	1/76 (1,3)
<i>Entmarkung</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
<i>Kopfschmerzen</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
Gefäßerkrankungen	7/148 (4,7)	5/76 (6,6)
<i>Aortenthrombose</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Periphere Embolie</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Riesenzellarteriitis</i>	3/148 (2,0)	5/76 (6,6)
<i>Tiefe Venenthrombose</i>	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)
<i>Bösartige Neubildung der Ampulla vateri</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Fibrom</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Krebs der Tonsillen metastatisch</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
<i>Plattenepithelkarzinom der Lunge</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Prostatakarzinom</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/148 (3,4)	6/76 (7,9)

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<i>COVID-19</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Diszitis</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Herpes zoster</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Ophthalmischer Herpes zoster</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Pneumonie</i>	0/148 (0,0)	3/76 (4,0)
<i>Pneumonie durch Bakterien</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
<i>Sepsis</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
<i>Sepsis durch Staphylokokken</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/148 (0,0)	2/76 (2,6)
<i>Akute Hepatitis</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
<i>Cholangitis sklerosierend</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)
<i>Substanzbedingte psychotische Störung</i>	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/148 (0,7)	1/76 (1,3)
<i>Arthralgie</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)
<i>Muskuloskelettale Steifigkeit</i>	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<i>Polymyalgia rheumatica</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
Untersuchungen	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
<i>Gewicht erniedrigt</i>	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die meisten SOC und PT der UE, die zum Therapieabbruch führten, betrugen in beiden Studienarmen < 3%. UE aus der SOC Gefäßerkrankungen führten bei 6,6 % der Patienten im Studienarm Placebo + GC zum Therapieabbruch, während dies im Studienarm Upadacitinib + GC bei 4,7 % der Patienten der Fall war. UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren im Studienarm Upadacitinib + GC bei 3,4 % der Patienten Grund für einen Therapieabbruch, im Studienarm Placebo + GC führten UE aus dieser SOC bei 7,9 % der Patienten zum Therapieabbruch.

4.3.1.3.1.4.6 UE von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Aktive Tuberkulose	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)	2,58 [0,13; 53,15] p = 0,5384	2,61 [0,12; 55,07] p = 0,5373	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,1545
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	6/148 (4,0)	3/76 (4,0)	1,03 [0,26; 3,99] p = 0,9693	1,03 [0,25; 4,23] p = 0,9693	0,00 [-0,05; 0,06] p = 0,9692
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	0/148 (0,0)	2/76 (2,6)	0,10 [0,01; 2,13] p = 0,1413	0,10 [0,00; 2,12] p = 0,1394	-0,03 [-0,06; 0,01] p = 0,1518
Bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse	5/148 (3,4)	3/76 (4,0)	0,86 [0,21; 3,49] p = 0,8280	0,85 [0,20; 3,66] p = 0,8282	-0,01 [-0,06; 0,05] p = 0,8320
Anämie	10/148 (6,8)	0/76 (0,0)	10,85 [0,64; 182,74] p = 0,0979	11,60 [0,67; 200,67] p = 0,0920	0,07 [0,03; 0,11] p = 0,0011
Knochenbrüche	10/148 (6,8)	4/76 (5,3)	1,28 [0,42; 3,96] p = 0,6637	1,30 [0,40; 4,30] p = 0,6627	0,01 [-0,05; 0,08] p = 0,6497
Erhöhung der CPK	5/148 (3,4)	0/76 (0,0)	5,68 [0,32; 101,47] p = 0,2373	5,86 [0,32; 107,47] p = 0,2332	0,03 [0,00; 0,06] p = 0,0229
Hepatische Erkrankung	6/148 (4,0)	4/76 (5,3)	0,77 [0,22; 2,65] p = 0,6786	0,76 [0,21; 2,78] p = 0,6791	-0,01 [-0,07; 0,05] p = 0,6900
Herpes zoster	10/148 (6,8)	2/76 (2,6)	2,57 [0,58; 11,42] p = 0,2157	2,68 [0,57; 12,56] p = 0,2107	0,04 [-0,01; 0,10] p = 0,1353
Lymphom	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Lymphopenie	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)	2,58 [0,13; 53,15] p = 0,5384	2,61 [0,12; 55,07] p = 0,5373	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,1545
Malignität	9/148 (6,1)	3/76 (4,0)	1,54 [0,43; 5,52] p = 0,5072	1,58 [0,41; 6,00] p = 0,5051	0,02 [-0,04; 0,08] p = 0,4732
Malignität (außer NMSC)	4/148 (2,7)	2/76 (2,6)	1,03 [0,19; 5,48] p = 0,9751	1,03 [0,18; 5,74] p = 0,9751	0,00 [-0,04; 0,05] p = 0,9750
Neutropenie	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)	0,17 [0,01; 4,18] p = 0,2797	0,17 [0,01; 4,21] p = 0,2788	-0,01 [-0,04; 0,01] p = 0,3141
NMSC	5/148 (3,4)	2/76 (2,6)	1,28 [0,25; 6,46] p = 0,7619	1,29 [0,25; 6,83] p = 0,7616	0,01 [-0,04; 0,05] p = 0,7518
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	3/148 (2,0)	1/76 (1,3)	1,54 [0,16; 14,56] p = 0,7061	1,55 [0,16; 15,17] p = 0,7057	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,6838
Nierenfunktionsstörung	3/148 (2,0)	3/76 (4,0)	0,51 [0,11; 2,48] p = 0,4073	0,50 [0,10; 2,56] p = 0,4078	-0,02 [-0,07; 0,03] p = 0,4453
Netzhautablösung	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)	0,77 [0,13; 4,51] p = 0,7723	0,77 [0,13; 4,68] p = 0,7724	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,7807
Schwerwiegende Infektionen	9/148 (6,1)	9/76 (11,8)	0,51 [0,21; 1,24] p = 0,1384	0,48 [0,18; 1,27] p = 0,1398	-0,06 [-0,14; 0,02] p = 0,1696
Gesamtpopulation					
Aktive Tuberkulose	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	2/209 (1,0)	0/112 (0,0)	2,69 [0,13; 55,56] p = 0,5217	2,71 [0,13; 56,96] p = 0,5209	0,01 [0,00; 0,02] p = 0,1553

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	8/209 (3,8)	4/112 (3,6)	1,07 [0,33; 3,48] p = 0,9082	1,07 [0,32; 3,65] p = 0,9082	0,00 [-0,04; 0,05] p = 0,9072
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	0/209 (0,0)	2/112 (1,8)	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1490	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1477	-0,02 [-0,04; 0,01] p = 0,1536
Bestätigte venöse thrombo-embolische Ereignisse	7/209 (3,4)	4/112 (3,6)	0,94 [0,28; 3,13] p = 0,9169	0,94 [0,27; 3,27] p = 0,9170	0,00 [-0,04; 0,04] p = 0,9177
Anämie	14/209 (6,7)	3/112 (2,7)	2,50 [0,73; 8,52] p = 0,1427	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1386	0,04 [0,00; 0,09] p = 0,0813
Knochenbrüche	13/209 (6,2)	6/112 (5,4)	1,16 [0,45; 2,97] p = 0,7554	1,17 [0,43; 3,17] p = 0,7550	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,7497
Erhöhung der CPK	6/209 (2,9)	0/112 (0,0)	7,00 [0,40; 123,05] p = 0,1836	7,19 [0,40; 128,75] p = 0,1804	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0129
Hepatische Erkrankung	11/209 (5,3)	5/112 (4,5)	1,18 [0,42; 3,31] p = 0,7545	1,19 [0,40; 3,51] p = 0,7542	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,7482
Herpes zoster	11/209 (5,3)	3/112 (2,7)	1,96 [0,56; 6,90] p = 0,2918	2,02 [0,55; 7,39] p = 0,2888	0,03 [-0,02; 0,07] p = 0,2338
Lymphom	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	3/209 (1,4)	0/112 (0,0)	3,77 [0,20; 72,28] p = 0,3790	3,81 [0,20; 74,49] p = 0,3774	0,01 [0,00; 0,03] p = 0,0811

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Malignität	9/209 (4,3)	3/112 (2,7)	1,61 [0,44; 5,82] p = 0,4694	1,64 [0,43; 6,17] p = 0,4679	0,02 [-0,02; 0,06] p = 0,4325
Malignität (außer NMSC)	4/209 (1,9)	2/112 (1,8)	1,07 [0,20; 5,76] p = 0,9356	1,07 [0,19; 5,95] p = 0,9356	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,9349
Neutropenie	0/209 (0,0)	1/112 (0,9)	0,18 [0,01; 4,37] p = 0,2914	0,18 [0,01; 4,39] p = 0,2908	-0,01 [-0,03; 0,01] p = 0,3151
NMSC	5/209 (2,4)	2/112 (1,8)	1,34 [0,26; 6,79] p = 0,7241	1,35 [0,26; 7,06] p = 0,7238	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,7111
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	4/209 (1,9)	1/112 (0,9)	2,14 [0,24; 18,95] p = 0,4929	2,17 [0,24; 19,61] p = 0,4918	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,4320
Nierenfunktionsstörung	4/209 (1,9)	3/112 (2,7)	0,71 [0,16; 3,14] p = 0,6560	0,71 [0,16; 3,22] p = 0,6563	-0,01 [-0,04; 0,03] p = 0,6703
Netzhautablösung	3/209 (1,4)	3/112 (2,7)	0,54 [0,11; 2,61] p = 0,4401	0,53 [0,11; 2,67] p = 0,4404	-0,01 [-0,05; 0,02] p = 0,4732
Schwerwiegende Infektionen	12/209 (5,7)	12/112 (10,7)	0,54 [0,25; 1,15] p = 0,1107	0,51 [0,22; 1,17] p = 0,1117	-0,05 [-0,12; 0,02] p = 0,1361
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). CPK: Kreatinphosphokinase; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB:					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentralnervensystem.					

Für die UE von speziellem Interesse ergeben sich in Population A keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib und Placebo. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.1.4.7 Schwerwiegende UESI

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Schwerwiegende UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Aktive Tuberkulose	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)	2,58 [0,13; 53,15] p = 0,5384	2,61 [0,12; 55,07] p = 0,5373	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,1545
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	5/148 (3,4)	2/76 (2,6)	1,28 [0,25; 6,46] p = 0,7619	1,29 [0,25; 6,83] p = 0,7616	0,01 [-0,04; 0,05] p = 0,7518
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	0/148 (0,0)	2/76 (2,6)	0,10 [0,01; 2,13] p = 0,1413	0,10 [0,00; 2,12] p = 0,1394	-0,03 [-0,06; 0,01] p = 0,1518

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte venöse thrombo-embolische Ereignisse	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)	0,77 [0,13; 4,51] p = 0,7723	0,77 [0,13; 4,68] p = 0,7724	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,7807
Anämie	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Knochenbrüche	1/148 (0,7)	1/76 (1,3)	0,51 [0,03; 8,10] p = 0,6358	0,51 [0,03; 8,27] p = 0,6359	-0,01 [-0,04; 0,02] p = 0,6633
Erhöhung der CPK	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Hepatische Erkrankung	0/148 (0,0)	2/76 (2,6)	0,10 [0,01; 2,13] p = 0,1413	0,10 [0,00; 2,12] p = 0,1394	-0,03 [-0,06; 0,01] p = 0,1518
Herpes zoster	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)	2,58 [0,13; 53,15] p = 0,5384	2,61 [0,12; 55,07] p = 0,5373	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,1545
Lymphom	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Malignität	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)	0,77 [0,13; 4,51] p = 0,7723	0,77 [0,13; 4,68] p = 0,7724	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,7807
Malignität (außer NMSC)	3/148 (2,0)	2/76 (2,6)	0,77 [0,13; 4,51] p = 0,7723	0,77 [0,13; 4,68] p = 0,7724	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,7807
Neutropenie	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
NMSC	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Nierenfunktionsstörung	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)	0,17 [0,01; 4,18] p = 0,2797	0,17 [0,01; 4,21] p = 0,2788	-0,01 [-0,04; 0,01] p = 0,3141
Netzhautablösung	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Schwerwiegende Infektionen	9/148 (6,1)	9/76 (11,8)	0,51 [0,21; 1,24] p = 0,1384	0,48 [0,18; 1,27] p = 0,1398	-0,06 [-0,14; 0,03] p = 0,1696
Gesamtpopulation					
Aktive Tuberkulose	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	2/209 (1,0)	0/112 (0,0)	2,69 [0,13; 55,56] p = 0,5217	2,71 [0,13; 56,96] p = 0,5209	0,01 [0,00; 0,02] p = 0,1553
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	7/209 (3,4)	2/112 (1,8)	1,88 [0,40; 8,88] p = 0,4278	1,91 [0,39; 9,33] p = 0,4262	0,02 [-0,02; 0,05] p = 0,3757
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	0/209 (0,0)	2/112 (1,8)	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1490	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1477	-0,02 [-0,04; 0,01] p = 0,1536
Bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse	5/209 (2,4)	2/112 (1,8)	1,34 [0,26; 6,79] p = 0,7241	1,35 [0,26; 7,06] p = 0,7238	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,7111

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anämie	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Knochenbrüche	1/209 (0,5)	1/112 (0,9)	0,54 [0,03; 8,49] p = 0,6580	0,53 [0,03; 8,61] p = 0,6581	-0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,6813
Erhöhung der CPK	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Hepatische Erkrankung	0/209 (0,0)	2/112 (1,8)	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1490	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1477	-0,02 [-0,04; 0,01] p = 0,1536
Herpes zoster	2/209 (1,0)	0/112 (0,0)	2,69 [0,13; 55,56] p = 0,5217	2,71 [0,13; 56,96] p = 0,5209	0,01 [0,00; 0,02] p = 0,1553
Lymphom	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Malignität	3/209 (1,4)	2/112 (1,8)	0,80 [0,14; 4,74] p = 0,8094	0,80 [0,13; 4,87] p = 0,8095	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,8151
Malignität (außer NMSC)	3/209 (1,4)	2/112 (1,8)	0,80 [0,14; 4,74] p = 0,8094	0,80 [0,13; 4,87] p = 0,8095	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,8151
Neutropenie	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
NMSC	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Opportunistische Infektionen (ausgenommen	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [0,00; 0,01] p = 0,3161

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Tuberkulose und Herpes zoster)					
Nierenfunktionsstörung	0/209 (0,0)	1/112 (0,9)	0,18 [0,01; 4,37] p = 0,2914	0,18 [0,01; 4,39] p = 0,2908	-0,01 [-0,03; 0,01] p = 0,3151
Netzhautablösung	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [-0,00; 0,01] p = 0,3161
Schwerwiegende Infektionen	12/209 (5,7)	12/112 (10,7)	0,54 [0,25; 1,15] p = 0,1107	0,51 [0,22; 1,17] p = 0,1117	-0,05 [-0,12; 0,02] p = 0,1361
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). CPK: Kreatinphosphokinase; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentralnervensystem.					

Für schwerwiegende UESI ergeben sich in Population A keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse sind konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.1.4.8 Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3] aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Aktive Tuberkulose	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)	2,58 [0,13; 53,15] p = 0,5384	2,61 [0,12; 55,07] p = 0,5373	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,1545
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	5/148 (3,4)	2/76 (2,6)	1,28 [0,25; 6,46] p = 0,7619	1,29 [0,25; 6,83] p = 0,7616	0,01 [-0,04; 0,05] p = 0,7518
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)	0,17 [0,01; 4,18] p = 0,2797	0,17 [0,01; 4,21] p = 0,2788	-0,01 [-0,04; 0,01] p = 0,3141
Bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse	4/148 (2,7)	2/76 (2,6)	1,03 [0,19; 5,48] p = 0,9751	1,03 [0,18; 5,74] p = 0,9751	0,00 [-0,04; 0,05] p = 0,9750
Anämie	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Knochenbrüche	3/148 (2,0)	1/76 (1,3)	1,54 [0,16; 14,56] p = 0,7061	1,55 [0,16; 15,17] p = 0,7057	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,6838
Erhöhung der CPK	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Hepatische Erkrankung	0/148 (0,0)	2/76 (2,6)	0,10 [0,01; 2,13] p = 0,1413	0,10 [0,00; 2,12] p = 0,1394	-0,03 [-0,06; 0,01] p = 0,1518

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Herpes zoster	2/148 (1,4)	0/76 (0,0)	2,58 [0,13; 53,15] p = 0,5384	2,61 [0,12; 55,07] p = 0,5373	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,1545
Lymphom	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	0/148 (0,0)	0/76 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Malignität	3/148 (2,0)	1/76 (1,3)	1,54 [0,16; 14,56] p = 0,7061	1,55 [0,16; 15,17] p = 0,7057	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,6838
Malignität (außer NMSC)	2/148 (1,4)	1/76 (1,3)	1,03 [0,09; 11,15] p = 0,9825	1,03 [0,09; 11,51] p = 0,9825	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,9824
Neutropenie	0/148 (0,0)	1/76 (1,3)	0,17 [0,01; 4,18] p = 0,2797	0,17 [0,01; 4,21] p = 0,2788	-0,01 [-0,04; 0,01] p = 0,3141
NMSC	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Nierenfunktionsstörung	1/148 (0,7)	1/76 (1,3)	0,51 [0,03; 8,10] p = 0,6358	0,51 [0,03; 8,27] p = 0,6359	-0,01 [-0,04; 0,02] p = 0,6633
Netzhautablösung	1/148 (0,7)	0/76 (0,0)	1,55 [0,06; 37,61] p = 0,7875	1,56 [0,06; 38,65] p = 0,7874	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,3157
Schwerwiegende Infektionen	8/148 (5,4)	8/76 (10,5)	0,51 [0,20; 1,31] p = 0,1647	0,49 [0,17; 1,35] p = 0,1660	-0,05 [-0,13; 0,03] p = 0,1983
Gesamtpopulation					
Aktive Tuberkulose	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	2/209 (1,0)	0/112 (0,0)	2,69 [0,13; 55,56] p = 0,5217	2,71 [0,13; 56,96] p = 0,5209	0,01 [0,00; 0,02] p = 0,1553
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	6/209 (2,9)	2/112 (1,8)	1,61 [0,33; 7,83] p = 0,5568	1,63 [0,32; 8,19] p = 0,5559	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,5240
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	0/209 (0,0)	1/112 (0,9)	0,18 [0,01; 4,37] p = 0,2914	0,18 [0,01; 4,39] p = 0,2908	-0,01 [-0,03; 0,01] p = 0,3151
Bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse	5/209 (2,4)	2/112 (1,8)	1,34 [0,26; 6,79] p = 0,7241	1,35 [0,26; 7,06] p = 0,7238	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,7111
Anämie	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [0,00; 0,01] p = 0,3161
Knochenbrüche	3/209 (1,4)	1/112 (0,9)	1,61 [0,17; 15,28] p = 0,6794	1,62 [0,17; 15,72] p = 0,6790	0,01 [-0,02; 0,03] p = 0,6542
Erhöhung der CPK	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [0,00; 0,01] p = 0,3161
Hepatische Erkrankung	0/209 (0,0)	2/112 (1,8)	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1490	0,11 [0,01; 2,22] p = 0,1477	-0,02 [-0,04; 0,01] p = 0,1536
Herpes zoster	2/209 (1,0)	0/112 (0,0)	2,69 [0,13; 55,56] p = 0,5217	2,71 [0,13; 56,96] p = 0,5209	0,01 [0,00; 0,02] p = 0,1553

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Lymphom	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	0/209 (0,0)	0/112 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Malignität	3/209 (1,4)	1/112 (0,9)	1,61 [0,17; 15,28] p = 0,6794	1,62 [0,17; 15,72] p = 0,6790	0,01 [-0,02; 0,03] p = 0,6542
Malignität (außer NMSC)	2/209 (1,0)	1/112 (0,9)	1,07 [0,10; 11,69] p = 0,9547	1,07 [0,10; 11,96] p = 0,9547	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,9542
Neutropenie	0/209 (0,0)	1/112 (0,9)	0,18 [0,01; 4,37] p = 0,2914	0,18 [0,01; 4,39] p = 0,2908	-0,01 [-0,03; 0,01] p = 0,3151
NMSC	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [0,00; 0,01] p = 0,3161
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [0,00; 0,01] p = 0,3161
Nierenfunktionsstörung	2/209 (1,0)	1/112 (0,9)	1,07 [0,10; 11,69] p = 0,9547	1,07 [0,10; 11,96] p = 0,9547	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,9542
Netzhautablösung	1/209 (0,5)	0/112 (0,0)	1,61 [0,07; 39,30] p = 0,7687	1,62 [0,07; 40,06] p = 0,7686	0,00 [-0,00; 0,01] p = 0,3161
Schwerwiegende Infektionen	11/209 (5,3)	10/112 (8,9)	0,59 [0,26; 1,35] p = 0,2093	0,57 [0,23; 1,38] p = 0,2105	-0,04 [-0,10; 0,02] p = 0,2379
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo +GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). CPK: Kreatinphosphokinase; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentralnervensystem.					

Für schwere UESI ergeben sich in Population A keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse und die Ergebnisse zur Gesamtpopulation sind konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten, binären und kontinuierlichen Endpunkte der RCT SELECT-GCA gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Eine detaillierte Übersicht der betrachteten Subgruppen befindet sich ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.5. Es werden ausschließlich die Subgruppenanalysen für Population A dargestellt, da dies die für die Beantwortung von Fragestellung 1 relevante Population darstellt.

Wenn für eine Interaktion zwischen einem Endpunkt und einem Subgruppenmerkmal eine signifikante Interaktion ($p\text{-Wert} < 0,05$) vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesen Abschnitt dargestellt und anschließend deren Belegkraft diskutiert. Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen $p\text{-Wert}$ kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Post-hoc Subgruppenmerkmal: Komorbiditäten (ja / nein)

Abweichend von dem beschriebenen Vorgehen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Merkmal Komorbiditäten (ja / nein) für jeden Endpunkt dargestellt, unabhängig davon, ob eine signifikante Interaktion vorliegt. Dieses post-hoc definierte Subgruppenmerkmal wird sowohl zur genaueren Charakterisierung von Population A entsprechend den Leitlinien herangezogen, die durch das Merkmal „Komorbiditäten – nein“ repräsentiert wird als auch zur Überprüfung, ob das Vorliegen von Komorbiditäten einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat. Eine detaillierte Beschreibung zur Bedeutung des Merkmals Komorbiditäten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Population A)

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kranke Symptome der RZA	Komorbiditäten
SELECT-GCA											
Remission											
Remission	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Anhaltende Remission	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	●	●	○
Komplette Remission	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Anhaltende komplette Remission	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Rezidive											
Zeit bis zum ersten Rezidiv	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Erfahrung mindestens eines Rezidivs	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kranke Symptome der RZA	Komorbiditäten
Steroidreduktion											
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing- Schwelle ($\leq 5\text{mg}$) bis Woche 52	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand											
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
FACIT-F	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
PGA	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
PGIC - jegliche Verbesserung	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
SF-36-MCS	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
SF-36-PCS	○	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kranke Symptome der RZA	Komorbiditäten
Verträglichkeit											
UE	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
SUE	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
Schwere UE [CTCAE ≥ 3]	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
UE, die zum Tod führten	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
UESI ^a	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
Schwerwiegende UESI ^a	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
Schwere UESI [CTCAE ≥ 3] ^a	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
UE – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^b	●	●	●	●	●	●	n. d.	●	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Die Subgruppenanalysen mit dem Merkmal „Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors“ wurden nicht durchgeführt, da zu wenig Patienten dieses Merkmal aufwiesen.											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kranke Symptome der RZA	Komorbiditäten
a: Es wurden Subgruppenanalysen sowohl für die Gesamtraten der UESI als auch für die individuellen UESI durchgeführt. Dabei werden nur solche UESI berücksichtigt, für die gemäß Dossievorlage Subgruppenanalysen durchzuführen sind (mind. 10 Patienten je Subgruppe / mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppe). b: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT wurden nur dann berechnet, wenn in der Population A ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. BMI: Body-Mass-Index; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CKP: Kreatinphosphokinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GC: Glukokortikoide; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MCS: Mental Health Component Summary Score; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-melanoma Skin Cancer); PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; RZA: Riesenzellerarteriitis; SF-36: Short Form-36; ZNS: Zentralnervensystem											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-82 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die in der Studie SELECT-GCA präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie das zusätzliche Merkmal „Komorbiditäten“ (Population A)

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kraniole Symptome der RZA	Komorbiditäten
SELECT-GCA										
Remission										
Remission	0,4356	0,2902	0,9387	0,9458	0,3493	0,7593	0,7676	0,3360	0,4255	0,6993
Anhaltende Remission	0,5226	0,8385	0,5777	0,9828	0,4175	0,4484	0,6371	0,7340	0,7210	0,6938
Komplette Remission	0,6401	0,5529	0,4458	0,2977	0,5423	0,9287	0,5008	0,0817	0,7994	0,4966
Anhaltende komplette Remission	0,6279	0,3354	0,3687	0,2097	0,7642	0,6785	0,7974	0,3964	0,8704	0,9687
Rezidive										
Zeit bis zum ersten Rezidiv	0,3441	0,9932	NB	0,8567	0,3702	0,9465	0,8038	0,1271	0,7527	0,8921
Erfahrung mindestens eines Rezidiivs	0,5167	0,7925	NB	0,7274	0,5173	0,8018	0,5333	0,1018	0,7086	0,6836
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	0,6918	0,8527	NB	0,8778	0,9646	0,4780	0,3557	0,1200	0,7072	0,9164
Steroidreduktion										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kraniale Symptome der RZA	Komorbiditäten
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	0,0745	0,3086	0,8108	0,9808	0,8057	0,9798	0,5975	0,2219	0,5041	0,3148
Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing- Schwelle ($\leq 5\text{mg}$) bis Woche 52	0,5188	0,0082	0,5508	0,9179	0,3560	0,2574	0,5401	0,4966	0,6056	0,2787
Allgemeiner Gesundheitszustand										
EQ-5D VAS	0,6322	0,3998	NB	0,1777	0,2854	0,3088	0,6340	0,2796	0,6521	0,7962
FACIT-F	NB	0,0682	NB	NB	NB	NB	0,6456	0,6960	NB	0,3252
PGA	0,3481	0,7113	0,1305	0,4532	0,3709	0,2639	0,6134	0,4101	0,5814	0,1793
PGIC – jegliche Verbesserung	0,3368	0,0492	0,2352	0,5749	0,5852	0,4537	0,3123	0,8070	0,1052	0,6376
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
SF-36-MCS	0,5412	0,4884	0,6331	0,9086	0,2865	NB	0,9474	0,8442	0,3645	0,4758
SF-36-PCS	0,7114	0,5501	NB	NB	0,5098	0,3155	0,5402	0,8078	0,6562	0,9957
Verträglichkeit										
UE	NB	0,8307	0,4695	0,4171	0,2282	0,3436	0,9553	0,1942	0,2160	0,4669

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kranke Symptome der RZA	Komorbiditäten
SUE	0,2182	0,1333	0,2349	0,2952	0,7847	0,5564	0,9772	0,4733	0,7123	0,8192
Schwere UE [CTCAE ≥ 3]	0,1318	0,1773	0,2864	0,4751	0,4318	0,3978	0,6080	0,7217	0,3444	0,3375
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,3396	0,8533	0,4717	0,6818	0,8454	0,1429	0,1052	0,4891	0,8446	0,5932
UE, die zum Tod führten	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
UESI ^a	0,5672	0,2959	0,5291	0,3065	0,5469	0,1957	0,9889	0,3917	0,8962	0,7992
Schwerwiegende UESI ^a	0,4755	0,0795	0,4530	0,4985	0,3503	0,6829	0,9979	0,0657	0,4317	0,5564
Schwere UESI [CTCAE ≥ 3] ^a	0,3646	0,1786	0,6258	0,8084	0,1843	0,9775	0,8783	0,5918	0,5215	0,3952
<i>UESI jeglichen Schweregrads^{ab}</i>										
Anämie	n. d.	n. d.	NB	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	NB	0,4749
Herpes zoster	n. d.	n. d.	0,2530	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,8045	0,9432
Malignität	NB	n. d.	NB	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	NB	NB
Schwerwiegende Infektion	0,5924	0,1080	0,3413	0,6241	n. d.	0,9562	0,1625	0,1039	0,5149	0,8518

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne krankele Symptome der RZA	Komorbiditäten
<i>Schwerwiegende UESI^{ab}</i>										
SUE – UESI: Schwerwiegende Infektion	0,5924	0,1080	0,3413	0,6241	n. d.	0,9562	0,1625	0,1039	0,5149	0,8518
<i>Schwere UESI [CTCAE ≥ 3]^{ab}</i>										
Schwere UE – UESI: Schwerwiegende Infektion	0,5880	0,1057	0,3393	0,5404	n. d.	0,7722	0,3242	0,1075	0,8126	0,4396
<i>UE – SOC/PT</i>										
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	0,6160	0,1954	0,7019	0,9286	0,6190	0,8924	0,9028	0,7491	0,9362	0,8909

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Altersgruppe 1	Geschlecht	Abstammung	Region	Baseline BMI	Raucher	GC-Dosis zu Baseline	Ischämiebedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline	Vorgeschichte mit eindeutigen PMR-Symptomen ohne kranke Symptome der RZA	Komorbiditäten
Die Subgruppenanalysen mit dem Merkmal „Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors“ wurden nicht durchgeführt, da zu wenig Patienten dieses Merkmal aufwiesen. Es wurde bei der Berechnung der Interaktions-p-Werte keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen. Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G. a: Es wurden Subgruppenanalysen sowohl für die Gesamtraten der UESI als auch für die individuellen UESI durchgeführt. Dabei werden nur solche UESI berücksichtigt, für die gemäß Dossievorlage Subgruppenanalysen durchzuführen sind (mind. 10 Patienten je Subgruppe / mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppe). Davon unabhängig wurden Subgruppenanalysen für das Merkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ für jedes UESI durchgeführt. b: Subgruppenanalysen für die UESI, die aufgrund zu niedriger Patienten- / Ereigniszahl nicht durchgeführt wurden, sind mit „n. d.“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Subgruppe „Komorbiditäten“ für UESI, für die aufgrund zu niedriger Patienten- / Ereigniszahl keine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt wurden, sind in Anhang 4-G zu finden. c: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT wurden nur dann berechnet, wenn in der Population A ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. BMI: Body-Mass-Index; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CKP: Kreatinphosphokinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GC: Glukokortikoide; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MCS: Mental Health Component Summary Score; NB: nicht berechenbar; n. d.: nicht durchgeführt; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-melanoma Skin Cancer); PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; RZA: Riesenzellarteriitis; SF-36: Short Form-36; ZNS: Zentralnervensystem										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Morbidität – Subgruppenanalysen

4.3.1.3.2.1.1 Remission

Remission

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Remission	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,6993					
Ja	27/43 (62,8)	11/27 (40,7)	1,38 [0,84; 2,27] p = 0,2092	1,99 [0,71; 5,56] p = 0,1876	0,22 [-0,02; 0,45] p = 0,0694
Nein ^c	53/105 (50,5)	16/49 (32,6)	1,57 [1,01; 2,43] p = 0,0441	2,24 [1,08; 4,67] p = 0,0310	0,17 [0,01; 0,34] p = 0,0404

	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Remission					
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Remission zeigt sich ein p-Wert der Interaktion von 0,6993. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Anhaltende Remission

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die anhaltende Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Anhaltende Remission	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,6938					
Ja	24/43 (55,8)	10/27 (37,0)	1,36 [0,80; 2,33] p = 0,2571	1,82 [0,66; 5,01] p = 0,2484	0,19 [-0,05; 0,42] p = 0,1226
Nein ^c	47/105 (44,8)	14/49 (28,6)	1,58 [0,96; 2,58] p = 0,0691	2,07 [0,99; 4,36] p = 0,0545	0,16 [0,00; 0,32] p = 0,0541
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Der p-Wert der Interaktion für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten ist mit 0,6938 nicht signifikant. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Komplette Remission

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Komplette Remission	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,4966					
Ja	26/43 (60,5)	7/27 (25,9)	1,97 [1,04; 3,77] p = 0,0390	3,55 [1,19; 10,58] p = 0,0231	0,34 [0,12; 0,57] p = 0,0022
Nein ^c	50/105 (47,6)	9/49 (18,4)	2,70 [1,44; 5,04] p = 0,0018	4,44 [1,92; 10,28] p = 0,0005	0,30 [0,15; 0,44] p = 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; SAP: Statistischer Analyseplan					

Für den Endpunkt komplette Remission beträgt der Interaktions-p-Wert 0,4966. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Anhaltende komplette Remission

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Anhaltende komplette Remission aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Anhaltende komplette Remission	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,9687					
Ja	20/43 (46,5)	6/27 (22,2)	1,94 [0,92; 4,10] p = 0,0833	2,75 [0,92; 8,25] p = 0,0710	0,24 [0,03; 0,46] p = 0,0284
Nein ^c	38/105 (36,2)	9/49 (18,4)	1,98 [1,04; 3,76] p = 0,0379	2,54 [1,10; 5,82] p = 0,0282	0,17 [0,03; 0,32] p = 0,0164
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt anhaltende komplette Remission zeigt sich mit einem p-Wert der Interaktion von 0,9687 kein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.2 Rezidive

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich für keine der Operationalisierungen der Rezidive (Zeit bis zum ersten Rezidiv, Erfahrung mindestens eines Rezidivs und Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf) signifikante Interaktionsterme.

Zeit bis zum ersten Rezidiv*Subgruppenmerkmal Komorbiditäten*

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Rezidiv aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Zeit bis zum ersten Rezidiv	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8921					
Ja	11/43 (25,6)	NB [352; NB]	11/27 (40,7)	NB [71,00; NB]	0,49 [0,21; 1,14] p = 0,0904
Nein ^c	31/105 (29,5)	NB [NB; NB]	24/49 (49,0)	323,00 [183,00; NB]	0,53 [0,31; 0,90] p = 0,0166
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Berechnung der medianen Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression. Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test. Die Berechnungen wurden unstratifiziert durchgeführt. Ein HR kleiner Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; RZA: Riesenzellarteriitis; SAP: Statistischer Analyseplan					

Für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten zeigt sich ein p-Wert der Interaktion von 0,8921. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Erfahrung mindestens eines Rezidivs

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Erfahrung mindestens eines Rezidivs aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Erfahrung mindestens eines Rezidivs	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,6836					
Ja	11/43 (25,6)	11/27 (40,7)	0,69 [0,33; 1,43] p = 0,3215	0,58 [0,20; 1,70] p = 0,3231	-0,15 [-0,41; 0,11] p = 0,1898
Nein ^c	31/105 (29,5)	24/49 (49,0)	0,58 [0,38; 0,88] p = 0,0101	0,41 [0,20; 0,83] p = 0,0135	-0,19 [-0,38; -0,01] p = 0,0208
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Der p-Wert der Interaktion für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten beträgt 0,6836. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf*Subgruppenmerkmal Komorbiditäten*

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Rate ratio [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,9164					
Ja	43	0,33 [0,19; 0,58]	27	0,62 [0,36; 1,05]	0,54 [0,25; 1,16] p = 0,1151
Nein ^c	105	0,39 [0,28; 0,54]	49	0,69 [0,50; 0,96]	0,57 [0,36; 0,90] p = 0,0156
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Berechnung des Rate Ratios mittels GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Beobachtungsdauer als Offset. Als Kovariate wurde der Behandlungsarm verwendet. Die Berechnungen wurden unstratifiziert durchgeführt. Ein Rate Ratio kleiner Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RZA: Riesenzellarteriitis; SAP: Statistischer Analyseplan					

Für die Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf ergibt sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten ein p-Wert der Interaktion von 0,9164. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.3 Steroidreduktion

In der Studie SELECT-GCA ergab sich ein signifikanter Interaktionsterm in der Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 durch das Merkmal Geschlecht. Für den Endpunkt Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen lagen keine signifikanten Interaktionsterme vor.

Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,3148					
Ja	6/43 (13,9)	11/27 (40,7)	0,35 [0,13; 0,92] p = 0,0328	0,25 [0,07; 0,85] p = 0,0267	-0,27 [-0,51; -0,03] p = 0,0134
Nein ^c	28/105 (26,7)	21/49 (42,9)	0,60 [0,39; 0,94] p = 0,0260	0,45 [0,22; 0,94] p = 0,0328	-0,16 [-0,35; 0,02] p = 0,0506
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen liegt für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten ein p-Wert der Interaktion von 0,3148 vor. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal

Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Geschlecht – Population A

Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle bis Woche 52	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Rate ratio [95 %-KI] p-Wert
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0082					
Männlich	35	0,55 [0,46; 0,65]	27	0,41 [0,36; 0,46]	1,35 [1,10; 1,66] p = 0,0037
Weiblich	113	0,62 [0,57; 0,67]	49	0,31 [0,25; 0,37]	2,00 [1,63; 2,46] p < 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Berechnung des Rate Ratios mittels GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Studiendauer als Offset. Als Kovariate wurden der Behandlungsarm verwendet. Die Berechnungen wurden unstratifiziert durchgeführt. Ein Rate Ratio größer Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; RZA: Riesenzellarteriitis					

Für den Endpunkt Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 beträgt der p-Wert der Interaktion für das Subgruppenmerkmal Geschlecht 0,0082 und ist damit signifikant. Bei Frauen (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 2,00 [1,63; 2,46]; p < 0,0001) wie auch bei Männern (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 1,35 [1,10; 1,66]; p = 0,0037) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib vor. Da die Effekte für beide Subgruppen in die gleiche Richtung zeigen und sich lediglich in der Effektgröße unterscheiden, ist die Modifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht relevant zu betrachten.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle bis Woche 52	Upadacitinib + GC ^a		Placebo + GC ^b		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Mittlere Rate [95 %-KI]	Rate ratio [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,2787					
Ja	43	0,68 [0,62; 0,75]	27	0,34 [0,28; 0,42]	1,97 [1,57; 2,46] p < 0,0001
Nein ^c	105	0,57 [0,51; 0,63]	49	0,34 [0,29; 0,40]	1,67 [1,39; 2,02] p < 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Berechnung des Rate Ratios mittels GLM mit Poisson-Verteilung und logarithmierter Studiendauer als Offset. Als Kovariate wurden der Behandlungsarm verwendet. Die Berechnungen wurden unstratifiziert durchgeführt. Ein Rate Ratio größer Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assozierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall					

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten beträgt der p-Wert der Interaktion für den Endpunkt Gesamtzeit der Glukokortikoid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 0,2787. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Allgemeiner Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen

4.3.1.3.2.2.1 EQ-5D VAS

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-93: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Responder-analyse für EQ-5D VAS	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,7962					
Ja	8/43 (18,6)	3/27 (11,1)	1,83 [0,55; 6,10] p = 0,3274	2,05 [0,48; 8,67] p = 0,3295	0,07 [-0,09; 0,24] p = 0,3765
Nein ^c	14/105 (13,3)	3/49 (6,1)	2,29 [0,68; 7,70] p = 0,1807	2,51 [0,67; 9,36] p = 0,1695	0,07 [-0,02; 0,17] p = 0,1305
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar . a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten beträgt der p-Wert der Interaktion 0,7962. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für die EQ-5D VAS und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 FACIT-F

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-94: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Responder-analyse für FACIT-F	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,3252					
Ja	3/43 (7,0)	2/27 (7,4)	0,69 [0,15; 3,19] p = 0,6351	0,66 [0,11; 4,10] p = 0,6588	0,00 [-0,13; 0,12] p = 0,9460
Nein ^c	8/105 (7,6)	2/49 (4,1)	2,02 [0,45; 8,94] p = 0,3559	2,12 [0,43; 10,30] p = 0,3537	0,04 [-0,04; 0,11] p = 0,3561
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/ Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten ergibt sich bzgl. des FACIT-F ein p-Wert der Interaktion von 0,3252. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.3 PGA

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-95: Ergebnisse für PGA aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Responder-analyse für PGA	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,1793					
Ja	13/43 (30,2)	8/27 (29,6)	1,09 [0,54; 2,21] p = 0,8099	1,14 [0,39; 3,29] p = 0,8155	0,01 [-0,21; 0,23] p = 0,9572
Nein ^c	36/105 (34,3)	8/49 (16,3)	2,14 [1,08; 4,27] p = 0,0302	2,76 [1,16; 6,56] p = 0,0213	0,18 [0,04; 0,32] p = 0,0106
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PGA: Patient Global Assessment; RR: relatives Risiko					

Für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten beträgt der p-Wert der Interaktion bezüglich des PGA 0,1793. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.4 PGIC*PGIC – jegliche Verbesserung*

Es ergab sich für den PGIC – jegliche Verbesserung ein signifikanter Interaktionsterm durch das Merkmal Geschlecht.

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-96: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Geschlecht – Population A

Responder-analyse für PGIC ^a	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0492					
Männlich	20/35 (57,1)	14/27 (51,9)	1,10 [0,69; 1,75] p = 0,6820	1,24 [0,45; 3,38] p = 0,6794	0,05 [-0,20; 0,30] p = 0,6780
Weiblich	70/113 (62,0)	14/49 (28,6)	2,12 [1,34; 3,33] p = 0,0012	4,30 [2,01; 9,20] p = 0,0002	0,33 [0,18; 0,49] p < 0,0001
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G. Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“) b: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. c: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht beträgt der p-Wert der Interaktion bzgl. des PGIC – jegliche Verbesserung 0,0492 und ist damit signifikant. Es liegt bei Frauen in Population A ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Upadacitinib + GC im Vergleich zum Studienarm Placebo + GC vor (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,12 [1,34; 3,33]; p = 0,0012). Bei Männern liegt ein numerischer Vorteil (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,10 [0,69;

1,75]; $p = 0,6820$) für Upadacitinib vor. Da die Effekte bei Frauen und Männern in die gleiche Richtung zeigen und für das Merkmal Geschlecht zudem nicht systematisch für alle Endpunkte ein signifikanter Interaktionsterm vorliegt, ist davon auszugehen, dass die Interaktion nicht für die Interpretation der Ergebnisse relevant ist.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-97: Ergebnisse für PGIC – jegliche Verbesserung aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Responder-analyse für PGIC ^a	Upadacitinib + GC ^b	Placebo + GC ^c	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,6376					
Ja	28/43 (65,1)	9/27 (33,3)	1,87 [1,07; 3,26] p = 0,0281	3,52 [1,25; 9,96] p = 0,0175	0,32 [0,09; 0,55] p = 0,0063
Nein ^d	62/105 (59,0)	19/49 (38,8)	1,59 [1,08; 2,32] p = 0,0176	2,63 [1,27; 5,46] p = 0,0093	0,20 [0,04; 0,37] p = 0,0165

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

Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.

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

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

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

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

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

d: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten ergibt sich für den Endpunkt PGIC – jegliche Verbesserung ein p-Wert der Interaktion von 0,6376. Damit liegt kein signifikanter

Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen

4.3.1.3.2.3.1 SF-36

SF-36-MCS

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-98: Ergebnisse für SF-36-MCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Responder-analyse für SF-36-MCS	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,4758					
Ja	5/43 (11,6)	3/27 (11,1)	1,00 [0,25; 4,03] p = 0,9989	1,00 [0,21; 4,80] p = 0,9989	0,01 [-0,15; 0,16] p = 0,9470
Nein ^c	9/105 (8,6)	2/49 (4,1)	2,11 [0,47; 9,54] p = 0,3308	2,22 [0,46; 10,76] p = 0,3235	0,04 [-0,03; 0,12] p = 0,2534
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					
c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-					

Responder-analyse für SF-36-MCS	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36					

Für den SF-36-MCS ergibt sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten ein p-Wert der Interaktion von 0,4758. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

SF-36-PCS

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-99: Ergebnisse für SF-36-PCS aus RCT SELECT-GCA zu Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Responder-analyse für SF-36-PCS	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,9957					
Ja	6/43 (13,9)	2/27 (7,4)	1,80 [0,41; 7,91] p = 0,4356	1,93 [0,36; 10,34] p = 0,4419	0,07 [-0,08; 0,21] p = 0,3700
Nein ^c	8/105 (7,6)	2/49 (4,1)	1,79 [0,41; 7,77] p = 0,4362	1,85 [0,39; 8,87] p = 0,4400	0,04 [-0,04; 0,11] p = 0,3561
Analysepopulation: FAS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Imputationsmethode: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte befindet sich im Analyseoutput in Anhang 4-G.					
Stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD auf 30 imputierten Datensätzen. Zusammenfassung der Resultate der 30 Datensätze mittels Rubins-Regel. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).					

	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
Responder-analyse für SF-36-PCS	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5).					
FAS1: Full Analysis Set in Periode 1; KI: Konfidenzintervall; n: durchschnittliche Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI-MI: Non-Responder-Imputation/Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Health Component Summary Score; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten ergibt sich für den Endpunkt SF-36-PCS ein p-Wert der Interaktion von 0,9957. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Verträglichkeit – Subgruppenanalyse

4.3.1.3.2.4.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwerwiegende UE, schwere UE, Behandlungsabbrüche, Todesfälle, UESI, schwerwiegende UESI, schwere UESI)

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,4669				
Ja	43/43 (100,0)	25/27 (92,6)	1,09 [0,96; 1,22] p = 0,1808	8,53 [0,39; 184,75] p = 0,1719	0,07 [-0,02; 0,17] p = 0,1416
Nein ^c	104/105 (99,0)	47/49 (95,9)	1,03 [0,97; 1,10] p = 0,3001	4,43 [0,39; 50,02] p = 0,2293	0,03 [-0,03; 0,09] p = 0,2939

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE (SUE)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8192				
Ja	10/43 (23,3)	7/27 (25,9)	0,90 [0,39; 2,07] p = 0,7992	0,87 [0,28; 2,64] p = 0,7999	-0,03 [-0,23; 0,18] p = 0,8014
Nein ^c	26/105 (24,8)	12/49 (24,5)	1,01 [0,56; 1,83] p = 0,9709	1,01 [0,46; 2,23] p = 0,9709	0,00 [-0,14; 0,15] p = 0,9709
Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3]	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,3375				
Ja	14/43 (32,6)	10/27 (37,0)	0,88 [0,46; 1,69] p = 0,6990	0,82 [0,30; 2,25] p = 0,7009	-0,04 [-0,27; 0,18] p = 0,7024
Nein ^c	37/105 (35,2)	13/49 (26,5)	1,33 [0,78; 2,26] p = 0,2968	1,51 [0,71; 3,19] p = 0,2840	0,09 [-0,07; 0,24] p = 0,2669
UE, die zum Therapieabbruch führten	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,5932				
Ja	7/43 (16,3)	5/27 (18,5)	0,88 [0,31; 2,49] p = 0,8084	0,86 [0,24; 3,03] p = 0,8089	-0,02 [-0,21; 0,16] p = 0,8109
Nein ^c	19/105 (18,1)	14/49 (28,6)	0,63 [0,35; 1,16] p = 0,1365	0,55 [0,25; 1,22] p = 0,1430	-0,10 [-0,25; 0,04] p = 0,1606
UE, die zum Tod führten	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	2/105 (1,9)	2/49 (4,1)	0,47 [0,07; 3,22] p = 0,4390	0,46 [0,06; 3,34] p = 0,4397	-0,02 [-0,08; 0,04] p = 0,4861
UESI	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,7992				
Ja	33/43 (76,7)	18/27 (66,7)	1,15 [0,84; 1,57] p = 0,3786	1,65 [0,57; 4,80] p = 0,3581	0,10 [-0,12; 0,32] p = 0,3651

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	83/105 (79,0)	32/49 (65,3)	1,21 [0,96; 1,52] p = 0,0986	2,00 [0,94; 4,26] p = 0,0703	0,14 [-0,02; 0,29] p = 0,0810
Schwerwiegende UESI	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,5564				
Ja	5/43 (11,6)	6/27 (22,2)	0,52 [0,18; 1,55] p = 0,2419	0,46 [0,13; 1,69] p = 0,2428	-0,11 [-0,29; 0,08] p = 0,2585
Nein ^c	15/105 (14,3)	9/49 (18,4)	0,78 [0,37; 1,65] p = 0,5134	0,74 [0,30; 1,83] p = 0,5164	-0,04 [-0,17; 0,09] p = 0,5301
Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,3952				
Ja	7/43 (16,3)	6/27 (22,2)	0,73 [0,28; 1,95] p = 0,5330	0,68 [0,20; 2,30] p = 0,5351	-0,06 [-0,25; 0,13] p = 0,5435
Nein ^c	19/105 (18,1)	7/49 (14,3)	1,27 [0,57; 2,81] p = 0,5613	1,33 [0,52; 3,40] p = 0,5575	0,04 [-0,08; 0,16] p = 0,5424
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten finden sich für keine der berechneten Raten der unerwünschten Ereignisse p-Werte der Interaktion < 0,05. Damit liegt kein

signifikanter Interaktionsterm für das Gesamtraten der UE und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.4.2 UE nach SOC und PT

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-101: Ergebnisse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

SOC / PT	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8909					
Ja	14/43 (32,6)	4/27 (14,8)	2,20 [0,81; 5,98] p = 0,1234	2,78 [0,80; 9,58] p = 0,1062	0,18 [-0,02; 0,37] p = 0,0728
Nein ^c	39/105 (37,1)	9/49 (18,4)	2,02 [1,07; 3,84] p = 0,0312	2,63 [1,15; 5,99] p = 0,0217	0,19 [0,05; 0,33] p = 0,0098
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ergibt sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten ein p-Wert der Interaktion von 0,8909. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diese SOC und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.4.3 UE von speziellem Interesse (UESI)

In der Studie SELECT-GCA ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-102: Ergebnisse für UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Aktive Tuberkulose	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigte arterielle throm- boembolische Ereignisse	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8400				

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ja	2/43 (4,7)	1/27 (3,7)	1,26 [0,12; 13,19] p = 0,8494	1,27 [0,11; 14,70] p = 0,8492	0,01 [-0,09; 0,10] p = 0,8451
Nein ^c	4/105 (3,8)	2/49 (4,1)	0,93 [0,18; 4,92] p = 0,9352	0,93 [0,16; 5,26] p = 0,9352	0,00 [-0,07; 0,06] p = 0,9360
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123
Bestätigte venöse thrombo-embolische Ereignisse	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8080				
Ja	1/43 (2,3)	1/27 (3,7)	0,63 [0,04; 9,62] p = 0,7383	0,62 [0,04; 10,33] p = 0,7384	-0,01 [-0,10; 0,07] p = 0,7486
Nein ^c	4/105 (3,8)	2/49 (4,1)	0,93 [0,18; 4,92] p = 0,9352	0,93 [0,16; 5,26] p = 0,9352	0,00 [-0,07; 0,06] p = 0,9360
Anämie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,4749				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	9/105 (8,6)	0/49 (0,0)	8,96 [0,53; 150,94] p = 0,1280	9,75 [0,56; 170,93] p = 0,1192	0,09 [0,03; 0,14] p = 0,0017
Knochenbrüche	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,3792				
Ja	2/43 (4,7)	2/27 (7,4)	0,63 [0,09; 4,20] p = 0,6312	0,61 [0,08; 4,61] p = 0,6316	-0,03 [-0,14; 0,09] p = 0,6447
Nein ^c	8/105 (7,6)	2/49 (4,1)	1,87 [0,41; 8,47] p = 0,4185	1,94 [0,40; 9,49] p = 0,4141	0,04 [-0,04; 0,11] p = 0,3561
Erhöhung der CPK	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	5/105 (4,8)	0/49 (0,0)	5,19 [0,29; 92,01] p = 0,2617	5,42 [0,29; 99,95] p = 0,2559	0,05 [0,01; 0,09] p = 0,0219
Hepatische Erkrankung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,1229				
Ja	1/43 (2,3)	3/27 (11,1)	0,21 [0,02; 1,91] p = 0,1657	0,19 [0,02; 1,93] p = 0,1609	-0,09 [-0,21; 0,04] p = 0,1745
Nein ^c	5/105 (4,8)	1/49 (2,0)	2,33 [0,28; 19,44] p = 0,4334	2,40 [0,27; 21,11] p = 0,4300	0,03 [-0,03; 0,08] p = 0,3478
Herpes zoster	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,9432				
Ja	4/43 (9,3)	1/27 (3,7)	2,51 [0,30; 21,30] p = 0,3985	2,67 [0,28; 25,22] p = 0,3922	0,06 [-0,06; 0,17] p = 0,3285
Nein ^c	6/105 (5,7)	1/49 (2,0)	2,80 [0,35; 22,63] p = 0,3342	2,91 [0,34; 24,85] p = 0,3292	0,04 [-0,02; 0,10] p = 0,2261
Lymphom	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	2/105 (1,9)	0/49 (0,0)	2,36 [0,12; 48,22] p = 0,5773	2,39 [0,11; 50,76] p = 0,5760	0,02 [-0,01; 0,05] p = 0,1533
Malignität	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	9/105 (8,6)	3/49 (6,1)	1,40 [0,40; 4,94] p = 0,6012	1,44 [0,37; 5,56] p = 0,5991	0,02 [-0,06; 0,11] p = 0,5762
Malignität (außer NMSC)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	4/105 (3,8)	2/49 (4,1)	0,93 [0,18; 4,92] p = 0,9352	0,93 [0,16; 5,26] p = 0,9352	0,00 [-0,07; 0,06] p = 0,9360
Neutropenie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123
NMSC	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	5/105 (4,8)	2/49 (4,1)	1,17 [0,23; 5,80] p = 0,8506	1,18 [0,22; 6,28] p = 0,8504	0,01 [-0,06; 0,08] p = 0,8463
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,7231				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	2/105 (1,9)	1/49 (2,0)	0,93 [0,09; 10,05] p = 0,9546	0,93 [0,08; 10,53] p = 0,9546	0,00 [-0,05; 0,05] p = 0,9552
Nierenfunktionsstörung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,5095				
Ja	2/43 (4,7)	3/27 (11,1)	0,42 [0,07; 2,35] p = 0,3220	0,39 [0,06; 2,50] p = 0,3211	-0,06 [-0,20; 0,07] p = 0,3455
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Netzhautablösung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,5919				
Ja	2/43 (4,7)	1/27 (3,7)	1,26 [0,12; 13,19] p = 0,8494	1,27 [0,11; 14,70] p = 0,8492	0,01 [-0,09; 0,10] p = 0,8451
Nein ^c	1/105 (0,9)	1/49 (2,0)	0,47 [0,03; 7,31] p = 0,5871	0,46 [0,03; 7,54] p = 0,5874	-0,01 [-0,05; 0,03] p = 0,6257
Schwerwiegende Infektionen	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8518				
Ja	3/43 (7,0)	4/27 (14,8)	0,47 [0,11; 1,94] p = 0,2978	0,43 [0,09; 2,10] p = 0,2975	-0,08 [-0,23; 0,08] p = 0,3189
Nein ^c	6/105 (5,7)	5/49 (10,2)	0,56 [0,18; 1,75] p = 0,3177	0,53 [0,15; 1,84] p = 0,3200	-0,04 [-0,14; 0,05] p = 0,3577

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SAP: Studienanalyseplan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentrales Nervensystem					

Für UE von speziellem Interesse ergeben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten keine Interaktions-p-Werte < 0,05. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für diesen Endpunkt und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.4.4 Schwerwiegende UESI*Subgruppenmerkmal Komorbiditäten*

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Schwerwiegende UESI aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Aktive Tuberkulose	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,5399				
Ja	1/43 (2,3)	1/27 (3,7)	0,63 [0,04; 9,62] p = 0,7383	0,62 [0,04; 10,33] p = 0,7384	-0,01 [-0,10; 0,07] p = 0,7486
Nein ^c	4/105 (3,8)	1/49 (2,0)	1,87 [0,21; 16,27] p = 0,5720	1,90 [0,21; 17,47] p = 0,5703	0,02 [-0,04; 0,07] p = 0,5203

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123
Bestätigte venöse thrombo-embolische Ereignisse	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,3400				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082
Nein ^c	3/105 (2,9)	1/49 (2,0)	1,40 [0,15; 13,12] p = 0,7682	1,41 [0,14; 13,93] p = 0,7678	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,7529
Anämie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Knochenbrüche	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	1/105 (0,9)	1/49 (2,0)	0,47 [0,03; 7,31] p = 0,5871	0,46 [0,03; 7,54] p = 0,5874	-0,01 [-0,05; 0,03] p = 0,6257
Erhöhung der CPK	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Hepatische Erkrankung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123
Herpes zoster	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	2/105 (1,9)	0/49 (0,0)	2,36 [0,12; 48,22] p = 0,5773	2,39 [0,11; 50,76] p = 0,5760	0,02 [-0,01; 0,05] p = 0,1533
Lymphom	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Malignität	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	3/105 (2,9)	2/49 (4,1)	0,70 [0,12; 4,06] p = 0,6907	0,69 [0,11; 4,28] p = 0,6912	-0,01 [-0,08; 0,05] p = 0,7073
Malignität (außer NMCS)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	3/105 (2,9)	2/49 (4,1)	0,70 [0,12; 4,06] p = 0,6907	0,69 [0,11; 4,28] p = 0,6912	-0,01 [-0,08; 0,05] p = 0,7073
Neutropenie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
NMCS	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Nierenfunktionsstörung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Netzhautablösung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Schwerwiegende Infektionen	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8518				
Ja	3/43 (7,0)	4/27 (14,8)	0,47 [0,11; 1,94] p = 0,2978	0,43 [0,09; 2,10] p = 0,2975	-0,08 [-0,23; 0,08] p = 0,3189
Nein ^c	6/105 (5,7)	5/49 (10,2)	0,56 [0,18; 1,75] p = 0,3177	0,53 [0,15; 1,84] p = 0,3200	-0,04 [-0,14; 0,05] p = 0,3577
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC)					
Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation.					
Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.					
a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt.					
b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime					

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SAP: Studienanalyseplan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentrales Nervensystem					

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten liegen keine p-Werte der Interaktion $< 0,05$ vor. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für schwerwiegende UESI und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

4.3.1.3.2.4.5 Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]

Subgruppenmerkmal Komorbiditäten

Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3] aus RCT SELECT-GCA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal Komorbiditäten – Population A

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population A					
Aktive Tuberkulose	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte arterielle thromboembolische Ereignisse	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Bestätigte embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardiologisch, nicht im ZNS)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,5399				
Ja	1/43 (2,3)	1/27 (3,7)	0,63 [0,04; 9,62] p = 0,7383	0,62 [0,04; 10,33] p = 0,7384	-0,01 [-0,10; 0,07] p = 0,7486
Nein ^c	4/105 (3,8)	1/49 (2,0)	1,87 [0,21; 16,27] p = 0,5720	1,90 [0,21; 17,47] p = 0,5703	0,02 [-0,04; 0,07] p = 0,5203
Bestätigte gastrointestinale Perforationen	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Bestätigtes MACE	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Bestätigte venöse thrombo-embolische Ereignisse	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,2664				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082
Nein ^c	4/105 (3,8)	1/49 (2,0)	1,87 [0,21; 16,27] p = 0,5720	1,90 [0,21; 17,47] p = 0,5703	0,02 [-0,04; 0,07] p = 0,5203
Anämie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Knochenbrüche	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,7231				
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	2/105 (1,9)	1/49 (2,0)	0,93 [0,09; 10,05] p = 0,9546	0,93 [0,08; 10,53] p = 0,9546	0,00 [-0,05; 0,05] p = 0,9552
Erhöhung der CPK	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Hepatische Erkrankung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,8960				
Ja	0/43 (0,0)	1/27 (3,7)	0,21 [0,01; 5,03] p = 0,3370	0,20 [0,01; 5,17] p = 0,3344	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,3082

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123
Herpes zoster	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	2/105 (1,9)	0/49 (0,0)	2,36 [0,12; 48,22] p = 0,5773	2,39 [0,11; 50,76] p = 0,5760	0,02 [-0,01; 0,05] p = 0,1533
Lymphom	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Lymphopenie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Malignität	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	3/105 (2,9)	1/49 (2,0)	1,40 [0,15; 13,12] p = 0,7682	1,41 [0,14; 13,93] p = 0,7678	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,7529
Malignität (außer NMSC)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nein ^c	2/105 (1,9)	1/49 (2,0)	0,93 [0,09; 10,05] p = 0,9546	0,93 [0,08; 10,53] p = 0,9546	0,00 [-0,05; 0,05] p = 0,9552
Neutropenie	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	0/105 (0,0)	1/49 (2,0)	0,16 [0,01; 3,79] p = 0,2546	0,15 [0,01; 3,83] p = 0,2534	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,3123
NMSC	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Opportunistische Infektionen (ausgenommen Tuberkulose und Herpes zoster)	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	0/43 (0,0)	0/27 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Nein ^c	1/105 (0,9)	0/49 (0,0)	1,42 [0,06; 34,13] p = 0,8307	1,42 [0,06; 35,51] p = 0,8306	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,3150
Nierenfunktionsstörung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				
Ja	1/43 (2,3)	1/27 (3,7)	0,63 [0,04; 9,62] p = 0,7383	0,62 [0,04; 10,33] p = 0,7384	-0,01 [-0,10; 0,07] p = 0,7486
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Netzhautablösung	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: NB				

Endpunkt	Upadacitinib + GC ^a	Placebo + GC ^b	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ja	1/43 (2,3)	0/27 (0,0)	1,91 [0,08; 45,24] p = 0,6889	1,94 [0,08; 49,38] p = 0,6879	0,02 [-0,02; 0,07] p = 0,3116
Nein ^c	0/105 (0,0)	0/49 (0,0)	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB	NB [NB; NB] p = NB
Schwerwiegende Infektionen	Komorbiditäten: p-Wert der Interaktion: 0,4396				
Ja	2/43 (4,7)	4/27 (14,8)	0,31 [0,06; 1,60] p = 0,1630	0,28 [0,05; 1,65] p = 0,1598	-0,10 [-0,25; 0,05] p = 0,1784
Nein ^c	6/105 (5,7)	4/49 (8,2)	0,70 [0,21; 2,37] p = 0,5663	0,68 [0,18; 2,54] p = 0,5676	-0,02 [-0,11; 0,06] p = 0,5880
Analysepopulation: SS1 (15 mg Upadacitinib + GC & Placebo + GC) Unstratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD. Berechnung des zum Effektschätzer gehörigen KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. a: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. b: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). c: Die Subgruppe mit dem Merkmal Komorbiditäten – nein repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.2.5.5). KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; SS1: Safety Analysis Set in Periode 1; SAP: Studienanalyseplan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ZNS: Zentrales Nervensystem					

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten ergeben sich keine p-Werte der Interaktion < 0,05. Damit liegt kein signifikanter Interaktionsterm für schwere UESI und das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten vor. Es wird von einem konsistenten Effekt unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ausgegangen.

Abschließende Bewertung des Subgruppenmerkmals Komorbiditäten

Für das Subgruppenmerkmal Komorbiditäten fand sich für keinen der Endpunkte ein p-Wert der Interaktion $< 0,05$ und damit keine Effektmodifikation. Das Vorliegen von Komorbiditäten hat daher keinen Einfluss auf den therapeutischen Effekt von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC. Es zeigen sich in der Subgruppe der Patienten ohne Komorbiditäten Effekte, die mit den Effekten in der Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA) konsistent sind. Da von einem Verlust der statistischen Power ausgegangen werden muss, würden die Effekte ohne einen solchen Verlust der Power sogar noch günstiger aussehen.

Dementsprechend sieht AbbVie es als sachgerecht an, aufgrund der nicht vorhandenen Effektmodifikation durch das Merkmal Komorbiditäten und der Konsistenz der Ergebnisse den Zusatznutzen auf Basis der Analysen für Population A abzuleiten.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Quelle
SELECT-GCA (M16-852)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans [63] Studienregistereinträge [59-62]
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-106: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SELECT-GCA (M16-852)	ja	ja	abgeschlossen	Periode 1: 52 Wochen, Periode 2: 52 Wochen 1. Datenschnitt: nach 52 Wochen, finaler Datenschnitt: zu Studienende	Upadacitinib 15 mg QD + GC (26 Wochen Tapering) Upadacitinib 7,5 mg QD + GC (26 Wochen Tapering) Placebo + GC (52 Wochen Tapering)
GC: Glukokortikoide; QD: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 14.03.2025).

Die Studie SELECT-GCA ist prinzipiell über den Brückenkompator Placebo + GC für einen indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-107: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend. Da keine Komparator-Studien identifiziert werden konnten, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

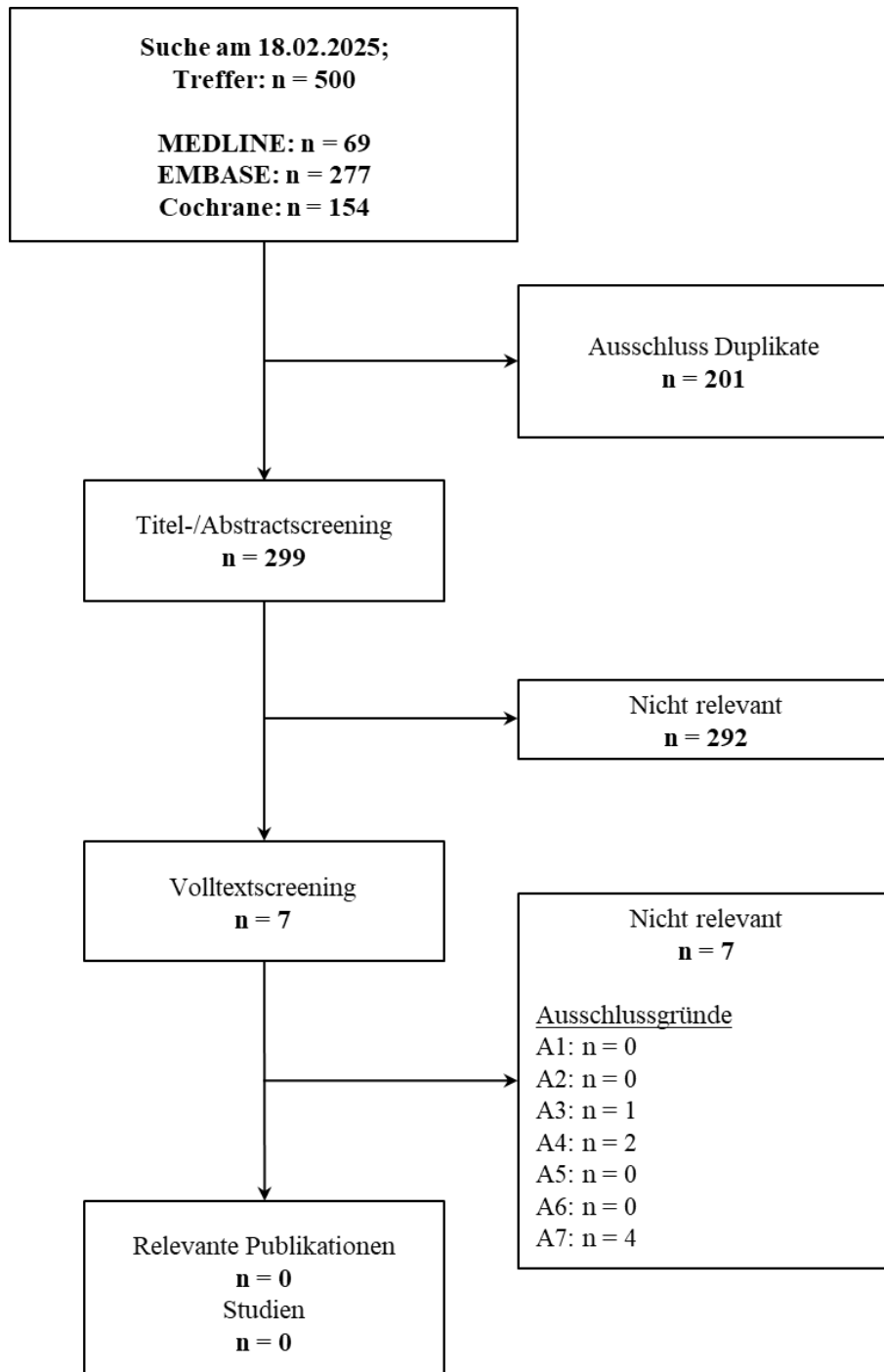


Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

Die bibliografische Literaturrecherche nach geeigneten Komparator-Studien ergab keine geeigneten Treffer. Die Gründe für den Ausschluss der gefundenen Studien sind Anhang 4-C aufgeführt.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-108: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Angaben in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 27.02.2025.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-109: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Angaben in Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 27.02.2025.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: indirekte Vergleiche

Tabelle 4-110: Studienpool – indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer RZA erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Im beschriebenen Anwendungsgebiet wurden in einem Beratungsgespräch am 8. August 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-141) wie folgt zwei Populationen mit entsprechenden ZVT durch den G-BA festgelegt [2]:

Population A:

Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.

- Eine Therapie mit systemischen GC

Population B:

Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

- Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

Für Fragestellung 1 (Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) liegt eine direkt vergleichende Studie vor. Für Fragestellung 2 (Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) liegt keine Studie vor.

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.

Evidenzstufe

Die vorliegende Studie SELECT-GCA (M16-852), die zur Beantwortung von Fragestellung 1 in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird, ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA). Für die Nutzenbewertung erfolgt eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Population gemäß Fachinformation (Upadacitinib 15 mg). Daher wird der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung vom 7,5 mg nicht betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst. Die Intervention im Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT systemische GC. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib 15 mg in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime (Upadacitinib + GC)

gegenüber Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime (Placebo + GC).

Studienqualität

Die Studie SELECT-GCA wurde bei erwachsenen Patienten mit einer aktiven neu aufgetretenen oder rezidivierenden RZA durchgeführt. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT und gewährleistete so die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Insgesamt wurden 428 Patienten im Verhältnis 2:1:1 auf drei Studienarme randomisiert und erhielten die Studienmedikation:

- Upadacitinib 15 mg täglich + 26 Wochen GC-Tapering (N = 209)
- Upadacitinib 7,5 mg täglich + 26 Wochen GC-Tapering (N = 107)
- Placebo zu Upadacitinib täglich + 52 Wochen GC-Tapering (N = 112)

Die Randomisierung aller Patienten, mit Ausnahme der Patienten in Japan, erfolgte stratifiziert nach den Faktoren „GC-Dosis zu Baseline (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg)“, „Vorherige Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor (ja, nein)“ und „Krankheitsstatus zu Baseline (neu aufgetretene RZA, rezidivierende RZA)“.

Sowohl die Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren in Periode 1 (bis einschließlich Woche 52) verblindet. Endpunkte wurden grundsätzlich gemäß den Definitionen im Studienprotokoll / SAP berichtet. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-GCA als niedrig bewertet.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Endpunkte wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Fehlende Werte wurden durch entsprechende Ersetzungsstrategien und die Verwendung geeigneter Modelle berücksichtigt. Mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen wird die Robustheit der Ergebnisse geprüft. Da die Ergebnisse über alle Analysen hinweg konsistent sind, wird von einer hohen Validität der Ergebnisse ausgegangen. Es wird für alle Endpunkte ein Hinweis für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen beziehen sich auf Woche 52 und erfüllen damit die Anforderung des G-BA, der für chronische Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen fordert.

Herleitung der Population A und Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts auf Basis der Studie SELECT-GCA

Der G-BA hat zwei Fragestellungen bzw. Populationen für die Nutzenbewertung festgelegt. Für Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) liegt eine direktvergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT – systemische GC – vor (SELECT-GCA). Basierend auf der vom G-BA vorgegebenen Definition von Population A und der Studie SELECT-GCA wird im Folgenden die Herleitung der Zielpopulation für die Nutzenbewertung näher erläutert.

Herleitung der Population A basierend auf der G-BA Definition der Teilpopulationen und der Leitlinien

Der G-BA definiert, basierend auf den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie der DGRh, Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen). Basierend auf dieser Definition kann eine Definition von Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) hergeleitet werden. Gemäß G-BA empfehlen die genannten Leitlinien für Patienten, die bereits ein Rezidiv erlitten haben, Patienten mit refraktärer RZA, Patienten, mit einer GC-Unverträglichkeit und Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben den Einsatz einer GC-einsparenden Therapie mit Tocilizumab [4, 5]. Diese Patienten kommen per Definition somit nicht für eine alleinige Therapie mit GC in Frage und sind somit Population B zuzuordnen.

Aus dieser Definition ergibt sich, dass Population A alle Patienten aus der Zielpopulation umfasst, die nicht Population B angehören. Um die Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), bestmöglich zu charakterisieren, wurden die Kriterien in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt.

Population A umfasst dementsprechend gemäß G-BA und den Leitlinien folgende Patienten:

- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne GC-Unverträglichkeit
- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne ein Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen. Gemäß den Leitlinien trifft dies auf Patienten zu, bei denen keine Komorbiditäten vorliegen, die durch die Gabe von GC aggraviert werden oder aufgrund derer sich GC-assoziierte Nebenwirkungen / Komplikationen entwickeln können.

Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts der Population A basierend auf der Studie SELECT-GCA

In die Studie SELECT-GCA wurden sowohl Patienten mit einer neu aufgetretenen als auch mit einer rezidivierenden RZA eingeschlossen. Zur Anpassung an die Definition des G-BA wurden nur Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA in Population A eingeschlossen während Patienten mit einer rezidivierenden RZA nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach Erkrankungsstatus handelt es sich hier um eine methodisch valide Vorgehensweise.

Aufgrund des höheren Lebensalters der Patienten bei erstmaliger RZA-Diagnose, liegen bei Patienten mit neu aufgetretener RZA häufig Komorbiditäten vor, die durch die Behandlung mit GC aggraviert werden oder die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von GC-assoziierten Nebenwirkungen oder Komplikationen mit sich bringen. Um den Einfluss von Komorbiditäten adäquat zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Dabei wurden die Komorbiditäten berücksichtigt, die gemäß Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie durch eine GC-Therapie induziert oder aggraviert werden können (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Subgruppe der Patienten mit dem Merkmal „Komorbiditäten – nein“ repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A.

Es zeigte sich in keinem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Komorbiditäten“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten „Komorbiditäten – nein“ sind für alle Endpunkte konsistent mit den Ergebnissen für die Analysen zu Population A (Patienten mit neu aufgetretenen RZA). Daraus ergibt sich, dass sich die Therapieeffekte in Wirksamkeit und Sicherheit nicht in Abhängigkeit des Vorliegens von Komorbiditäten unterscheiden. Die Teilpopulation der Patienten mit neu aufgetretener RZA stellt somit die bewertungsrelevante Population dar und wird im Folgenden als „Population A“ bezeichnet.

Dementsprechend sieht AbbVie es als sachgerecht an, aufgrund der nicht vorhandenen Effektmodifikation und der Konsistenz der Ergebnisse den Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen auf Basis der Analysen für Population A abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der RZA bei erwachsenen Patienten. Dieses Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A) und erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen (Population B).

Die RZA ist eine schwerwiegende, chronische Entzündung großer arterieller Gefäße, die vor allem die Aorta und ihre abgehenden Arterien betrifft. Sie äußert sich durch starke akut einsetzende und anhaltende Kopfschmerzen, Berührungs- und Druckempfindlichkeit der Kopfhaut sowie Sehstörungen, die bis zur dauerhaften Erblindung führen können. Extrakranielle Symptome wie gestörte Durchblutung der Extremitäten, Parästhesien und stumme Aortitis erhöhen das Risiko schwerwiegender Komplikationen wie Aneurysmen, Aortendissektionen, Schlaganfällen oder ischämischen Attacken. Die Beteiligung der extrakraniellen Gefäße ist auch häufiger mit dem Auftreten von Rezidiven und Folgekomplikationen assoziiert. Die akute Therapie mit hochdosierten GC lindert zwar kurzfristig die Symptome, jedoch kommt es bei einem Großteil der Patienten nach einer Dosisreduktion oder Absetzen der GC zu Rezidiven, sodass eine anhaltende Remission nicht möglich ist. Neben dem erhöhten Rezidivrisiko ist die langfristige Behandlung mit GC zudem mit schweren Langzeitnebenwirkungen (Diabetes, Hypertonie, Osteoporose, Glaukom, Nebenniereninsuffizienz) verbunden.

Die Therapieoptionen zur Behandlung der RZA sind begrenzt und der Bedarf an neu zugelassenen und hochwirksamen GC-einsparenden Therapien, die sowohl für die kontinuierliche Anwendung geeignet sind als auch zu einer (anhaltenden) Remission führen, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindern und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglichen, ist hoch. Gemäß den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie der DGRh ist das primäre Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit einer RZA das Erreichen einer Remission, die auch nach Ausschleichen der GC aufrechterhalten wird und damit eine anhaltende Kontrolle der schwerwiegenden Symptome der RZA. Weitere Therapieziele, die in den Leitlinien empfohlen werden, sind die Vermeidung von Rezidiven sowie die Prävention von akuten ischämischen Komplikationen und Langzeitschäden durch die Erkrankung, aber auch die Vermeidung der Toxizität durch die medikamentöse Behandlung [5, 8]. Zudem werden gemäß den Leitlinien die Reduktion

möglicherweise tödlicher Komplikationen, wie z. B. eine Aortenruptur, sowie die Aufrechterhaltung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, als Therapieziele definiert [5].

Die Zulassung von Upadacitinib, einem Wirkstoff mit neuem Wirkprinzip (JAK-Inhibition) und einem GC-einsparenden Effekt, trägt maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit RZA bei. Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib ist zur kontinuierlichen Anwendung geeignet, führt zu einer anhaltenden Remission der schwerwiegenden Symptome der RZA, verhindert das Wiederauftreten von Rezidiven und ermöglicht gleichzeitig eine rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis. Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bereits in sieben Indikationen und einem umfangreichen Studienprogramm (SELECT-GCA) in der RZA evaluiert wurde. In diesem Dossier wird als Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Upadacitinib für Patienten mit einer RZA die Studie SELECT-GCA präsentiert, eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie und damit Evidenz von sehr hohem Niveau.

Ableitung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der ZVT systemische GC für Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) auf Basis der Analysen des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts der Studie SELECT-GCA

Die Studie SELECT-GCA vergleicht die Therapie mit Upadacitinib + 26 Wochen GC-Tapering-Regime mit der Therapie mit Placebo + 52 Wochen GC-Tapering-Regime, über 52 Wochen. Für die Ableitung des Zusatznutzens in Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) zieht AbbVie die Analysen der Teilpopulation der Studie SELECT-GCA heran, die ausschließlich Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA umfasst (Für die Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) steht keine direkt vergleichende Evidenz zur Verfügung.

Fragestellungen und Populationen in der Indikation RZA

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Upadacitinib wurden für das vorliegende Dossier vom G-BA zwei Fragestellungen definiert (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-122: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
Erwachsene Patienten mit einer RZA			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.	Upadacitinib + systemische GC (26 Wochen GC-Tapering-Regime)	Eine Therapie mit systemischen GC
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.	Upadacitinib + systemische GC (26 Wochen GC-Tapering-Regime)	Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab
GC: Glukokortikoide; RZA: Riesenzellarteriitis, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.

Studie SELECT-GCA (M16-852)

Die vorliegende Studie SELECT-GCA (M16-852), die zur Beantwortung von Fragestellung 1 in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird, ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA). Für die Nutzenbewertung erfolgt eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Population gemäß Fachinformation (Upadacitinib 15 mg). Die Intervention im Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT systemische GC. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib 15 mg in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime (Upadacitinib + GC) gegenüber Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime (Placebo + GC). Hierfür liegen Daten zum Analysezeitpunkt 52 Wochen vor.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Tabelle 4-123 berichtet die Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Studie SELECT-GCA für Population A.

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-GCA (Population A)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Mortalität ^a				
Morbidität				
Remission				
Remission	80/148 (54,1)	27/76 (35,5)	RR: 1,47 [1,06; 2,05] p = 0,0213	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anhaltende Remission	71/148 (48,0)	24/76 (31,6)	RR: 1,48 [1,02; 2,14] p = 0,0374	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Komplette Remission	76/148 (51,4)	16/76 (21,0)	RR: 2,40 [1,52; 3,80] p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende komplette Remission	58/148 (39,2)	15/76 (19,7)	RR: 1,94 [1,19; 3,19] p = 0,0085	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rezidive				
Zeit bis zum ersten Rezidiv	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	HR: 0,51 [0,33; 0,80] p = 0,0012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erfahrung mindestens eines Rezidivs	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	RR: 0,63 [0,44; 0,896] p = 0,0102	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	148 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,36 [0,27; 0,48]	76 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]	Rate Ratio: 0,57 [0,38; 0,84] p = 0,0048	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Steroidreduktion				
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	34/148 (23,0)	32/76 (42,1)	RR: 0,56 [0,37; 0,83] p = 0,0040	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtzeit der GC- Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52	148 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,59 [0,54; 0,63]	76 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,32 [0,29; 0,37]	Rate Ratio: 1,81 [1,56; 2,10] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Allgemeiner Gesundheitszustand				
EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ 15 %)	22/148 (14,9)	6/76 (7,9)	RR: 1,86 [0,79; 4,38] p = 0,1580	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
FACIT-F (Verbesserung ≥ 15 %)	11/148 (7,4)	4/76 (5,3)	RR: 1,37 [0,46; 4,12] p = 0,5695	Zusatznutzen nicht belegt
PGA (Verbesserung ≥ 15 %)	49/148 (33,1)	16/76 (21,0)	RR: 1,55 [0,95; 2,54] p = 0,0793	Zusatznutzen nicht belegt
PGIC - jegliche Verbes- serung	90/148 (60,8)	28/76 (36,8)	RR: 1,62 [1,18; 2,23] p = 0,0027	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIC - starke Verbesserung ^c	79/148 (53,4)	25/76 (32,9)	1,59 [1,12; 2,26] p = 0,0087	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36-MCS (Verbesserung ≥ 15 %)	14/148 (9,5)	5/76 (6,6)	RR: 1,42 [0,53; 3,79] p = 0,4860	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36-PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	14/148 (9,5)	4/76 (5,3)	RR: 1,78 [0,60; 5,22] p = 0,2959	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	147/148 (99,3)	72/76 (94,7)	RR: 1,05 [0,99; 1,11] p = 0,0898	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt
SUE	36/148 (24,3)	19/76 (25,0)	RR: 0,97 [0,60; 1,58] p = 0,9113	
Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3]	51/148 (34,5)	23/76 (30,3)	RR: 1,14 [0,76; 1,71] p = 0,5320	
UE, die zum Therapieabbruch führten	26/148 (17,6)	19/76 (25,0)	0,70 [0,42; 1,19] p = 0,1860	
UE, die zum Tod führten	2/148 (1,4)	2/76 (2,6)	RR: 0,51 [0,07; 3,57] p = 0,5008	
UESI	116/148 (78,4)	50/76 (65,8)	1,19 [0,99; 1,43] p = 0,0606	
Schwerwiegende UESI	20/148 (13,5)	15/76 (19,7)	0,68 [0,37; 1,26] p = 0,2233	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Schwere UESI [CTCAE Grad ≥ 3]	26/148 (17,6)	13/76 (17,1)	1,03 [0,56; 1,88] p = 0,9312	
<i>UE nach SOC und PT</i>				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53/148 (35,8)	13/76 (17,1)	RR: 2,09 [1,22; 3,59] p = 0,0073	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt
a: Betrachtung im Rahmen der UE b: Anzahl Patienten in der Analyse c: Ergänzende Darstellung d: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. e: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie). Bei den binären Endpunkten zur Remission und zu den PRO stellt ein RR größer Eins einen Vorteil für Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zu den Rezidiven, zum Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen und zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den TTE-Analysen zeigt ein HR kleiner Eins einen Vorteil für Upadacitinib + GC an. Beim Endpunkt „Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52“ liegt bei einem Rate Ratio größer Eins ein Vorteil für Upadacitinib + GC vor. Für die Endpunkte zu den Rezidiven stellt ein Rate Ratio kleiner Eins einen Vorteil für Upadacitinib + GC dar. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GC: Glukokortikoide; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse				

Morbidität

Remission

Die RZA führt bei den betroffenen Patienten zu schwerwiegenden Symptomen, geht mit der Gefahr einher, zu erblinden, und ist zudem mit schwerwiegenden Folgekomplikationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Gemäß den Leitlinien ist ein wichtiges Therapieziel daher das vollständige Verschwinden der Symptome der RZA und damit die Remission, die auch nach Ausschleichen von GC aufrechterhalten wird [4, 5]. Unter der bisherigen Behandlung der RZA kommt es bei Ausschleichen der Therapie jedoch bei etwa 70 % der Patienten zu Rezidiven. Viele Patienten erreichen demnach bisher keine anhaltende Remission [13]. Daher stellt eine Verbesserung im Erreichen einer anhaltenden Remission bzw.

das vollständige Abklingen der schwerwiegenden Symptome und die damit verbundene Verringerung schwerwiegender Folgekomplikationen eine wichtige Bedeutung für die Patienten dar.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie statistisch signifikant mehr Patienten das Therapieziel einer **Remission** (54,1 % versus 35,5 %) sowie einer **anhaltenden Remission** (48,0 % versus 35,5 %) und damit ein Rückgang der Symptome der RZA sowie eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie bei der **Remission** (RR: 1,47 [1,06; 2,05]; $p = 0,0213$) und bei der **anhaltenden Remission** (RR [95 %-KI]; p -Wert: 1,48 [1,02; 2,14]; $p = 0,0374$).

Die Ergebnisse zur Remission zu Woche 52 und zur anhaltenden Remission zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich sowohl für die Remission als auch für die anhaltende Remission **jeweils ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Der statistisch signifikante Vorteil der GC-einsparenden Upadacitinib Therapie gegenüber der GC-Monotherapie zeigt sich zudem bei der kompletten Remission, welche der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission entspricht und das zentrale Therapieziel in der Behandlung der RZA darstellt. Neben der Symptombefreiheit umfasst die komplette Remission auch die serologischen Entzündungsparameter, die fester Bestandteil der Messung der Krankheitsaktivität sind. Die Entzündungsparameter sind zudem für die Prognose der Erkrankung sowie für die objektive Überwachung des Krankheitsverlaufs unerlässlich, um das Mortalitätsrisiko zu senken.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie mehr als doppelt so viele Patienten das Therapieziel einer **kompletten Remission** (51,4 % versus 21,0 %). Zudem war auch der Anteil der Patienten, die eine **anhaltende komplette Remission** (39,2 % versus 19,7 %) unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten doppelt so hoch wie unter einer GC-Monotherapie. Sowohl für die **komplette Remission** (RR: 2,40 [1,52; 3,80]; $p = 0,0002$) als auch auf die **anhaltende Remission** (RR: 1,94 [1,19; 3,19]; $p = 0,0085$) zeigte sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie.

Die Ergebnisse zur kompletten Remission zur Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC einsparenden

Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich für die komplette Remission ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Die Ergebnisse zur anhaltenden kompletten Remission zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich für die anhaltende komplette Remission ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle Operationalisierungen der Remission hinweg gezeigt werden konnte, dass bei deutlich mehr Patienten eine (anhaltende) Remission erreicht wurde, obwohl Patienten im Upadacitinib-Arm die Hintergrundtherapie mit GC schneller ausschlichen als Patienten im Kontrollarm. Dies unterstreicht deutlich den GC-einsparenden Effekt der Therapie mit Upadacitinib, sowie den großen patientenrelevanten Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer Remission. Zusätzlich lässt diese auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität schließen und trägt somit gemäß den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie zum Erreichen des primären Therapieziels der (kompletten) Remission, die auch nach Ausschleichen der GC aufrechterhalten wird, sowie der Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen bei.

Rezidive

Die Vermeidung von Rezidiven ist gemäß den Leitlinien ein weiteres wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von RZA-Patienten [4, 5]. Mindestens 70 % der Patienten erleiden in der aktuellen klinischen Praxis ein Rezidiv, das eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Intensivierung der GC-Dosis erforderlich macht. Demzufolge können auch viele Patienten keine anhaltende Symptomkontrolle erreichen und das Risiko für GC-assoziierte Erkrankungen deutlich erhöht. Zudem besteht beim Auftreten eines Rezidivs das Risiko erneuter schwerer vaskulärer Komplikationen. Daher stellt die Erhebung der Entzündungsparameter in Zusammenhang mit den Symptomen der RZA einen wichtigen Bestandteil der Überwachung der Krankheitsaktivität dar und ermöglichen die sichere Erkennung von Rezidiven, insbesondere bei Patienten mit asymptomatischem Anstieg der Entzündungsparameter und hohem Komplikationsrisiko.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib war die **Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs** deutlich länger (HR: 0,51 [0,33; 0,80]; $p = 0,0012$) und das **Auftreten der Rezidive (Erfahrung mindestens eines Rezidivs)** bei Patienten mit RZA war deutlich seltener (RR: 0,63 [0,44; 0,896]; $p = 0,0102$) als unter einer GC-Monotherapie. Insgesamt war auch die **Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf** (Rate Ratio: 0,57 [0,38; 0,84]; $p = 0,0048$) unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib deutlich niedriger als unter GC-Monotherapie. Es zeigten sich über alle Operationalisierungen hinweg deutliche,

statistisch signifikante Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie.

Die Ergebnisse zur Zeit bis zum ersten Rezidiv zu Woche 52, zur Erfahrung mindestens eines Rezidivs zu Woche 52 sowie zur Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechende lässt sich für die Zeit bis zum ersten Rezidiv zu Woche 52, zur Erfahrung mindestens eines Rezidivs zu Woche 52 sowie für die Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf zu Woche 52 **jeweils ein Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt Rezidive über alle Operationalisierungen hinweg deutliche, statistisch signifikante Vorteile von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie zeigen. Es konnte anhand der Ergebnisse gezeigt werden, dass die GC-einsparende Therapie Upadacitinib im Vergleich zur GC-Monotherapie Patienten mit RZA deutlich besser vor Rezidiven schützt und eine effektive Kontrolle der Erkrankung ermöglicht, obwohl Patienten im Upadacitinib-Arm die Hintergrundtherapie mit GC schneller ausschlichen als Patienten im Kontrollarm.

Steroidreduktion

Die Reduktion der GC-Dosis ist ebenfalls ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung der RZA. Unter der Langzeitanwendung von hochdosierten GC treten bei vielen Patienten mit RZA schwere Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen wie z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose, Katarakte, Hypertonie, Infektionen sowie ein iatrogenes Cushing-Syndrom auf. Zudem führt auch die Wiederaufnahme der Therapie beziehungsweise eine Dosiserhöhung aufgrund von Rezidiven zu einer hohen kumulativen Steroiddosis, die langfristig zu irreversiblen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen können. Daher ist es insbesondere für ältere Patienten äußerst wichtig, den Einsatz von GC zu begrenzen. Entsprechend der Leitlinien ist das Ziel der Therapie deshalb, die GC-Dosis möglichst schnell auf die individuell niedrigste effektive Dosis zu reduzieren und oder wenn möglich komplett auszuschleichen, um das Risiko von GC-assoziierten Folgeschäden zu vermeiden [4, 5].

Unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber GC-Monotherapie begannen statistisch signifikant weniger **Patienten bis Woche 52 mit einer Escape Therapie** (23,0 % versus 42,1 %), sodass signifikant weniger Patienten das festgelegte GC-Tapering-Regime aufgrund des Auftretens der Symptome der RZA abbrechen mussten (RR: 0,56 [0,37; 0,83]; $p = 0,0040$). Zudem war im Vergleich zur GC-Monotherapie unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutlich **längere Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (< 5 mg) bis Woche 52** und das Erreichen des Therapieziels einer langfristigen Steroidreduktion möglich (Rate Ratio: 1,81 [1,56; 2,10]; $p < 0,0001$). Somit kann das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen durch eine Therapie mit Upadacitinib reduziert werden.

Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer reinen Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. So lässt sich für den Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Die Ergebnisse zur Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer reinen Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. So lässt sich für die Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle Operationalisierungen der Steroidreduktion hinweg deutlich mehr Patienten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutliche Steroidreduktion erreicht haben als unter einer GC-Monotherapie. Patienten konnten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ihr GC-Tapering-Regime häufiger einhalten und brauchten daher seltener eine Escape-Therapie. Zudem war die Gesamtzeit der GC-Dosis bei diesen Patienten wesentlich länger unterhalb der Cushing-Schwelle. Somit kann durch die deutliche Steroidreduktion das Risiko zur Entstehung von GC-bedingten Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen reduziert werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand wird durch die schwerwiegenden Symptome der RZA bestimmt. Neben der deutlichen Verringerung der RZA-Symptome ist daher die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ein weiteres wichtiges Ziel der Therapie. Die Schmerzen wie z. B. pulsierende und starke Kopfschmerzen, belastungsabhängige Kiefer- und Kauschmerzen oder auch muskuloskelettale Schmerzen, die im Zusammenhang mit der RZA auftreten, sind die am häufigsten auftretenden Leitsymptome der Erkrankung und haben für die Beurteilung des Therapieansprechens eine wichtige Bedeutung.

Aufgrund der schwerwiegenden Symptome der RZA und der möglichen Folgekomplikationen stellt schon eine leichte Verbesserung der Krankheitsaktivität bzw. der Schmerzen im Zusammenhang mit der RZA für die Patienten eine direkt spürbare und relevante Veränderung dar.

Dementsprechend wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertung der Patienten mit jeglicher Verbesserung dargestellt und als primäre Analyse für den PGIC herangezogen. Ergänzend wird zudem die Auswertung der Patienten mit einer starken Verbesserung dargestellt.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie die Mehrheit der Patienten eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (**PGIC – jegliche Verbesserung**: 60,8 % versus 36,8 % und **PGIC – starke Verbesserung (ergänzende Darstellung)**: 54,4 % versus 32,9 %). Es zeigten sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile zugunsten der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib im Vergleich zur GC-Monotherapie für den Endpunkt **PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52** (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,18; 2,23]; p = 0,0027) und **PGIC – starke Verbesserung (ergänzende Darstellung)** zu Woche 52 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [1,12; 2,26]; p = 0,0087). Die für den Patienten spürbare Abnahme beeinträchtigender Schmerzen, die im Zusammenhang mit der RZA auftreten, spiegelt sich somit auch im patientenrelevanten Instrument PGIC wider.

Die Ergebnisse zum PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Die Ergebnisse zum PGIC – starke Verbesserung sind konsistent mit den Ergebnissen zum PGIC – jegliche Verbesserung und unterstreichen somit den therapielevanten Nutzen einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer GC-Monotherapie. Insgesamt lässt sich für den PGIC ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich bei weiteren Endpunkten des allgemeinen Gesundheitszustandes numerische Vorteile bezogen auf die Endpunkte **FACIT-F zu Woche 52** (7,4 % versus 5,3 %), **PGA zu Woche 52** (33,1 % versus 21,0 %) sowie zu **EQ-5D VAS zu Woche 52** (14,9 % versus 7,9 %) gegenüber der GC-Monotherapie. Die numerischen Vorteile zeigen einen Mehrwert für Patienten unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann daher **jeweils kein Zusatznutzen** für die Endpunkte FACIT-F zu Woche 52, PGA zu Woche 52 und EQ-5D VAS zu Woche 52 belegt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wird durch die Angst vor Visusverlust und anderen schwerwiegenden Komplikationen sowie vor Nebenwirkungen der GC-Therapie bestimmt, weshalb die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ein weiteres Therapieziel ist.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich numerische Vorteile bezogen auf die Endpunkte **SF-36-MCS zu Woche 52** (9,5 % versus 6,6 %) und für **SF-36-PCS zu Woche 52** (9,5 % versus 5,3 %) gegenüber der GC-Monotherapie. Diese numerischen Vorteile zeigen einen Mehrwert für Patienten unter der Behandlung mit Upadacitinib. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann daher **jeweils kein Zusatznutzen** für die Endpunkte SF-36-MCS zu Woche 52 und SF-36-PCS zu Woche 52 belegt werden

Verträglichkeit

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (UE, SUE, schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten), zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für die Gesamtraten der UESI traten unabhängig vom Schweregrad (Gesamtraten, schwerwiegende UESI und schwere UESI mit CTCAE Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Auch für einzelne UESI konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bei der Betrachtung von häufigen UE nach SOC / PT traten in keiner SOC und keinem PT schwere UE (schwer oder lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes) oder SUE mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auf, für die der Behandlungseffekt statistisch signifikant war. Für das SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unabhängig vom Schweregrad zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,09 [1,22; 3,59]; p = 0,0073). Bei den dazugehörigen PT zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zudem spiegelt sich dieser Nachteil weder bei den schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT noch bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, wider. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich hier ausschließlich um milde Ereignisse handelt und kein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Zusammengenommen wird für die Endpunkte zur Verträglichkeit weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen abgeleitet.

Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann in der Gesamtschau **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** für die **Verträglichkeit** belegt werden.

Zudem sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SELECT-GCA in allen Endpunkten konsistent mit den Ergebnissen der Population A. Da sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im Jahr 2019 geändert hat und dies den G-BA zu einer Änderung der ZVT veranlasste, kann die Gesamtpopulation der Studie SELECT-GCA jedoch nicht mehr für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Zudem kommt es durch die Einschränkung auf Population A zu einem Verlust der statistischen Power, da sich die statischen Annahmen auf die Gesamtpopulation der Studie beziehen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen und außerdem ein vollständiges Bild der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib für die RZA zu zeigen, wurden die Analysen zur Gesamtpopulation in diesem Dossier ergänzend dargestellt. Die in Population A gezeigten Effekte werden durch die konsistenten Ergebnisse der Gesamtpopulation über alle Endpunkte hinweg bestätigt und untermauern so den therapielevanten Nutzen einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer GC-Monotherapie.

Subgruppenanalysen

Grundsätzlich traten keine für das Fazit relevanten Effektmodifikationen auf.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In Deutschland gibt es einen hohen Bedarf an neuen Therapien für RZA, da die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind. Die Therapie mit alleinigen GC können die Symptome lindern, führen aber langfristig oft zu Rezidiven, insbesondere während der Phase des Ausschleichens der Glukokortikoide. Dies erfordert eine Wiederaufnahme oder Dosiserhöhung der GC, was eine hohe kumulative Exposition zur Folge hat und das Erreichen einer anhaltenden Remission erschwert. Zudem besteht ein hohes Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen und schwerwiegenden Komplikationen.

Da sich seit dem Jahr 2017 die Therapielandschaft nicht weiterentwickelt hat, ist der Bedarf an neu zugelassenen und hochwirksamen GC-einsparenden Therapien, die sowohl für die kontinuierliche Anwendung geeignet sind als auch zu einer (anhaltenden) Remission führen, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindern und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglichen und den allgemeinen Gesundheitszustand beziehungsweise die Lebensqualität der Patienten verbessern, ist hoch.

Wie Tabelle 4-124 zu entnehmen ist, zeigen sich für Upadacitinib zahlreiche Vorteile zu Woche 52 in Morbiditätsendpunkten. Die Vorteile werden insbesondere für die Endpunkte Remission, anhaltende Remission, komplette Remission, anhaltende komplette Remission, Zeit bis zum ersten Rezidiv, Erfahrung mindestens eines Rezidivs, Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf, Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen, Gesamtzeit der GC unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52, sowie dem Endpunkt PGIC festgestellt.

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC aus der Studie SELECT-GCA in Population A

Positive Effekte	Negative Effekte
• Remission (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Anhaltende Remission (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Komplette Remission (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) • Anhaltende komplette Remission (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Zeit bis zum ersten Rezidiv (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen)	-

• Erfahrung mindestens eines Rezidivs (Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv) (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) • PGIC zu Woche 52 (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen)	
GC: Glukokortikoide; PGIC: Patient Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA	

Zusammengenommen zeigen sich unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib zahlreiche deutliche, statistisch signifikante, patientenrelevante Vorteile im direkten Vergleich zur ZVT systemische GC für Population A (Tabelle 4-124). In den Morbiditätsendpunkten weist die GC-einsparende Therapie Upadacitinib eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung auf und damit, verglichen mit einer GC-Monotherapie, eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten Therapiezielen, wie das Erreichen einer (anhaltenden) Remission, der Vermeidung von Rezidiven, der Steroidreduktion sowie der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Die RZA führt bei den betroffenen Patienten zu schwerwiegenden Symptomen, geht mit der Gefahr einher, zu erblinden, und ist zudem mit schwerwiegenden Folgekomplikationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Unter der GC-einsparenden Therapie mit Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten das primäre Therapieziel einer (kompletten) Remission und damit einen wirksamen Rückgang der Symptome der RZA sowie eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität bei deutlich schnellerer Reduktion der GC-Dosis gegenüber der GC-Monotherapie. Somit kann auch das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen vermieden werden.

Das Auftreten von Rezidiven ist im Vergleich zur GC-Monotherapie bei Patienten mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib deutlich seltener sowie der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs deutlich länger. Insgesamt ist auch die Anzahl der auftretenden Rezidive über den Studienverlauf unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib deutlich niedriger als

unter GC-Monotherapie. Somit wird mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib auch das Therapieziel der Vermeidung der Rezidive und damit eine effektive Kontrolle der Erkrankung erreicht.

Zudem erreichen deutlich mehr Patienten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutliche Steroidreduktion als unter einer GC-Monotherapie. Patienten können unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ihr GC-Tapering-Regime häufiger einhalten, sie brauchen seltener eine Escape-Therapie und die Gesamtzeit der GC-Dosis ist bei diesen Patienten wesentlich länger unterhalb der Cushing-Schwelle. Somit kann durch die deutliche Steroidreduktion das Risiko zur Entstehung von GC-bedingten Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen reduziert werden.

Auch der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, der primär durch die Schmerzen auf Grund der Symptome der RZA bestimmt wird, verbesserte sich im hohen Ausmaß durch die GC-einsparende Therapie Upadacitinib im Vergleich zu einer GC-Monotherapie.

Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib erwies sich bei Patienten mit RZA im Allgemeinen als sicher und gut verträglich. Insgesamt entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil bei Patienten mit RZA im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber der GC-Monotherapie bietet die GC-einsparende Therapie Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Upadacitinib ist eine hochwirksame Therapie mit steroideinsparendem Effekt, die sowohl für die kontinuierliche Anwendung geeignet ist als auch zu einer (anhaltenden) Remission führt, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindert und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglicht und dabei maßgeblich zur Verbesserung der RZA beiträgt. Somit können Therapierelevante Ziele durch eine Behandlung mit Upadacitinib in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden und das Risiko der Entstehung schwerwiegender Folgekomplikationen lassen sich dadurch langfristig vermeiden.

Der Vielzahl an positiven Effekten von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib im Vergleich zu der GC-Monotherapie aus dem Bereich Morbidität stehen keine negativen Effekte gegenüber (siehe Tabelle 4-124). Damit ergibt sich, dass Upadacitinib eine wichtige GC-einsparende Therapieoption mit erheblichen patientenrelevanten Vorteilen für Patienten mit einer RZA darstellt und maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit RZA in Deutschland beiträgt.

In der Gesamtschau zeigt sich für Upadacitinib bei Patienten, die für eine alleinige Therapie mit systemischen GC in Frage kommen (Fragestellung 1), im Vergleich zu einer GC-Monotherapie ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Für Fragestellung 2 (Population B: Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert. Für Population B wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.	Erheblich (Hinweis)
Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.	Kein Zusatznutzen belegt
GC: Glukokortikoide; RZA: Riesenzellarteriitis	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-141: Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2017-B-169: Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis.
4. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. (2020): 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*; 79(1):19-30.
5. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgerit F, et al. (2020): S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 79(3):67-95.
6. DeJaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. (2024): Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*; 83(1):48-57.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-169: Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis.
8. Kraemer M, Becker J, Bley TA, Steinbrecher A, Minnerup J, Hellmich B (2022): Diagnostik und Therapie der Riesenzellarteriitis. *Der Nervenarzt*; 93(8):819-27.
9. Rinden T, Miller E, Nasr R (2019): Giant cell arteritis: An updated review of an old disease. *Cleve Clin J Med*; 86(7):465-72.
10. Hellmich B (2021): Glukokortikoide in der Therapie der Riesenzellarteriitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 80(4):322-31.
11. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. (2013): Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis*; 72(12):1989-94.
12. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, et al. (2017): Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*; 377(4):317-28.

13. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. (2022): New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford)*; 61(7):2915-22.
14. Aitken M, Basu N (2020): Improving quality of life in vasculitis patients. *Rheumatology (Oxford)*; 59(Suppl 3):iii132-iii5.
15. Hellmich B (2016): Management der Polymyalgia rheumatica und der Großgefäßvaskulitiden. *Der Internist*; 57(11):1069-78.
16. Moosig F, Schmalzing M, Aries PM, Henes J, Lamprecht P, Rech J, et al. (2019): Aktuelle Optionen zur Behandlung der Riesenzellarteriitis. *Dtsch Med Wochenschr*; 144(09):595-600.
17. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG (2003): Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*; 49(5):703-8.
18. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. (2016): Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*; 68(6):1477-82.
19. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, et al. (2017): Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum*; 46(6):819-27.
20. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, et al. (2016): Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum*; 46(2):246-52.
21. Camellino D, Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C (2020): Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Nat Rev Rheumatol*; 16(9):481-95.
22. Monti S, Agueda AF, Luqmani RA, Buttgereit F, Cid M, Dejaco C, et al. (2019): Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open*; 5(2):e001003.
23. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. (2002): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*; 46(5):1309-18.
24. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. (2016): Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*; 55(2):347-56.
25. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. (2019): Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab. *Arthritis Rheumatol*; 71(8):1329-38.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab; Verfahrensnummer D-271. [Zugriff: 28.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab; Verfahrensnummer D-271. [Zugriff: 28.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf.
28. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. (2016): Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*; 75(6):952-7.
29. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. (2014): Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)*; 93(5):194-201.
30. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. (2015): Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*; 42(7):1213-7.
31. Rabin R, de Charro F (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*; 33(5):337-43.
32. EuroQol Group (1990): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*; 16(3):199-208.
33. Cabasés J, Rabin R (2014): Chapter 1 - Introduction. In: Szende A, Janssen B, Cabasés J: Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis); Verfahrensnummer D-638. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_BAnz.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Bimekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat); Verfahrensnummer D-948. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6350/2023-12-21_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-948_BAnz.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid); Verfahrensnummer D-778. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5572/2022-08-04_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_BAnz.pdf.
37. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E (1997): Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*; 13(2):63-74.

38. FACIT Group (2003): FACIT-Fatigue Subscale scoring template. [Zugriff: 27.08.2024]. URL: <https://www.facit.org/measures/facit-fatigue>.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 27.08.2024]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Filgotinib (Rheumatoide Arthritis); Verfahrensnummer D-590. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_BAnz.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)); Verfahrensnummer D-576. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_BAnz.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Bimekizumab (Plaques-Psoriasis); Verfahrensnummer D-719. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5311/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_BAnz.pdf.
43. Byrom B, Breedon P, Tulkki-Wilke R, Platko JV (2020): Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. J Rehabil Assist Technol Eng; 7:2055668319892778.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre); Verfahrensnummer D-1049. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10792/2024-09-19_AM-RL-XII_Omaveloxolon_D-1049_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre); Verfahrensnummer D-1049. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6796/2024-09-19_AM-RL-XII_Omaveloxolon_D-1049.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)); Verfahrensnummer

- D-962. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10197/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_TrG.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)); Verfahrensnummer D-962. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6453/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_BAnz.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis); Verfahrensnummer D-915. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis); Verfahrensnummer D-915. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_BAnz.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie); Verfahrensnummer D-933. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9784/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_TrG.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie); Verfahrensnummer D-933. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf.
52. Ellert U, Kurth BM (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 47(11):1027-32.
53. Tarlov AR, Ware Jr JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989): The Medical Outcomes Study. Jama; 262(7):925-30.
54. Froehlich M, Zahner A, Schmalzing M, Gernert M, Strunz PP, Hueper S, et al. (2023): Patient-reported outcomes provide evidence for increased depressive symptoms and increased mental impairment in giant cell arteritis. Front Med (Lausanne); 10:1146815.

55. Kermani TA, Sreih A, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, et al. (2016): Health-Related Quality of Life in Giant Cell Arteritis. *Arthritis & Rheumatology*; 68(S10):1170-2.
56. Bjorner JB (2022): Score Range for the SF-36v2® & SF-12v2® Health Surveys - Standard & Acute Versions. [Zugriff: 07.11.2024]. URL: <https://www.qualitymetric.com/wp-content/uploads/2022/03/QM-SF-36v2-and-SF-12v2-DataSheet-v2.pdf>.
57. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS) (2004): G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. [Zugriff: 04.09.2024]. URL: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf.
58. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. [Zugriff: 04.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf.
59. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-852|2023-505476-29-00|2017-003978-13 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA) (NCT03725202). Stand des Eintrags: 23.02.2024. [Zugriff: 27.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03725202>
60. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-852 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: Select-GCA (2017-003978-13). [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003978-13
61. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2018): 2023-505476-29-00 2017-003978-13 M16-852 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA - WHO ICTRP (NCT03725202). Stand des Eintrags: 04.03.2024. [Zugriff: 27.02.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725202>
62. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-852 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: Select-GCA - WHO ICTRP (EUCTR2017-003978-13-DK). Stand des Eintrags: 05.08.2024. [Zugriff: 27.02.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003978-13-DK>
63. AbbVie Inc. (2024): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA - Clinical Study Report R&D/23/2455.
64. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, Schmidt WA, Rubbert-Roth A, Hauge EM, et al. (2025): A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*;

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 February 17	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	giant cell arteritis.mp.	12.603
2	exp giant cell arteritis/	14.596
3	cranial arteritis.mp.	160
4	granulomatous arteritis.mp.	147
5	temporal arteritis.mp.	4.969
6	Horton's disease.mp.	431
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	15.617
8	upadacitinib.mp.	4.059
9	Rinvoq.mp.	109
10	ABT-494.mp.	138
11	ABT494.mp.	1
12	ABT 494.mp.	138
13	1310726-60-3.mp.	0
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	4.065
15	random*.tw.	2.165.149
16	placebo*.mp.	549.785
17	double-blind*.tw.	257.747
18	15 or 16 or 17	2.450.869
19	7 and 14 and 18	12

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	1946 to February 17, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	giant cell arteritis.mp.	9.658
2	exp giant cell arteritis/	7.941
3	cranial arteritis.mp.	140
4	granulomatous arteritis.mp.	109
5	temporal arteritis.mp.	2.403
6	Horton's disease.mp.	393
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	10.097
8	upadacitinib.mp.	1.257
9	Rinvoq.mp.	36
10	ABT-494.mp.	23
11	ABT494.mp.	1
12	ABT 494.mp.	23
13	1310726-60-3.mp.	0
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.263
15	randomized controlled trial.pt.	631.970
16	randomized.mp.	1.117.058
17	placebo.mp.	264.425
18	15 or 16 or 17	1.191.123
19	7 and 14 and 18	3

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	December 2024	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	giant cell arteritis.mp.	364
2	exp giant cell arteritis/	152
3	cranial arteritis.mp.	0
4	granulomatous arteritis.mp.	1
5	temporal arteritis.mp.	36
6	Horton's disease.mp.	3
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	383
8	upadacitinib.mp.	852
9	Rinvoq.mp.	10
10	ABT-494.mp.	102
11	ABT494.mp.	0
12	ABT 494.mp.	102
13	1310726-60-3.mp.	32
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	882
15	7 and 14	5

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT mit Upadacitinib für indirekte Vergleiche ist identisch mit der in Anhang 4-A1 beschriebenen. Im Folgenden wird die Suchstrategie für die Suche nach RCT mit Tocilizumab dargestellt.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 February 17	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	giant cell arteritis.mp.	12.603
2	exp giant cell arteritis/	14.596
3	cranial arteritis.mp.	160
4	granulomatous arteritis.mp.	147
5	temporal arteritis.mp.	4.969
6	Horton's disease.mp.	431
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	15.617
8	lusinex.mp.	1
9	atlizumab.mp.	29
10	MSB11456.mp.	9
11	R-1569.mp.	8
12	RHPM-1.mp.	3
13	RG-1569.mp.	0
14	MRA.mp.	19.044
15	TCZ.mp.	3.154
16	MSB-11456.mp.	4
17	RO-4877533.mp.	0
18	tocilizumab.mp.	32.471
19	Actemra.mp.	797
20	tocilizumab-bavi.mp.	1
21	Tofidence.mp.	0

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 February 17	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	Tyenne.mp.	1
23	RoActemra.mp.	295
24	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	51.661
25	random*.tw.	2.165.149
26	placebo*.mp.	549.785
27	double-blind*.tw.	257.747
28	27 or 28 or 29	2.450.869
29	7 and 24 and 28	277

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	1946 to February 17, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	giant cell arteritis.mp.	9.658
2	exp giant cell arteritis/	7.941
3	cranial arteritis.mp.	140
4	granulomatous arteritis.mp.	109
5	temporal arteritis.mp.	2.403
6	Horton's disease.mp.	393
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	10.097
8	lusinex.mp.	1

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname		MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		18.02.2025
Zeitsegment		1946 to February 17, 2025
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	atlizumab.mp.	19
10	MSB11456.mp.	4
11	R-1569.mp.	1
12	RHPM-1.mp.	2
13	RG-1569.mp.	0
14	MRA.mp.	10.858
15	TCZ.mp.	1.189
16	MSB-11456.mp.	0
17	RO-4877533.mp.	0
18	tocilizumab.mp.	7.616
19	Actemra.mp.	89
20	tocilizumab-bavi.mp.	2
21	Tofidence.mp.	1
22	Tyenne.mp.	0
23	RoActemra.mp.	25
24	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	18.581
25	randomized controlled trial.pt.	631.970
26	randomized.mp.	1.117.058
27	placebo.mp.	264.425
28	26 or 27 or 28	1.191.123
29	7 and 24 and 28	69

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	December 2024	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	giant cell arteritis.mp.	364
2	exp giant cell arteritis/	152
3	cranial arteritis.mp.	0
4	granulomatous arteritis.mp.	1
5	temporal arteritis.mp.	36
6	Horton's disease.mp.	3
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	383
8	lusinex.mp.	1
9	atlizumab.mp.	3
10	MSB11456.mp.	12
11	R-1569.mp.	0
12	RHPM-1.mp.	0
13	RG-1569.mp.	0
14	MRA.mp.	1.049
15	TCZ.mp.	660
16	MSB-11456.mp.	0
17	RO-4877533.mp.	1
18	tocilizumab.mp.	1.768
19	Actemra.mp.	90
20	tocilizumab-bavi.mp.	0
21	Tofidence.mp.	0
22	Tyenne.mp.	0
23	RoActemra.mp.	152
24	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	2.830
25	7 and 24	154

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(giant cell arteritis OR cranial arteritis OR granulomatous arteritis OR temporal arteritis OR Horton's disease) AND (upadacitinib OR Rinvoq OR ABT-494 OR ABT494 OR ABT 494 OR 1310726-60-3)
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	European Union Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(giant cell arteritis OR cranial arteritis OR granulomatous arteritis OR temporal arteritis OR Horton's disease) AND (upadacitinib OR Rinvoq OR ABT-494 OR ABT494 OR ABT 494 OR 1310726-60-3)
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<u>Contain all of these terms:</u> giant cell arteritis <u>Contain any of these terms:</u> upadacitinib, Rinvoq, ABT-494, ABT494, ABT 494, 1310726-60-3
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(giant cell arteritis OR cranial arteritis OR granulomatous arteritis OR temporal arteritis OR Horton's disease) AND (upadacitinib OR Rinvoq OR ABT-494 OR ABT494 OR ABT 494 OR 1310726-60-3)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EMA Clinical Data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Upadacitinib
Treffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem des BfArM (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Stoffname="Upadacitinib"? und Anwendungsgebiete="Riesenzellarteriitis") und Verkehrsfähige Arzneimittel
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(giant cell arteritis OR cranial arteritis OR granulomatous arteritis OR temporal arteritis OR Horton's disease) AND (Lusinex OR atlizumab OR MSB11456 OR R-1569 OR RHPM-1 OR RG-1569 OR MRA OR TCZ OR MSB-11456 OR RO-4877533 OR tocilizumab OR Actemra OR tocilizumab-bavi OR Tofidence OR Tylene OR RoActemra)
Treffer	37

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	European Union Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(giant cell arteritis OR cranial arteritis OR granulomatous arteritis OR temporal arteritis OR Horton's disease) AND (Lusinex OR atlizumab OR MSB11456 OR R-1569 OR RHPM-1 OR RG-1569 OR MRA OR TCZ OR MSB-11456 OR RO-4877533 OR tocilizumab OR Actemra OR tocilizumab-bavi OR Tofidence OR Tylene OR RoActemra)
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<u>Contain all of these terms:</u> giant cell arteritis <u>Contain any of these terms:</u> Lusinx, atlizumab, MSB11456, R-1569, RHPM-1, RG-1569, MRA, TCZ, MSB-11456, RO-4877533, tocilizumab, Actemra, tocilizumab-bavi, Tofidence, Tyenne, RoActemra
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(giant cell arteritis OR cranial arteritis OR granulomatous arteritis OR temporal arteritis OR Horton's disease) AND (Lusinx OR atlizumab OR MSB11456 OR R-1569 OR RHPM-1 OR RG-1569 OR MRA OR TCZ OR MSB-11456 OR RO-4877533 OR tocilizumab OR Actemra OR tocilizumab-bavi OR Tofidence OR Tyenne OR RoActemra)
Treffer	28

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EMA Clinical Data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Tocilizumab
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem des BfArM (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml
Datum der Suche	18.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Stoffname="Tocilizumab"? und Anwendungsgebiete="Riesenzellarteriitis") und Verkehrsfähige Arzneimittel
Treffer	8

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Referenz	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials			
1	Nicht zutreffend	Putman M, Sattui S, Conway R (2022): Where do we go after GiACTA? Rheumatology; 61(7):2720.	A7 – Publikationstyp Kurzer Review-Artikel zur Studie GiACTA
2	Nicht zutreffend	Rossi GM, Mannoni A, Di Scala G, Silvestri E, Cojan RD, Vannozzi L, et al. (2018): Low-dose tocilizumab for relapsing giant cell arteritis in the elderly, fragile patient: beyond the GiACTA trial. Autoimmunity reviews; 17(12):1265.	A3 – Komparator Tocilizumab wurde mit einer abweichenden Dosierung angewandt, zudem handelt es sich um eine unkontrollierte Fallserie
EMBASE			
3	NCT01791153	Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. (2019): Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab. Arthritis and Rheumatology; 71(8):1329-38.	A4 – Endpunkte (E) Die Publikation wird aufgrund der definierten Kriterien eingeschlossen, die Informationen sind jedoch für den indirekten Vergleich nicht verwertbar.
4	Nicht zutreffend	Joyce Liao Y (2018): Anti-Interleukin-6 Antibody as Treatment for Giant Cell Arteritis. Journal of Neuro-Ophthalmology; 38(4):558-60.	A7 – Publikationstyp Enthält keine Informationen, die für den indirekten Vergleich verwertbar sind.
5	Nicht zutreffend	Jivraj I (2023): Treatment of Giant Cell Arteritis. International Ophthalmology Clinics; 63(2):39-54.	A7 – Publikationstyp Übersichtsarbeit zur Behandlung der RZA
6	NCT01450137	Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Butikofer L, et al. (2018): Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: Results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis.	A4 – Endpunkte Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben.

Nr.	Studien-ID	Referenz	Ausschlussgrund
		Rheumatology (United Kingdom); 57(6):982-6.	
MEDLINE			
7	Nicht zutreffend	Steurer J. Riesenzellarteriitis: Tocilizumab zusätzlich zu Prednison steigert die Rate länger anhaltender Remissionen. Praxis (Bern 1994). 2017;106(22):1251-1252.	A7 – Publikationstyp Deutschsprachige Zusammenfassung der GiACTA-Studie

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1	NCT03923738	Hoffmann-La Roche (2019): WP41152 2018-004718-17 - A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab (TCZ) Administered to Participants With Giant Cell Arteritis (GCA). (NCT03923738). Stand des Eintrags: 22.12.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03923738	A2 – Intervention
2	NCT06037460	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2024): SAMSON PHRCN 2021 - Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis (NCT06037460). Stand des Eintrags: 29.08.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06037460	A2 – Intervention
3	NCT05394909	Azienda Unità Sanitaria Locale Reggio Emilia (2020):186/2019/OSS - Ultra-short Glucocorticosteroids and Tocilizumab Therapy in GCA Patients (NCT05394909). Stand des Eintrags: 27.05.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05394909	A3 – Komparator
4	NCT01713842	University Hospital, Brest (2012): RB 11-075 TENOR - Tocilizumab Effect in polymyalgia Rheumatica(NCT01713842). Stand des Eintrags: 11.02.2015. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01713842	A1 – Population
5	NCT03892785	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2020): BONNOTTE PHRC N 2017 -	A3 – Komparator

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Methotrexate Versus Tocilizumab for Treatment of Giant Cell Arteritis: a Multicenter, Randomized, Controlled Trial (NCT03892785). Stand des Eintrags: 17.07.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03892785	
6	NCT03244709	Hospital of Prato (2015): Hospital of Prato, Italy - Tocilizumab Dose-tapering and Interruption in Patients With Giant Cell Arteritis Achieving the Clinical Remission. (NCT03244709). Stand des Eintrags: 10.08.2017. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03244709	A2 – Intervention
7	NCT01450137	Insel Gruppe AG, University Hospital Bern (2011):168/10 - Tocilizumab for Patients With Giant Cell Arteritis (NCT01450137). Stand des Eintrags: 12.02.2019. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01450137	A2 – Intervention
8	NCT03726749	Massachusetts General Hospital (2018):ML40859 - Tocilizumab Plus a Short Prednisone Taper for GCA(NCT03726749). Stand des Eintrags: 02.12.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03726749	A3 – Komparator
9	NCT01791153	Hoffmann-La Roche (2013): WA28119 2011-006022-25 - An Efficacy and Safety Study of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) in Participants With Giant Cell Arteritis (GCA)(NCT01791153). Stand des Eintrags: 06.02.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01791153	A4 – Endpunkte (E) Einschluss aufgrund der Kriterien, jedoch nachträglicher Ausschluss aufgrund fehlender für den indirekten Vergleich verwertbarer Daten
10	NCT04888221	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2021): APHP191062 2020-000080-23 - Efficacy of Tocilizumab in Association to Steroids in Giant Cell Arteritis With Cerebro-vascular Involvement(NCT04888221). Stand des Eintrags: 31.07.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04888221	A2 – Intervention
11	NCT03202368	Hoffmann-La Roche (2017):ML39425 2016-002716-41 - An Extension Study to Evaluate Long-Term Safety of Subcutaneous (SC) Tocilizumab in Participants With Giant Cell Arteritis (GCA) (NCT03202368). Stand des Eintrags: 04.09.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03202368	A3 – Komparator
12	NCT06271018	GMIOFrance (2024): GMIO-2024-0001 - TocILizumab in aorTitis in GCA	A3 – Komparator

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(TILT)(NCT06271018). Stand des Eintrags: 21.02.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06271018	
13	NCT04885829	Syneos Health (2021):TC-01-002 - Comparative Study of 3 Tocilizumab Products in Normal Healthy Volunteers (NCT04885829). Stand des Eintrags: 05.01.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04885829	A1 – Population
14	NCT02908217	University Hospital, Brest (2017): SEMAPHORE (RB15.210) - Safety and Efficacy of tocilizumab Versus Placebo in Polymyalgia rheumatica With glucocorticoid dependence SEMAPHORE (NCT02908217). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02908217	A1 – Population
15	NCT01396317	Hospital for Special Surgery, New York (2011):11081 - Study of Tocilizumab to Treat Polymyalgia Rheumatica (NCT01396317). Stand des Eintrags: 17.01.2018. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01396317	A1 – Population
16	NCT03745586	Insel Gruppe AG, University Hospital Bern (2018):2018-00845 - Giant Cell Arteritis Treatment With Ultra-short Glucocorticoids and Tocilizumab (NCT03745586). Stand des Eintrags: 22.06.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745586	A2 – Intervention
17	NCT05623592	University of Bonn (2022): MED3-201802 EU-CT No: 2022-501058-12-00 DRKS-ID: DRKS00030571 - Methotrexate as Remission Maintenance Therapy After Remission-Induction With Tocilizumab and Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis(NCT05623592). Stand des Eintrags: 10.04.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05623592	A2 – Intervention
18	NCT02888496	University Hospital, Brest (2015): TENOR-IMMUNO - Lymphocyte and Cytokine Disturbances in Polymyalgia Rheumatica(NCT02888496). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02888496	A1 – Population
19	NCT03263715	Medical University of Vienna (2017): PMR-SPARE 2016-004990-42 - A Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab as a Remission-Induction and Glucocorticoid-Sparing Regimen in Subjects With New-	A1 – Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Onset Polymyalgia Rheumatica (PMR-SPARE)(NCT03263715). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03263715	
20	NCT01910038	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2013): Bonnotte PHRC N 1012 - Evaluation of Tocilizumab as an add-on Therapy to Corticoids in Giant Cell Arteritis: Proof of Concept Study (NCT01910038). Stand des Eintrags: 30.11.2017. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01910038	A2 – Intervention
21	NCT06833411	Insel Gruppe AG, University Hospital Bern (2026): GISCO - Treatment for Giant Cell Arteritis With Tocilizumab and 8 as Compared to 26 Weeks of Prednisone (NCT06833411). Stand des Eintrags: 18.02.2025. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833411	A3 – Komparator
22	NCT04049071	University of Leeds (2019):MM05/7307 - TARGET GCAT Registry (NCT04049071). Stand des Eintrags: 12.05.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04049071	A5 – Studientyp
23	NCT06004154	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (2023): GCL_2023_3 - Post-therapeutic Imaging Evaluation of Patients With Horton's Disease (Giant Cell Arteritis) (EvHortim) (NCT06004154). Stand des Eintrags: 04.06.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06004154	A2 – Intervention
24	NCT04102930	University of Leeds (2005):MM05/7037 - Clinical and Immunogenetic Characterization of Giant Cell Arteritis (GCA) and Polymyalgia Rheumatica (PMR) (NCT04102930). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04102930	A2 – Intervention
25	NCT02042092	Hospital of Southern Norway Trust (2013): SNT-2013/1655 - Magnetic Resonance Angiography vs Ultrasonography in Systemic Large vessel vasculitis (NCT02042092). Stand des Eintrags: 23.02.2016. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02042092	A2 – Intervention
26	NCT00556439	National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (2008): N01 AR070018 268200700036C-5-0-1 HHSN2682007000036C - Abatacept for Treating Adults With Giant Cell Arteritis and	A2 – Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Takayasu's Arteritis (NCT00556439). Stand des Eintrags: 26.02.2018. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00556439	
27	NCT05479448	University Hospital, Basel, Switzerland (2022):2022-00788; mu22Daikeler - Predictive Factors for Treatment Response in Patients With Newly-diagnosed Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis (NCT05479448). Stand des Eintrags: 05.08.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05479448	A2 – Intervention
28	NCT02771483	Royal North Shore Hospital (2016): RESP/16/44 - Giant Cell Arteritis and PET Scan (GAPS) Study(NCT02771483). Stand des Eintrags: 12.03.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02771483	A2 – Intervention
29	NCT03711448	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2019): SAMSON PHRC I 2017 - Ustekinumab for the Treatment of Relapse of Refractory Giant Cell Arteritis (NCT03711448). Stand des Eintrags: 04.10.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03711448	A2 – Intervention
30	NCT04239196	Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts (2020): P17-03 2019-001145-40 - Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Acute AION Related to GCA (NCT04239196). Stand des Eintrags: 18.03.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04239196	A2 – Intervention
31	NCT02473029	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (2014): GEL_2014_01 - Interest of Medical Imaging in the Diagnostic Strategy Vis a Vis a Suspected Horton Disease (NCT02473029). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02473029	A2 – Intervention
32	NCT03632187	University Hospital, Brest (2018):29BRC17.0228 _ALORS - Abatacept in early onset Polymyalgia Rheumatica: Study ALORS (NCT03632187). Stand des Eintrags: 20.05.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03632187	A1 – Population
33	NCT05935709	Aarhus University Hospital (2023): DANIVAS - DANish VASculitis Database (DANIVAS) (NCT05935709). Stand des Eintrags: 24.01.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935709	A5 – Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34	NCT04070781	Columbia University (2020): AAAR8757 - Itacitinib and Tocilizumab for Steroid Refractory Acute Graft Versus Host Disease (NCT04070781). Stand des Eintrags: 04.06.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04070781	A1 – Population
35	NCT05045001	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2021): IIBSP-IIL-2020-148 - Pharmacogenetic Studies on Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibodies on the Treatment of Rheumatic Diseases (NCT05045001). Stand des Eintrags: 26.04.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05045001	A1 – Population
36	NCT05168475	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust (2021): BIOVAS - Biologics in Refractory Vasculitis (NCT05168475). Stand des Eintrags: 06.09.2023. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05168475	A1 – Population
37	NCT04281602	University Hospital, Caen (2020): 2019-A01557-50 - Biomarkers in Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-interleukin-6 Therapy (NCT04281602). Stand des Eintrags: 04.03.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04281602	A1 – Population
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
38	2018-002826-22	CHU Dijon Bourgogne (3-07): BONNOTTE-PHRCN-2017 - Methotrexate versus Tocilizumab for treatment of Giant cell Arteritis: a multicenter, randomized, controlled trial (2018-002826-22). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002826-22	A2 – Intervention
39	2021-002622-24	Novartis Pharma GmbH (6-09): CAIN457R1DE01 - A randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial to investigate the efficacy and safety of subcutaneously administered secukinumab in patients with new-onset of glia (2021-002622-24). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002622-24	A2 – Intervention
40	2018-002610-12	Novartis Pharma GmbH (2-06): CAIN457ADE11C - A randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 2 trial to investigate the	A2 – Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		safety and efficacy of secukinumab (AIN457) in patients with giant cell arteritis (TitAIN) (2018-002610-12). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002610-12	
41	2011-006022-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (5-05): WA28119 - A Phase III, multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of tocilizumab in subjects with giant cell arteritis (2011-006022-25). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006022-25	A4 – Endpunkte (E) Einschluss aufgrund der Kriterien, jedoch nachträglicher Ausschluss aufgrund fehlender für den indirekten Vergleich verwertbarer Daten
42	2016-002716-41	ROCHE SAS (5-24): ML39425 - An extension study to evaluate long term safety of subcutaneous tocilizumab in patients with giant cell arteritis who have completed wa28119 core study in France, and subsequently having flare or... (2016-002716-41). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002716-41	A3 – Komparator
43	2020-004809-31	Novartis Pharma AG (9-24): CAIN457R12301 - A randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase III trial to investigate the efficacy and safety of secukinumab 300 mg administered subcutaneously versus placeb... (2020-004809-31). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004809-31	A2 – Intervention
44	2015-001758-14	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2-18): 201677 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Patients with Giant Cell Arteritis (2015-001758-14). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001758-14	A2 – Intervention
45	2019-003964-30	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust (0-22): BIOVAS - Biologics in refractory vasculitis (BIOVAS): A pragmatic, randomised, double-blind,	A1 – Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		placebo-controlled, modified-crossover trial of biologic therapy for refractory primary non-ANCA associated vascu... (2019-003964-30). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003964-30	
46	2021-000169-34	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (0-12):M20-638 - A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymph... (2021-000169-34). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000169-34	A1 – Population
47	2021-006556-14	Rigshospitalet (7-08): RHCART1A - CLIC-1901 CAR T-cells for treatment of patients with relapsed/refractory CD19-positive ALL and NHL (DAN-CART 1901)(2021-006556-14). [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006556-14	A1 – Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
48	2024-511906-21-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris (2024): Efficacy of Tocilizumab in association to steroids in giant cell arteritis with cerebro-vascular involvement patients (ToGiAS). A french prospective multicentre randomized versus placebo phase III trial (TOGIAC). Stand des Eintrags: 19.11.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511906-21-00?lang=en	A1 – Population
49	2024-519977-20-00	Centre Hospitalier National D'Ophtalmologie Quinze-Vingts (2024): French prospective open label phase II randomized non-comparative study of SC tocilizumab associated with IV pulse steroid versus IV pulse steroid alone for the treatment of acute anterior ischemic optic neuropathy associated with giant cell arteritis. (TOCIAION). Stand des Eintrags: 27.01.2025. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-519977-20-00?lang=en	A1 – Population
50	2023-505515-21-00	Centre Hospitalier Universitaire De Dijon (2023): Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis (2023-505515-21-00). Stand des Eintrags: 27.08.2024. [Zugriff:	A3 – Komparator

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		19.02.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505515-21-00?lang=en	
51	2024-512269-14-00	Centre Hospitalier Universitaire De Dijon (2024):2018-002826-22 - Methotrexate versus Tocilizumab for treatment of Giant cell Arteritis: a multicenter, randomized, controlled trial – MAGICA (2024-512269-14-00). Stand des Eintrags: 16.07.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512269-14-00?lang=en	A2 – Intervention
52	2022-501058-12-00	Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn (2022): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy of Methotrexate as Remission Maintenance Therapy after Remission-Induction Therapy with Tocilizumab and Glucocorticoids in Subjects with Giant Cell Arteritis - MED3-201802 (2022-501058-12-00). Stand des Eintrags: 12.08.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501058-12-00?lang=en	A2 – Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
53	CTIS2024-512269-14-00	Centre Hospitalier Universitaire De Dijon (2024): 2018-002826-22 - Methotrexate versus Tocilizumab for treatment of Giant cell Arteritis: a multicenter, randomized, controlled trial – MAGICA (CTIS2024-512269-14-00). Stand des Eintrags: 22.07.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512269-14-00	A2 – Intervention
54	NCT06271018	GMIOFrance (2024): GMIO-2024-0001 - Prospective, Observational Study Assessing Safety and Efficacy of Biosimilar of Tocilizumab in Giant Cell Arteritis (GCA) With Active Aortitis (NCT06271018). Stand des Eintrags: 27.02.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06271018	A3 – Komparator
55	NCT06037460	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2023): SAMSON PHRCN 2021 - Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis (NCT06037460). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06037460	A2 – Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56	CTIS2023-505515-21-00	Centre Hospitalier Universitaire De Dijon (2023): Tocilizumab discontinuation in Giant Cell Arteritis(CTIS2023-505515-21-00). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505515-21-00	A3 – Komparator
57	CTIS2022-501058-12-00	Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn (2022): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy of Methotrexate as Remission Maintenance Therapy after Remission-Induction Therapy with Tocilizumab and Glucocorticoids in Subjects with Giant Cell Arteritis - MED3-201802 (CTIS2022-501058-12-00). Stand des Eintrags: 21.08.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501058-12-00	A2 – Intervention
58	NCT05394909	Azienda Unità Sanitaria Locale Reggio Emilia (2022):186/2019/OSS - Treatment Of Giant Cell Arteritis Patients With Ultra-short Glucocorticosteroids And tocilizumab: Role of Imaging in a Observational Study (NCT05394909). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05394909	A3 – Komparator
59	DRKS00027886	Universitätsklinikum Erlangen Medizinische Klinik 3 (2022): Remission-GCA: Remission analysis in Giant cell arteritis - Remission-GCA (DRKS00027886). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00027886	A3 – Komparator
60	NCT04885829	Syneos Health (2021): TC-01-002 - A Single Dose, Double-Blind, Two-Period, Crossover, Comparative Pharmacokinetic Study of Three Tocilizumab Products Administered by the Subcutaneous Route to Normal Healthy Volunteers (NCT04885829). Stand des Eintrags: 15.01.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04885829	A1 – Population
61	NCT04888221	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2021): 2020-000080-23, APHP191062 - Efficacy of Tocilizumab in Association to Steroids in Giant Cell Arteritis With Cerebro-vascular Involvement (ToGiAC) (NCT04888221). Stand des Eintrags: 12.08.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04888221	A2 – Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04888221	
62	CTRI/2020/11/028814	Cipla Ltd (0002): CP/07/19, Version 02 dated 15/04/2020 - Phase IV, open label, non-comparative, multicenter study to evaluate safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in subjects with Giant Cell Arteritis (GCA) – NA (CTRI/2020/11/028814). Stand des Eintrags: 24.11.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/028814	A3 – Komparator
63	ISRCTN16502655	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust (2020): 2019-003964-30, HTA - 17/83/01, NCT05168475 - Biologics in refractory vasculitis (BIOVAS): a pragmatic, randomized, double-blind, placebo-controlled, modified-crossover trial of biologic therapy for refractory primary non-ANCA associated vasculitis in adults and children (ISRCTN16502655). Stand des Eintrags: 04.03.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16502655	A1 – Population
64	NCT04239196	Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts (2019): 2019-001145-40, P17-03 - Open Label Phase II Randomized Non-comparative Study of SC Tocilizumab Associated With IV Pulse Steroid Versus IV Pulse Steroid Alone for the Treatment of Acute Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated With Giant Cell Arteritis (NCT04239196). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239196	A2 – Intervention
65	NCT04049071	University of Leeds (2019): MM05/7307 - Proposal for Establishment of a UK Post-marketing Surveillance Registry to Study the Effectiveness, Safety and Prescribing Habits of Tocilizumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis in the UK National Health Service, Nested Within the Existing Structure of the UK GCA Consortium and UKIVAS Studies (NCT04049071). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049071	A5 – Studientyp
66	NCT03923738	Hoffmann-La Roche (2019): 2018-004718-17, WP41152 - A Phase Ib, Open-Label, Dose-Ranging Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and	A2 – Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Safety of Tocilizumab Administered by Intravenous Infusion to Patients With Giant Cell Arteritis (NCT03923738). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03923738	
67	NCT03892785	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2019): BONNOTTE PHRC N 2017 - Methotrexate Versus Tocilizumab for Treatment of Giant Cell Arteritis: a Multicenter, Randomized, Controlled Trial (NCT03892785). Stand des Eintrags: 29.07.2024. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892785	A3 – Komparator
68	2018-002826-22	CHU Dijon Bourgogne (2018): BONNOTTE-PHRCN-2017 - Methotrexate versus Tocilizumab for treatment of Giant cell Arteritis: a multicenter, randomized, controlled trial - METOGIA(2018-002826-22). Stand des Eintrags: 30.04.2019. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002826-22-FR	A2 – Intervention
69	NCT03745586	University Hospital Inselspital, Berne (2018): 2018-00845 - Giant Cell Arteritis Treatment With Ultra-short Glucocorticoids and Tocilizumab (NCT03745586). Stand des Eintrags: 05.07.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03745586	A2 – Intervention
70	NCT03726749	Massachusetts General Hospital (2018): ML40859 - Tocilizumab Plus a Short Prednisone Taper for Giant Cell Arteritis (GCA)(NCT03726749). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726749	A3 – Komparator
71	JPRN-UMIN000029056	Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (2017): Actemra, Long-Term Special Drug Use Surveillance in Takayasu arteritis and Giant cell arteritis patients - Actemra, Long-Term Special Drug Use Surveillance in TAK/GCA patients (JPRN-UMIN000029056). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029056	A3 – Komparator
72	NCT03244709	Hospital of Prato (2017): Hospital of Prato, Italy - Tocilizumab Dose-tapering and Interruption in Patients With Giant Cell	A2 – Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Arteritis Achieving the Clinical Remission: a Prospective, Pilot Study. (NCT03244709). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244709	
73	2016-002716-41	ROCHE SAS (2017):ML39425 - An extension study to evaluate long term safety of subcutaneous tocilizumab in patients with giant cell arteritis who have completed wa28119 core study in France, and subsequently having flare or persisting disease activity (2016-002716-41). Stand des Eintrags: 10.12.2019. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002716-41-FR	A3 – Komparator
74	NCT01910038	Centre Hospitalier Universitaire Dijon (2013): Bonnotte PHRC N 2012 - Evaluation of Tocilizumab as an add-on Therapy to Corticoids in Giant Cell Arteritis: Proof of Concept Study. (NCT01910038). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910038	A2 – Intervention
75	2011-006022-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2013): 2011-006022-25-IT, NCT01791153, WA28119 - A phase III, multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of tocilizumab in subjects with giant cell arteritis (2011-006022-25). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006022-25-GB	A4 – Endpunkte (E) Einschluss aufgrund der Kriterien, jedoch nachträglicher Ausschluss aufgrund fehlender für den indirekten Vergleich verwertbarer Daten
76	NCT01791153	Hoffmann-La Roche (2013):2011-006022-25, WA28119 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Subjects With Giant Cell Arteritis (NCT01791153). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791153	A4 – Endpunkte (E) Einschluss aufgrund der Kriterien, jedoch nachträglicher Ausschluss aufgrund fehlender für den indirekten Vergleich verwertbarer Daten
77	JPRN-UMIN000008812	Department of Rheumatology & Clinical Immunology Saitama Medical Center, Saitama Medical University (2012): Efficacy and safety of tocilizumab monotherapy in patients with large vessel vasculitis (LVV; giant cell arteritis or Takayasu arteritis) and polymyalgia	A3 – Komparator

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		rheumatica (PMR) - Treatment of LVV and PMR by tocilizumab mono-therapy (JPRN-UMIN000008812). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008812	
78	NCT01450137	University Hospital Inselspital, Berne (2011):168/10 - A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Tocilizumab in Patients With Giant Cell Arteritis (NCT01450137). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01450137	A2 – Intervention
79	2019-001145-40-FR	Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts (2019): French prospective open label phase II randomized non-comparative study of SC tocilizumab associated with IV pulse steroid versus IV pulse steroid alone for the treatment of acute anterior ischemic optic neuropathy associated with giant cell arteritis - TOCIAION (2019-001145-40-FR). Stand des Eintrags: 03.02.2025. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001145-40-FR	A1 – Population
80	CTIS2024-511906-21-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris (2024): Efficacy of Tocilizumab in association to steroids in giant cell arteritis with cerebro-vascular involvement patients (ToGiAS). A french prospective multicentre randomized versus placebo phase III trial (TOGIAC) - APHP191062 (CTIS2024-511906-21-00). Stand des Eintrags: 03.02.2025. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511906-21-00	A1 – Population

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-GCA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienperiode 1: Untersuchung der Wirksamkeit von einmal täglich (QD) 7,5 mg Upadacitinib und einmal täglich (QD) 15 mg Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen Glukokortikoid (GC)-Ausschleischschema verglichen zu Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Ausschleischschema, gemessen an dem Anteil der Patienten in anhaltender Remission zu Woche 52. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Upadacitinib in Patienten mit RZA. Studienperiode 2: Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Fortsetzung gegenüber dem Absetzen von Upadacitinib im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Remission bei Patienten, die in der Studienperiode 1 eine Remission erreicht haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib in Patienten mit einer RZA. Die Phase III-Studie umfasst zwei Studienphasen. Studienperiode 1: 52-wöchige randomisierte, doppelblinde, parallele Behandlungsperiode, in der die Patienten 2:1:1 auf die folgenden drei Behandlungsarme randomisiert wurden: - Upadacitinib 15 mg QD + 26-wöchiges GC-Ausschleischschema - Upadacitinib 7,5 mg QD + 26-wöchiges GC-Ausschleischschema - Placebo QD + 52-wöchiges GC-Ausschleischschema Studienperiode 2: Anschließend an Studienperiode 1 eine 52-wöchige verblindete Extensionsperiode, in der die Patienten, die Kriterien einer Remission erfüllen, entweder neu randomisiert wurden oder in ihrer ursprünglich zugewiesenen Behandlung blieben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokollversion 2.0 (05. September 2018)</u> • Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.2 Primärer Endpunkt: Es wurde klargestellt, dass eine anhaltende Remission als Erreichen beider primärer Endpunkte definiert ist. Rationale: Überarbeitet, um Klarheit zu schaffen. • Abschnitt 5.5 Absetzen der Studienmedikation oder Studienabbruch durch den Patienten: Klarstellung des Follow-up-Verfahrens für Patienten, die das Studienmedikament vorzeitig absetzen. Rationale: Die Änderung wurde vorgenommen, um klarzustellen, dass Patienten, die die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrechen und ihre Zustimmung nicht zurückgezogen haben, weiterhin in der Studie verfolgt werden. • Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte: Änderung des Wortlauts von "Inzidenz" in "Rate" beim zentralen sekundären Endpunkt "Rate der GC-bezogenen unerwünschten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse (AEs)". Rationale: Der Text wurde überarbeitet, um die Klarheit zu verbessern. Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte: Hinzufügung von „Anteil der Patienten mit“ zum letzten zusätzlichen Endpunkt für Studienperiode 1 und zum letzten Endpunkt in Studienperiode 2. Rationale: Überarbeitung des Textes zur Verbesserung der Klarheit. Appendix D Zeitplan der Aktivitäten: Der EuroQol Five Dimensions Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L) ePRO wurde in den Wochen 8, 56, 68 und 104 hinzugefügt. Rationale: Die zusätzlichen Zeitpunkte für die Erhebung des EQ-5D-5L wurden aufgrund des Feedbacks des National Institute of Clinical Excellence (NICE) hinzugefügt. Abschnitt 7.3 Statistische Analysen zur Wirksamkeit: Änderung von Details zu statistischen Analysemethoden, Modellen und Imputationsmethoden. Rationale: Aktualisiert, um die geeigneteren statistischen Methoden zu verwenden; überarbeiteter Text, um die Konsistenz und Lesbarkeit zu verbessern und/oder für mehr Klarheit zu sorgen. Abschnitt 7.1 Statistischer und analytischer Plan Hinzufügung einer Anmerkung zum Timing der unverblindeten Analyse von Studienperiode 1 für die Einreichung der Zulassungsunterlagen und der zusätzlichen unverblindeten Analyse, die in Studienperiode 2 aufgrund von Zulassungszwecken durchgeführt werden kann. Rationale: Klarstellung des Zeitplans für die unverblindete Analyse der Studienperiode 1 für die Einreichung bei den Behörden und dass zusätzliche unverblindete Analysen nach der ersten unverblindeten Analyse für regulatorische Zwecke durchgeführt werden können. Abschnitt 6.1 Beschwerden und unerwünschte Ereignisse: Die Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse und die CTCAE-Version des National Cancer Institute wurden aktualisiert. Rationale: Streichung des Wortlauts zu adjudizierten kardiovaskulären Ereignissen und Beibehaltung nur der schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse sowie Sicherstellung, dass auf die neueste CTCAE-Version des National Cancer Institute verwiesen wird. <u>Protokollversion 2.1 (13. Februar 2019)</u> Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte: Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass für die zentralen sekundären Endpunkte eine Adjustierung für Multiplizität vorgenommen wird. Rationale: Überarbeitet, um die Reihenfolge der Adjustierung für Multiplizität für die sekundären Endpunkte zu verdeutlichen und um klarzustellen, welche Endpunkte als eine Gruppe betrachtet werden. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien „oder ihr gesetzlich bevollmächtigter Vertreter“ wurde aus dem Einschlusskriterium Nr. 8 entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rationale: Überarbeitet, um sicherzustellen, dass der Einschluss von Patienten mit Artikel 5 Buchstabe (e) der Richtlinie 2001/20/EG übereinstimmt. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien Text wurde zu dem Einschlusskriterium Nr. 8 hinzugefügt, in dem es darum geht, dass der Patient die Anforderungen des Protokolls verstehen und einhalten muss. [Der Bezug zum gesetzlich bevollmächtigten Vertreter wurde entfernt.] Rationale: Der Text wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie in der Lage sind, die Auswirkungen der Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verstehen und die Anforderungen des Prüfplans zu erfüllen. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien Das Einschlusskriterium Nr. 22 wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Auswaschphase für biologische und nicht-biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) das Fünffache der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit beträgt oder wie spezifiziert. Die spezifischen Auswaschphasen für Abatacept, Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren und Ustekinumab wurden gestrichen. Rationale: Überarbeitet, um eine Anleitung zu den erforderlichen Auswaschphasen für biologische und nicht-biologische DMARDs zu geben. Das Fünffache der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit wird für alle Medikamente in dieser Kategorie gewählt, die nicht aufgeführt sind, um die Sicherheit bei älteren Patienten zu gewährleisten. Abatacept, TNF-Inhibitoren und Ustekinumab wurden aus der Liste gestrichen, da die zuvor festgelegten Auswaschphasen die Regel der fünffachen mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit nicht erfüllten. Obwohl 4 Wochen weniger als das Fünffache der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von Hydroxychloroquin sind, besteht kein zu erwartendes Risiko für die Sicherheit der Patienten im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Upadacitinib mit diesem Medikament. Abschnitt 5.4 Vorherige und begleitende Therapie: Es wurde ein Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Gabe von biologischen oder nicht-biologischen immunmodulatorischen Arzneimitteln außer GC während der Einnahme des verblindeten Studienmedikaments Upadacitinib oder Placebo nicht erlaubt ist. Rationale: Der Text wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Patienten das verblindete Upadacitinib oder Placebo absetzen müssen, wenn sie mit einer Notfalltherapie mit biologischen oder nicht-biologischen immunmodulatorischen Arzneimitteln, die keine GC sind, beginnen. Abschnitt 5.8 Studienmedikament: Text wurde hinzugefügt, der sich auf das <i>Tapering</i> von GC bei Patienten bezieht, deren Baseline-GC-Dosis zwischen den im Protokoll definierten Fixdosen liegt. Rationale: Hinzufügen einer Anleitung für den Prüfarzt für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-GC-Dosis und das <i>Tapering</i> bei Patienten mit einer Dosis, die nicht im GC-<i>Tapering</i>-Schema enthalten ist. Abschnitt 5.8 Studienmedikament: Ein Text wurde hinzugefügt, um es Patienten, die in Periode 1 oder Periode 2 einen Krankheitsschub erleiden, zu ermöglichen, nach zweiwöchiger offener GC-Escape-Therapie mit Standardtherapien, einschließlich Tocilizumab, behandelt zu werden, falls der Prüfarzt dies für medizinisch notwendig hält. Rationale: Ein Text wurde hinzugefügt, um die Verwendung von Standardtherapien, einschließlich Tocilizumab, bei Patienten zu ermöglichen, die eine 2-wöchige offene GC-Escape-Therapie erhalten haben, wenn der Prüfer der Ansicht ist, dass es medizinisch notwendig ist, den Patienten mit anderen verfügbaren Behandlungen zu behandeln und das verblindete Studienmedikament abzusetzen, um die Sicherheit des Patienten in diesem Fall zu gewährleisten. Abschnitt 5.9 Randomisierung/Medikamentenzuweisung: Text zur Entblindung der Medikamentenzuweisung in der Studie hinzugefügt. Rationale: Überarbeitet, um Prüfern Informationen zur Entblindung der Medikamentenzuweisung in der Studie zur Verfügung zu stellen. Abschnitt 7.2 Definition der Analysepopulationen: Text wurde hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass die primäre Wirksamkeitsanalyse an der FAS-Population durchgeführt wird und die Per-Protocol-Population als Sensitivitätsanalyse zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet werden kann. Rationale: Überarbeitet, um die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse zu definieren. Abschnitt 7.3 Statistische Analyse der Wirksamkeit: Text wurde hinzugefügt, um die statistischen Verfahren für die Adjustierung der Multiplizität der primären und gerankten sekundären Endpunkte zu verdeutlichen und die Definition des Studienerfolgs darzustellen. Rationale: Der Text wurde überarbeitet, um Klarheit über die statistischen Verfahren zur Adjustierung der Multiplizität der primären und gerankten sekundären Endpunkte zu schaffen und die Definition des Studienerfolgs darzustellen. <u>Protokollversion 3.0 (28. März 2019)</u> Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte; Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Aktualisierung der Referenzen von „C-reaktives Protein“ zu „hochsensitives C-reaktives Protein“. Rationale: Um klarzustellen, dass während der Studie hochsensitives C-reaktives Protein gemessen wird, da das Zentrallabor kein Standard-CRP misst. Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte: Hinzufügen von PCS zum primären multiplizität-adjustierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sekundären Endpunkt 7. Rationale: Spezifizierung des Endpunkts als PCS-Subskala des SF-36-Fragebogens in Woche 52. <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen der „Patient Global Satisfaction Subscale“ zum zentralen multiplizitätkontrollierten sekundären Endpunkt 8. Rationale: Spezifizierung des Endpunkts als „Patient Global Satisfaction Subscale“ des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) in Woche 52. <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen von „bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchen“ zu den zentralen sekundären Endpunkten rund um die hsCRP-Ergebnisse. Rationale: Zur Klarstellung, wie Erhöhungen des hsCRP bei der Definition der vollständigen Remission als auf GCA zurückzuführen angesehen werden. Ein Anstieg des hsCRP ≥ 1 mg/dl wird dann als fehlende Remission angesehen, wenn er bei zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten auftritt. Ein isolierter hsCRP-Anstieg, der ohne Erhöhung der GC-Dosis für RZA ([dies wäre gleichbedeutend mit einer] Nichteinhaltung der protokolldefinierten GC-Reduzierung) wieder auf den Normalwert zurückkehrt, wird eher durch eine alternative entzündliche Ätiologie, wie z. B. eine Infektion, verursacht. <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign und -plan; Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien</i> Aktualisierung von Zulassungskriterium 3. Rationale: Zur Klarstellung, dass Patienten zu jedem Zeitpunkt vor Baseline mindestens 40 mg Prednison (oder ein Äquivalent) erhalten haben könnten. <i>Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen eines Textes, um klar zu beschreiben, dass für die wichtigsten sekundären Endpunkte eine Adjustierung für Multiplizität vorgenommen wird. Rationale: Überarbeitet, um die Reihenfolge der Adjustierung für Multiplizität für die sekundären Endpunkte zu verdeutlichen und um klarzustellen, welche Endpunkte als eine Gruppe betrachtet werden, wie in Abschnitt 7.3 beschrieben. <i>Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen eines zusätzlichen Endpunkts für Periode 1, welcher den Anteil der Patienten in Remission bei jedem Besuch bis Woche 52 umfasst. Rationale: Die Analyse des Anteils der Patienten, die sich bei jedem Besuch in Periode 1 in Remission befinden, wird klinisch wertvolle Informationen liefern. <i>Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign und -plan; Abschnitt 5.8 Studienmedikament:</i> Ersetzen des Textes, der besagt, dass die Patienten entweder mit ihrer aktuellen oralen GC-Dosierung beginnen oder diese fortsetzen, durch eine Beschreibung, von wem die Patienten mit GC zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		versorgt werden. <i>Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign und -plan:</i> Hinzufügen von Text bezüglich Patienten, die nicht mit einer 20-, 30-, 40-, 50- oder 60 mg QD-GC-Dosis zur Baseline behandelt werden. Rationale: Um klarzustellen, dass Patienten, die bereits GC erhalten, bei Baseline auf das vom Sponsor bereitgestellte GC umsteigen, um eine Verblindung der Behandlungszuordnung zu ermöglichen und entweder mit ihrer aktuellen Dosis fortzufahren oder nach Ermessen des Prüfers auf die nächste vom Sponsor bereitgestellte GC-Dosis auf- oder abzurunden. <i>Abschnitt 4.1 Allgemeiner Studienaufbau und -plan; Abschnitt 5.9 Randomisierung/Medikamentenzuweisung und Verblindung:</i> Hinzufügen, dass der Sponsor nach Abschluss des Besuchs in Woche 52 durch den letzten Patienten für die Medikamentenzuweisungen der Studienperiode 1 entblindet wird, und Hinzufügen, dass der Sponsor für die Behandlungszuweisung für Patienten, die in Periode 2 neu randomisiert werden, verblindet wird, und Klärung des Zeitpunkts der Entblindung des Sponsors. Rationale: Um klarzustellen, dass bei der Visite in Woche 52 eine vorläufige Datenbanksperre erfolgt, wenn der Sponsor für die Zuweisungen der Studienmedikation in Periode 1 entblindet wird, um die Einreichung von Zulassungsanträgen zu erleichtern. Der Sponsor bleibt für die Behandlungszuweisungen für Patienten, die in Periode 2 neu randomisiert wurden, verblindet, bis entweder eine Zwischenanalyse während Periode 2 stattfindet oder die endgültige Datenbanksperre erfolgt, nachdem alle Patienten die Visite in Woche 104 abgeschlossen haben. Die Behandlungszuweisungen für Patienten, die nicht in Periode 2 neu randomisiert werden, sind für den Sponsor während Periode 2 nicht verblindet. Die Prüfzentren und Patienten bleiben während der gesamten Dauer der Studienteilnahme verblindet. <i>Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien:</i> „oder ihr gesetzlich bevollmächtigter Vertreter“ wurde aus Einschlusskriterium 8 entfernt. Rationale: Überarbeitet, um sicherzustellen, dass die Einbeziehung von Patienten mit Artikel 5 Buchstabe (e) der Richtlinie 2001/20/EG übereinstimmt. · <i>Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien:</i> Text wurde zu Einschlusskriterium 8 hinzugefügt, in dem es darum geht, dass Patienten die Protokollanforderungen verstehen und einhalten müssen. Rationale: Überarbeitet, um klarzustellen, dass Patienten nur dann aufgenommen werden, wenn sie in der Lage sind, die Auswirkungen der Teilnahme an der klinischen Studie zu verstehen und die Anforderungen des Protokolls einzuhalten. <i>Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien:</i> Hinzufügen eines neuen Einschlusskriteriums Nr. 12, wonach Patienten in den letzten 6 Monaten keine Vorgeschichte von klinisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		signifikantem Drogen- oder Alkoholmissbrauch haben dürfen. Rationale: Um die Sicherheit der Patienten und ihre Eignung für die Teilnahme an klinischen Studien zu gewährleisten. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Ersetzen von „parenteral“ durch „intravenös“ und Hinzufügen von „intramuskulär“ zu Einschlusskriterium 13. Rationale: Intramuskuläre Antiinfektiva werden für kurze Behandlungszyklen bei nicht schwerwiegenden Infektionen eingesetzt, ähnlich wie orale Antiinfektiva, während bei schwereren Infektionen eine intravenöse Verabreichung erfolgt. Durch die Zulassung einer kürzeren Zeitspanne zwischen der Anwendung intramuskulärer Antiinfektiva und der Studieneinschreibung im Vergleich zur Anwendung intravenöser Antiinfektiva wird die Sicherheit der Patienten gewährleistet. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Entfernen von „schwerwiegend“ aus dem Text zu geplanten Operationen in Einschlusskriterium 15. Rationale: Um klarzustellen, dass Patienten während der Studie keine geplanten Operationen haben sollten, da jede geplante Operation Unterbrechungen der Studienmedikation erfordern würde, die sich auf die Studienbewertungen auswirken könnten. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Einschlusskriterium 23 wurde überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass die Auswaschphase für biologische und nicht-biologische DMARDs das Fünffache der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit oder wie angegeben beträgt. Spezifische Auswaschphasen für Abatacept, TNF-Hemmer und Ustekinumab wurden entfernt. Rationale: Überarbeitet, um eine Richtlinie für die erforderlichen Auswaschphasen für biologische und nicht-biologische DMARDs zu geben. Für alle Medikamente in dieser Kategorie, die nicht aufgeführt sind, wird das Fünffache der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit gewählt, um die Sicherheit bei älteren Patienten zu gewährleisten. Abatacept, TNF-Hemmer und Ustekinumab wurden von der Liste gestrichen, da die zuvor festgelegten Auswaschphasen nicht der Regel des Fünffachen der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit entsprachen. Obwohl 4 Wochen weniger als das Fünffache der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit für Hydroxychloroquin sind, besteht bei gleichzeitiger Einnahme von Upadacitinib und diesem Medikament kein Risiko für die Sicherheit der Patienten. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Verschiebung der Details zur Verwendung von oralem oder intravenösem GC von Kriterium 23 zu Kriterium 25. Rationale: Neu organisiert, da sich Kriterium 23 auf DMARD-Therapien bezieht und GC nicht als DMARD gilt. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Verbot der Verwendung von inhaliertem Marihuana aus Einschlusskriterium 27 entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Abschnitt 5.3 Verbotene Medikamente und Therapien:</i> Verbot des Cannabiskonsums entfernt. Rationale: Eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch Cannabiskonsum ist hypothetisch. Es ist nicht bekannt, dass die gleichzeitige Einnahme von Upadacitinib und Cannabis das Risiko für die Patienten erhöht. <i>Abschnitt 5.4 Vorherige und begleitende Therapie:</i> Text wurde entfernt, der sich auf das Absetzen verbotener Medikamente fünf Halbwertszeiten oder 30 Tage vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bezog. Rationale: Entfernt, da es nicht mit Einschlusskriterium 22 in Abschnitt 5.1 übereinstimmt und Anweisungen zu verbotenen Medikamenten sind in Abschnitt 5.3 angegeben. <i>Abschnitt 5.4 Vorherige und begleitende Therapie:</i> Es wurde Text hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass die zusätzliche Einnahme von biologischen oder nicht-biologischen immunmodulatorischen Medikamenten außer GC während der Einnahme des verblindeten Studienmedikaments Upadacitinib oder Placebo nicht erlaubt ist. Rationale: Überarbeitet, um klarzustellen, dass die Patienten die Einnahme des verblindeten Upadacitinib oder Placebos abbrechen müssen, wenn sie eine Rescue-Therapie mit einer biologischen oder nicht-biologischen immunmodulatorischen Therapie außer GC beginnen. <i>Abschnitt 5.5 Absetzen des Studienmedikaments oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie:</i> Text wurde hinzugefügt, der sich mit der vorzeitigen Beendigung der Studie aus Sicherheitsgründen befasst und wie der Prüfer benachrichtigt wird, wenn AbbVie die Studie aus Sicherheitsgründen abbricht. Rationale: Überarbeitet, um Klarheit über die Möglichkeit einer sofortigen Beendigung der Studie zu schaffen, falls erhebliche Sicherheitsbedenken auftreten, sowie über die damit verbundenen Verfahren. <i>Abschnitt 5.8 Studienmedikament:</i> Hinzufügen von „Erhalt einer protokolldefinierten verblindeten oder offenen GC-Therapie“ zu den Anweisungen für Studienperiode 1. Rationale: Um klarzustellen, dass Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie das GC-Ausschleichregime nicht einhalten können. <i>Abschnitt 5.8 Studienmedikament:</i> Es wurde Text zum GC-Tapering für Patienten hinzugefügt, die eine Baseline-GC-Dosis erhalten, die zwischen den protokolldefinierten festen Dosen liegt. Rationale: Zusätzliche Anleitung für Prüfer zur Baseline-GC-Dosis und zum Tapering für Patienten, die eine Dosis erhalten, die nicht im GC-Ausschleichplan enthalten ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 5.8 Studienmedikament: Es wurde Text hinzugefügt, der es Patienten, bei denen in Periode 1 oder Periode 2 ein Krankheitsschub auftritt, erlaubt, nach zweiwöchiger offener GC-Escape-Therapie mit Standardtherapien, einschließlich Tocilizumab, behandelt zu werden, falls der Prüfer dies für medizinisch notwendig hält. Rationale: Um die Verwendung von Standardtherapien, einschließlich Tocilizumab, bei Patienten zuzulassen, die eine 2-wöchige offene GC-Escape-Therapie erhalten haben, wenn der Prüfer der Ansicht ist, dass es medizinisch notwendig ist, den Patienten mit anderen verfügbaren Behandlungen zu behandeln und ein Absetzen des verblindeten Studienmedikaments zu fordern, um die Sicherheit des Patienten in diesem Fall zu gewährleisten. Abschnitt 6.1 Beschwerden und unerwünschte Ereignisse: Text zur Zusammenfassung der GC-bezogenen UE hinzufügen. Rationale: Um zu verdeutlichen, dass GC-bezogene UE auf der Einschätzung des Prüfers basieren, ob eine UE auf GC/GC-Placebo oder auf Upadacitinib/Placebo zurückzuführen ist. Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement, Tabelle 3 Spezifische Toxizitätsmanagement-Richtlinien für abnormale Laborwerte: Hinzufügen zusätzlicher Anweisungen zu den Toxizitätsmanagement-Richtlinien in Bezug auf den Laborparameter Hämoglobin. Rationale: Um es den Prüfern zu ermöglichen, nach eigenem Ermessen zu entscheiden, ob eine Unterbrechung der Studienmedikation bei einer Hämoglobinabnahme von $\geq 3,0$ g/dL angemessen ist, sollte der absolute Wert innerhalb des normalen Referenzbereichs bleiben, da keine nachteiligen Auswirkungen auf den Patienten zu erwarten sind, wenn das Hämoglobin im normalen Referenzbereich bleibt. Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement, Tabelle 3 Spezifische Toxizitätsmanagement-Richtlinien für abnormale Laborwerte: Aktualisierung der Toxizitätsmanagement-Richtlinien in Bezug auf das Management einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) $< 500/\mu\text{L}$. Rationale: Ein dauerhafter Abbruch des Studienmedikaments ist nicht erforderlich, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wenn eine alternative Ätiologie für $\text{ANC} < 500/\mu\text{L}$ identifiziert wurde und der ANC wieder im normalen Referenzbereich oder im Ausgangswert liegt. Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement, Tabelle 3 Spezifische Toxizitätsmanagement-Richtlinien für abnormale Laborwerte: Hinzufügen zusätzlicher Anweisungen zu den Toxizitätsmanagement-Richtlinien für die Laborparameter Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase. Rationale: Um klarzustellen, dass sich Eosinophilie $> 5\%$ auf einen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert bezieht, da einige Patienten vor der Verabreichung des Studienmedikaments eine systemische Eosinophilie aufweisen können, und um klar anzugeben, wann das Studienmedikament erneut verabreicht werden kann, und um die Sicherheit der Patienten während der Verabreichung des Studienmedikaments zu gewährleisten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 7.1 Statistische und analytische Pläne: Nomenklatur von FAS1 und FAS2 hinzugefügt und FAS2-Population definiert und Beschreibung eines explorativen Analysesets für Periode 2, das alle Patienten umfasst, die in Periode 2 mit ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungszuweisung fortfahren. Rationale: Um die Patienten, die in jeden Analysesatz aufgenommen werden sollen, klar zu definieren. Patienten, die in Periode 2 mit ihrer ursprünglichen Behandlungszuweisung fortfahren, sind nicht in der FAS2-Population enthalten, da sie nicht neu randomisiert werden und möglicherweise inhärente Unterschiede im Vergleich zu Patienten aufweisen, die neu randomisiert wurden. Abschnitt 7.1 Statistische und analytische Pläne: Klarstellung, wann unverblindete Analysen stattfinden werden, und Ergänzung, dass die Prüfbzentren und Patienten verblindet bleiben, bis alle Patienten Periode 2 (Woche 104) abgeschlossen haben. Rationale: Um den Zeitpunkt der geplanten Datenbanksperren und Analysen in den Wochen 52 und 104 klar zu beschreiben und die Dauer zu klären, in der die Prüfbzentren und Patienten verblindet bleiben. Abschnitt 7.2 Definition für Analysepopulationen: Es wurde Text hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass die primäre Wirksamkeitsanalyse für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte in Periode 1 an der FAS1-Population und in Periode 2 an der FAS2-Population durchgeführt wird und die Per-Protokoll-Population als Sensitivitätsanalyse zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet wird. Rationale: Zur Definition und Klarstellung der Population, die die Wirksamkeitsanalyse für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte erhalten werden. Abschnitt 7.2 Definition für Analysepopulationen: Zur Klarstellung, wann unverblindete Analysen stattfinden werden. Rationale: Um den Zeitpunkt der geplanten Datenbanksperren und Analysen in Woche 52 und 104 klar zu beschreiben und um zu verdeutlichen, dass Patienten, die aus der Per-Protokoll-Population ausgeschlossen werden sollen, vor der Datenbanksperre in Woche 52 identifiziert werden. Abschnitt 7.2 Definition für Analysepopulationen: Klare Definition der Analysepopulationen und Hinzufügen des explorativen Analysesets. Rationale: Zur Klarstellung und Definition der FAS-Populationen für Periode 1 (FAS1) und Periode 2 (FAS2) und Hinzufügen einer Definition für das explorative Analyseset. Abschnitt 7.2 Definition für Analysepopulationen: Entfernung von „falls erforderlich“ und „falls definiert“ aus dem Text rund um den Per-Protocol-Analysesatz. Rationale: Es wird eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt. Abschnitt 7.3 Statistische Analyse der Wirksamkeit: Text wurde hinzugefügt, um die statistischen Verfahren für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Adjustierung für Multiplizität der primären und gerankten sekundären Endpunkte zu verdeutlichen und die Definition des Studienerfolgs zu liefern. Rationale: Um Klarheit über die statistischen Verfahren für die Adjustierung für Multiplizität der primären und gerankten sekundären Endpunkte zu schaffen und die Definition des Studienerfolgs zu liefern. Abschnitt 7.3 Statistische Analyse der Wirksamkeit: Hinzufügen von „die Studie“. Rationale: Um klarzustellen, dass die Analyse durchgeführt wird, nachdem die Patienten entweder die Visite in Woche 52 absolviert haben oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Patienten, die das Studienmedikament abgesetzt haben, aber in der Studie verbleiben, müssen mindestens die Visite in Woche 52 erreichen. Abschnitt 7.3 Statistische Analyse der Wirksamkeit: Der Text um die Annahme, dass die gesamte kumulative Prednison-Dosis nicht normal verteilt ist, und der Satz „Wenn sich herausstellt, dass die gesamte kumulative Prednison-Dosis über 52 Wochen normal verteilt ist, wird das Modell der Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren als feste Faktoren verwendet“ werden entfernt. Rationale: Es ist derzeit nicht bekannt, ob die gesamte kumulative GC-Dosis normal oder nicht normal verteilt sein wird; die Analyseverfahren für die kumulative GC-Dosis sollte nicht von datengesteuerten Faktoren abhängen. Abschnitt 7.3 Statistische Analysen zur Wirksamkeit: Hinzufügen von Text zur Analyse zusätzlicher Wirksamkeitsvariablen. Rationale: Bereitstellung von Details zur Analyse zusätzlicher Wirksamkeitsvariablen, die in den Perioden 1 und 2 analysiert werden sollen. Abschnitt 7.4 Statistische Analysen zur Sicherheit: Hinzufügen von erläuterndem Text zur langfristigen Sicherheitsanalyse. Rationale: Klarstellung der Sicherheitsanalysen für die Perioden 1 und 2 und kombinierte Analysen. <u>Protokollversion 4.0 (27. März 2020)</u> Abschnitt 4.1 Allgemeiner Studienaufbau und -plan; Abschnitt 5.8 Studienmedikament: Text zur Minstdosis von GC bei Studienbeginn hinzugefügt. Rationale: Es wurde klargestellt, dass die Patienten beim Studienbeginn eine GC-Dosis von mindestens 20 mg QD einnehmen sollten, bevor sie auf das vom Sponsor bereitgestellte GC umsteigen. Abschnitt 4.1 Allgemeiner Studienaufbau und -plan: Es wurde ein Text hinzugefügt, der darauf hinweist, dass ein Patient am Tag des Baseline-Besuchs kein vom Sponsor bereitgestelltes GC einnehmen sollte, wenn der Patient die GC-Dosis bereits zu Hause eingenommen hat. Rationale: Aufrechterhaltung der Sicherheit des Patienten durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhinderung der Verabreichung der doppelten verschriebenen Menge an GC am Tag des Baseline-Besuchs. <i>Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign und -plan; Abschnitt 5.5 Absetzen des Studienmedikaments oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie; Abschnitt 5.6 Follow-up bei Absetzen des Studienmedikaments oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie; Abschnitt 5.8 Studienmedikament und Appendix D Aktivitätsplan:</i> Klarstellung des Verfahrens für Patienten, die das Studienmedikament absetzen. Rationale: Es wurde klargestellt, dass Patienten, die das Studienmedikament absetzen, weiterhin bei allen regelmäßig geplanten Visiten für den Zeitraum, ab dem sie das Medikament absetzen, nachbeobachtet werden sollten. Das heißt, Patienten, die das Studienmedikament während Periode 1 absetzen, sollten den Visitenplan für den Rest von Periode 1 befolgen, jedoch nicht in Periode 2 übergehen. Patienten, die das Studienmedikament während Periode 2 absetzen, sollten den Visitenplan für den Rest von Periode 2 befolgen. Bei den Visiten nach Absetzen des Studienmedikaments sollten die Patienten alle Studienverfahren einhalten, mit Ausnahme der Verabreichung des Studienmedikaments, der pharmakokinetischen Probenahme und der Probenahme für die explorative Forschung. <i>Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien:</i> Aktualisierung von Einschlusskriterium 1 durch Änderung des CRP-Grenzwerts auf $\geq 1,0$ mg/dL und Angabe, dass der Anstieg entweder bei hsCRP oder CRP auftreten kann. Rationale: Die aktuellen ACR-Klassifizierungskriterien von 1990 für GCA spezifizieren eine erhöhte BSG ≥ 50, aber sie spezifizieren keinen erhöhten CRP-Wert. Die Normalwerte für hsCRP/CRP unterscheiden sich je nach Reagenzienhersteller; 2,45 mg/dL ist nicht dafür bekannt, dass es mit dem Laborgrenzwert für Normalwerte bei jeglichen kommerziell erhältlichen Reagenzien übereinstimmt. Für die Wirksamkeitsbewertung ist hsCRP < 1 mg/dL im Protokoll als normal definiert, die Auswahl von hsCRP/CRP ≥ 1 mg/dL als Grenzwert für erhöhte Werte entspricht der Wirksamkeitsdefinition. Entweder eine Erhöhung des hsCRP oder des CRP ist als historischer Wert akzeptabel, da die Werte von hsCRP und CRP gleichwertig sind, mit der Ausnahme, dass hsCRP am unteren Ende der Skala einen größeren Bereich zur Verfügung hat. <i>Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien:</i> Aktualisierung von Einschlusskriterium 1 zur Klarstellung der Anforderungen an die Ultraschallbildgebung und -bewertung. Rationale: Es wurde ein spezifischer Ort für die Ultraschalluntersuchung basierend auf den EULAR-Bildgebungsempfehlungen von 2018 hinzugefügt. Es wurde hinzugefügt, dass die Ultraschalluntersuchung von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Beurteilung von Großgefäßvaskulitis durchgeführt werden kann, da Ärzte, die keine Radiologen sind, bei der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Diagnose von Großgefäßvaskulitis ähnlich qualifiziert sein können wie Radiologen. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Aktualisierung von Einschlusskriterium 2 durch die Spezifizierung, dass die Erhöhung entweder bei hsCRP oder CRP liegen kann. Rationale: Entweder eine Erhöhung bei hsCRP oder CRP ist als historischer Wert akzeptabel, da die Werte von hsCRP und CRP gleichwertig sind, mit der Ausnahme, dass hsCRP am unteren Ende der Skala einen größeren Bereich zur Verfügung hat. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Aktualisierung von Einschlusskriterium 13. Rationale: Änderung zur Klarstellung der Definition von „rezidivierend“ und zur Klarstellung, wann Patienten aufgrund einer früheren Erkrankung an Herpes zoster oder Herpes simplex nicht aufgenommen werden dürfen. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Aktualisierung von Einschlusskriterium 23. Rationale: Es wurden Informationen zur sicheren Dauer der Auswaschung von Leflunomid hinzugefügt, da nach 8 Wochen keine nennenswerte Arzneimittelwirkung mehr besteht, wenn kein Auswaschverfahren angewendet wird, und um die zulässige Anwendung eines Eliminierungsverfahrens (d. h. 11 Tage mit Cholestyramin oder Aktivkohle) zu spezifizieren, da nach diesen Verfahren kein messbares Leflunomid mehr vorhanden wäre. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Aktualisierung von Einschlusskriterium 24. Rationale: Spezifizierung der Verabreichungswege, die nicht als chronische systemische GC erlaubt wären. Außerdem wurde die Dauer der chronischen systemischen GC-Anwendung auf 4 Jahre geändert, um mit Präzedenzfällen aus früheren RZA-Studien wie der GiACTA-Studie übereinzustimmen, in der sich der Ausschluss von Patienten mit 4 Jahren chronischer systemischer GC-Anwendung als sicher erwies, ohne dass für diese Dauer der systemischen GC-Anwendung spezifische unerwünschte Ereignisse festgestellt wurden. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: Aktualisierung von Einschlusskriterium 25. Rationale: Die Anforderung für intravenöse GC wurde von 6 Wochen auf 4 Wochen vor Baseline gesenkt, basierend auf dem Feedback von Prüfern, dass Patienten mit aktiver RZA häufig initial mit intravenösen GC behandelt werden. Diese Änderung würde es ermöglichen, dass diese Patienten mit aktiver RZA innerhalb von 6 Wochen vor Baseline in die Studie aufgenommen werden, und ändert nichts an der Dosis der GC, die zur Behandlung von RZA bei solchen Patienten verwendet wird. Abschnitt 5.3 Verbotene Medikamente: Dupilumab und Risankizumab wurden der Liste der verbotenen biologischen Therapien hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rationale: Aktualisierung der Liste der während der Studie verbotenen biologischen Therapien, um Medikamente aufzunehmen, die nach Beginn der Studie auf den Markt gekommen sind. Abschnitt 5.3 Verbotene Medikamente: Rifampicin und Avasimib wurden der Liste der starken CYP3A-Induktoren hinzugefügt. Rationale: Rifampicin ist ein anderer gebräuchlicher Name für „Rifampin“ und Avasimib wurde hinzugefügt, um den Prüfarzten umfassendere Anweisungen zu geben. Abschnitt 5.3 Verbotene Medikamente: Aktualisierte Formulierung in Bezug auf parenterale GC. Rationale: Um klarzustellen, dass epidurale Steroidinjektionen eine Form von parenteralen GC sind, die in Periode 1 der Studie nicht erlaubt sind, und dass eine epidurale Injektion für nicht-RZA-bezogene Erkrankungen in Periode 2 erlaubt sein kann. Abschnitt 5.5 Absetzen des Studienmedikaments oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie: Mehrere Klarstellungen zu den Abbruchkriterien. Rationale: Klärung des Abbruchkriteriums bei anormalen Laborergebnissen oder UE. Rationale: Hinzufügen einer zusätzlichen Sicherheitsmaßnahme für Patienten angesichts der jüngsten Bedenken hinsichtlich des Thromboserisikos bei JAK-Inhibitoren. Rationale: Klarstellung, dass die Entwicklung einer gastrointestinalen Perforation aufgrund einer Blinddarmentzündung oder einer mechanischen Verletzung nicht zum Abbruch der Studienmedikation führt, da diese Art von Ereignissen sich von den potenziellen Bedenken im Zusammenhang mit der IL-6-Hemmung unterscheiden. Abschnitt 5.5 Absetzen des Studienmedikaments oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie; Abschnitt 5.8 Studienmedikament: Hinzugefügter Text bezüglich der Bereitstellung von GC nach Absetzen des Studienmedikaments. Rationale: Um klarzustellen, dass nach Absetzen des Studienmedikaments (Upadacitinib oder Placebo und GC) das GC vom Prüfarzt bereitgestellt wird und die Dosierung auf der Einschätzung des Prüfers und in Übereinstimmung mit dem lokalen Behandlungsstandard erfolgt, und um eine Anleitung zur Dokumentation von Begleitmedikationen zu geben. Abschnitt 5.7 Bewertung der Krankheitsaktivität; Verfahrenshandbuch [Operations Manual] (Appendix G) Abschnitt 3.18: Klarstellung des Textes bezüglich der Verblindung von hsCRP und BSG. Rationale: Um klarzustellen, dass nur die Kenntnis des hsCRP-Wertes und nicht des BSG-Wertes zu einer unbeabsichtigten Entblindung der Behandlungszuordnung führen würde, da nur hsCRP-Ergebnisse und nicht BSG-Ergebnisse gedämpft werden können, wenn Patienten einen JAK-Inhibitor einnehmen. Rationale: Es soll klargestellt werden, dass die BSG-Werte in dieser

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie verblindet sind, um Verzerrungen bei der Wirksamkeitsbewertung im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt der anhaltenden Remission zu vermeiden, der auf dem Fehlen von RZA-Anzeichen und -Symptomen und der Einhaltung des im Protokoll festgelegten GC-Ausschleichschemas basiert. Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement: Klarstellung mehrerer Richtlinien für das Toxizitätsmanagement Rationale: Hinzufügen von Managementrichtlinien zu Herpes zoster, Hautkrebsvorsorge und Thrombose, um sie mit der Rinvoq® (Upadacitinib)-Kennzeichnung in Einklang zu bringen. Rationale: Hinzufügen einer zusätzlichen Sicherheitsvorkehrung für Patienten angesichts der jüngsten Bedenken hinsichtlich des Thromboserisikos bei der JAK-Inhibitor-Klasse. Rationale: Um klarzustellen, dass die Richtlinien zum Toxizitätsmanagement für Upadacitinib und das entsprechende Placebo gelten, nicht jedoch für die GC-Dosierung, und um die Richtlinien für das Toxizitätsmanagement zu präzisieren und die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Rationale: Aktualisierung der Aspartat-Aminotransferase (AST) / Alanin-Aminotransferase (ALT)-Toxizitätsmanagement-Richtlinien, um den Prüfern mehr konservative Richtlinien für den Umgang mit Patienten mit AST/ALT-Erhöhungen im Zusammenhang mit HBc Ab+ an die Hand zu geben. Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement: Ergänzung von Richtlinien für Patienten, die sich einer dringenden oder Notfalloperation unterziehen müssen. Rationale: Aufrechterhaltung der Sicherheit der Patienten durch Bereitstellung einer Richtlinie zur Unterbrechung der Verabreichung des Prüfpräparats bei einer Operation, die während der Studiendurchführung erfolgen muss. <u>Protokollversion 5.0 (09. Dezember 2020)</u> Update Abschnitt 5.1, Zulassungskriterium Nr. 13, mit Einzelheiten zur Eignung von Patienten im Hinblick auf eine COVID-19-Infektion (Coronavirus SARS-CoV-2). Rationale: Geänderte Einschlusskriterien für Patienten mit vermuteter oder bestätigter aktiver COVID-19-Infektion, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Update Abschnitt 6.2 mit Richtlinien zum Toxizitätsmanagement im Zusammenhang mit COVID-19. Rationale: Zur Klarstellung der Richtlinien für die Unterbrechung der Studienmedikation im Falle einer bestätigten Diagnose von COVID-19. Update Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium Nr. 14, um Patienten mit kürzlich (innerhalb der letzten 6 Monate) durchgeführter aortokoronarer Bypass-Operation auszuschließen. Rationale: Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, da das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in diesem Zeitraum am höchsten ist. • Streichung der intravenösen und intramuskulären Verabreichung von GC als verbotene Begleitmedikation während Periode 1 aus Abschnitt 5.3 und Aufnahme als erlaubte Begleitmedikation in Abschnitt 5.4. Rationale: Hinzufügen von intramuskulärer und intravenöser Anwendung als zusätzliche Formen der GC-Verabreichung für die Kurzzeitbehandlung von nicht RZA-bedingten Erkrankungen, da diese Formen von GC häufig in Notfallsituationen eingesetzt werden und die Dosierungen dieser systemischen Arten von GC in Bezug auf die systemische Absorption bis zur zulässigen Dosierung von ≤ 100 mg Prednisolon oder einem Äquivalent genau quantifiziert werden können. • Update Abschnitt 5.5, um klarzustellen, dass die Studie abgebrochen oder beendet werden kann, wenn ein inakzeptables Risiko, eine relevante Toxizität oder eine negative Änderung der Risiko-Nutzen-Bewertung vorliegt. Rationale: „wird“ wurde durch „kann“ ersetzt, um die Umstände, die einen Abbruch oder eine Beendigung der Studie rechtfertigen, genau zu beschreiben, da anstelle einer Beendigung der Studie Änderungen an der Studiendurchführung vorgenommen werden könnten, um die während der Studiendurchführung festgestellten Risiken zu berücksichtigen. • Update Abschnitt 6.2 in Bezug auf die Richtlinien zum Toxizitätsmanagement, wenn ALT oder AST $> 8 \times$ obere Normalgrenze (Upper Limit of Normal, ULN). Rationale: Zur Klarstellung der Richtlinien für das Toxizitätsmanagement und zur Wahrung der Sicherheit der Patienten. <u>Protokollversion 6.0 (29. März 2022)</u> • <i>Abschnitt 2.2 Nutzen und Risiken für Patienten:</i> Einfügen eines Hinweises, dass unter der Verabreichung von JAK-Inhibitoren MACE und Thrombosen beobachtet wurden. Rationale: Aktualisierte Liste von möglichen UE, die beim Einsatz von Upadacitinib oder anderen JAK-Inhibitoren beobachtet werden könnten, um eine umfassende Bewertung und Diskussion des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den Prüfarzte und den Patienten zu ermöglichen. • <i>Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign und -plan; Abschnitt 4.2 Diskussion des Studiendesigns; Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien:</i> Einschlusskriterium 2 für die Diagnose einer aktiven RZA wurde von „6“ auf „8“ Wochen vor der Baseline geändert. Rationale: Um den Patienten die Teilnahme an den Einschlussverfahren zu erleichtern, die durch das 35-tägige Screening-Fenster eingeschränkt ist, während die Zielpopulation der Studie mit aktiver RZA beibehalten wird. • <i>Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign und -plan:</i> Die Definition der neu aufgetretenen Erkrankung wurde geändert, um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sie an die Änderungen des Einschlusskriteriums 2 anzupassen. Rationale: Um sicherzustellen, dass die Zeitrahmen übereinstimmen. Abschnitt 5.1 Einschlusskriterien: In Einschlusskriterium 10 wurde das Kriterium für die absolute Lymphozytenzahl (ALC) von „$\geq 800/\mu\text{L}$“ auf „$\geq 750/\mu\text{L}$“ geändert. Rationale: Um die Eignung der Patienten zu verbessern, da alle potenziellen Patienten in dieser Studie während des Screenings moderate/hohe Dosen von GC erhalten, die eine relative Lymphopenie verursachen. Die Änderung steht im Einklang mit anderen klinischen Entwicklungsprogrammen für Upadacitinib. Abschnitt 5.3 Verbotene Medikamente und Therapien: Es wurde klargestellt, dass bei biologischen Therapien, Therapien mit immunsuppressivem Potenzial verboten sind. Rationale: Nicht alle biologischen Präparate sollten verboten werden, sondern nur solche, die immunsuppressiv sind. Beispiele für biologische Therapien mit immunsuppressivem Potenzial, starke CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren sowie gängige inaktivierte Impfstoffe wurden aktualisiert. Rationale: Um sicherzustellen, dass die Medikamentenliste auf dem neuesten Stand ist. Es wurde klargestellt, dass sowohl orale als auch topische JAK-Inhibitoren verboten sind. Rationale: Topische JAK-Inhibitoren sind aufgrund ihrer erheblichen systemischen Absorption verboten. Abschnitt 5.4 Vorherige und begleitende Therapie: Es wurde eine Formulierung bezüglich der Verwendung von nasalen GC hinzugefügt. Rationale: Um sicherzustellen, dass nasale GC berücksichtigt werden, da sie häufig verwendet werden und sich von inhalativen GC unterscheiden. Abschnitt 5.5 Absetzen der Studienmedikation oder Studienabbruch durch den Patienten: Überarbeitete Formulierung für das Absetzen aufgrund erheblicher Nichteinhaltung der Studie. Rationale: Zur Vereinfachung des Abbruchkriteriums und zur Angleichung der Formulierungen in den klinischen Entwicklungsprogrammen für Upadacitinib. Es wurde hinzugefügt, dass ein Patient, bei dem eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion ohne alternative Ätiologie auftritt, sofort aus der Studie genommen wird. Rationale: Eine Überempfindlichkeitsreaktion ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Upadacitinib. Abschnitt 6.1 Beschwerden und unerwünschte Ereignisse: In der Liste der UE von besonderem Interesse wurde „aktive“ vor „Tuberkulose“ und „bestätigte“ vor „gastrointestinale Perforationen“, „MACE“ und „embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardial, nicht zentrales Nervensystem [ZNS])“ hinzugefügt. Rationale: Um klarzustellen, dass aktive Tuberkulose (und nicht latente

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tuberkulose) eine UE von besonderem Interesse ist und dass unter den als gastrointestinale Perforation, MACE oder embolische und thrombotische Ereignisse gemeldeten Ereignissen nur diejenigen als UE von besonderem Interesse gelten, die als solche bestätigt wurden, wie es seit Beginn der Studie der Fall ist. Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement: Überarbeiteter Abschnitt zu kardiovaskulären Ereignissen. Hinzugefügt wurde, dass Patienten, die maligne Erkrankungen entwickeln, an entsprechende Spezialisten überwiesen und gemäß dem Standard der Versorgung behandelt werden sollten und dass die Einnahme des Studienmedikaments wieder aufgenommen werden kann, sobald eine COVID-19-Infektion abgeklungen ist oder der Patient asymptomatisch ist. Rationale: Zur Klärung des Umgangs mit MACE, malignen Tumoren und COVID-19. Überarbeitete/präzisierte Schwellenwerte für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Verabreichung des Prüfpräparats für Hämoglobin, ANC, ALC und die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen. Rationale: Angleichung der Laborschwellenwerte für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Verabreichung des Studienmedikaments an die Laborschwellenwerte im Core-Data-Sheet des Unternehmens. Überarbeitete Leitlinien für das Toxizitätsmanagement für AST, ALT und Serumkreatinin Rationale: Klarstellung der Leitlinien für das Toxizitätsmanagement. <u>Protokollversion 7.0 (31. Mai 2023)</u> Abschnitt 5.2 Empfehlungen zur Empfängnisverhütung: Aktualisierte Kriterien für FSH-Werte bei Frauen nach der Menopause. Rationale: Anpassung an die Kriterien für Frauen nach der Menopause. Hinzugefügte Formulierungen für die Beratung zur Empfängnisverhütung. Rationale: Klarstellung der Empfängnisverhütungsanforderungen bei Patientinnen, deren Gebärfähigkeit sich während der Studie ändert. Abschnitt 5.3 Verbotene Medikamente und Therapien: Aktualisierte Listen verbotener biologischer Therapien, verbotener JAK-Inhibitoren, Beispiele für Lebendimpfstoffe und Beispiele für häufig verwendete starke CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren. Es wurde darauf hingewiesen, dass virale Impfstoffe, die sich nicht replizieren können, nicht verboten sind und dass pflanzliche Therapien und andere traditionelle Arzneimittel mit unbekannten Auswirkungen auf CYP3A verboten sind. Rationale: Aktualisierung der Listen verbotener biologischer Therapien und JAK-Inhibitoren, um sie an die derzeit zugelassenen Medikamente anzupassen, an den aktuellen Kenntnisstand über CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren anzupassen und klarzustellen, dass Lebendimpfstoffe ohne Replikationspotenzial während der Studie zulässig sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Abschnitt 5.5 Absetzen der Studienmedikation oder Studienabbruch durch den Patienten:</i> Aktualisierung der Formulierung zu bösartigen Tumoren. Rationale: Um klarzustellen, dass Patienten mit nicht-melanozytärem Hautkrebs und Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs nur dann in der Studie verbleiben dürfen, wenn der Krebs an seiner Lokalisation erfolgreich entfernt werden kann. Streichung der Formulierung, dass der AbbVie Therapeutic Area Medical Director (TA-MD) den Abbruch der Teilnahme einzelner Patienten anordnen kann. Rationale: Zur Minimierung der Einbringung von Verzerrungen, wenn ein Abbruch ohne klare Sicherheitskriterien für den Abbruch gefordert wird. Aktualisierte Formulierung für den Studienabbruch Rationale: Zur Klarstellung, dass eine Vorankündigung für den Studienabbruch nicht erforderlich ist. <i>Abschnitt 5.6 Follow-up bei Absetzen des Studienmedikaments oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie:</i> Aktualisierte Beschreibung der 30-tägigen Follow-up-Visite zur Angabe von behandlungsbedingten UE/SUE. Rationale: Zur Klarstellung, dass bei der Follow-up-Visite nur behandlungsbedingte UE überprüft werden. <i>Abschnitt 5.7 Beurteilung der Krankheitsaktivität:</i> Bewertung der Krankheitsaktivität: Es wurde darauf hingewiesen, dass hsCRP bis zum Ende der Studie für die Prüfer, das Personal vor Ort und die Patienten verblindet bleibt und dass der Sponsor zum Zeitpunkt der Primäranalyse die hsCRP-Ergebnisse erfährt. Rationale: Zur Klarstellung der aktuellen Formulierung, um sicherzustellen, dass die Integrität der Verblindung gewahrt bleibt. <i>Abschnitt 5.8 Studienmedikament:</i> Aktualisierte Definition des Krankheitsschubs: BSG-Messung auf ≥ 30 mm. Rationale: Um Unstimmigkeiten im gesamten Protokoll und in den Dokumenten des Verfahrenshandbuchs zu korrigieren. <i>Abschnitt 6.1 Beschwerden und unerwünschte Ereignisse:</i> Netzhautablösung und Knochenbrüche wurden als UE hinzugefügt, die während der Studie überwacht werden. Rationale: Anpassung an Aktualisierungen der überwachten UE gemäß behördlicher Anforderung. <i>Abschnitt 6.2 Toxizitätsmanagement:</i> Hinzugefügte Formulierungen für muskelbezogene Symptome, aktualisierte Formulierungen für COVID-19, aktualisierte Leitlinien für AST oder ALT, aktualisierte Leitlinien für Kreatinphosphokinase, Angabe, dass der medizinische Monitor und nicht der TA-MD kontaktiert werden sollte, wenn $CPK \geq 4 \times ULN$ von Symptomen begleitet wird, die auf Myositis oder Rhabdomyolyse hindeuten. Rationale: Zur Klarstellung des Studienmedikationsmanagements bei entsprechenden Ereignissen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktualisierte Formulierungen für dringende und Notfalloperationen. Rationale: Zur Klarstellung der Umstände, unter denen elektive Operationen in Betracht gezogen werden können. • <i>Abschnitt 7.3 Statistische Analysen zur Wirksamkeit:</i> Hinzugefügte Formulierung für NRI-MI. Rationale: Anpassung an statistische Verfahren zur Handhabung fehlender Daten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Patienten mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. Alles andere als eine positive Antwort auf die nachstehenden Fragen führte zum Ausschluss von der Studienteilnahme. <u>Krankheitsaktivität:</u> 1. Diagnose einer RZA gemäß folgenden Kriterien: ○ Männliche und weibliche Patienten, mindestens 50 Jahre alt ○ Vorgeschichte einer BSG ≥ 50 mm/h oder hsCRP / CRP $\geq 1,0$ mg/dL ○ Vorliegen von mindestens einem der folgenden Punkte: ▪ Eindeutige kraniale Symptome einer RZA (neu auftretende lokale Kopfschmerzen, Empfindlichkeit der Kopfhaut, Empfindlichkeit der Schläfenarterie oder verminderte Pulsation, ischämiebedingter Sehverlust oder anderweitig ungeklärte Mund- oder Kieferschmerzen beim Kauen) oder ▪ Eindeutigen Symptome einer PMR (Schulter- und/oder Beckengürtelschmerzen assoziiert mit entzündlicher Morgensteifigkeit) ○ Vorliegen von mindestens einem der folgenden Punkte: ▪ Biopsie der Schläfenarterie weist Merkmale einer RZA auf oder ▪ Nachweis einer Vaskulitis der großen Gefäße durch Angiographie oder Schnittbildverfahren (wie Magnetresonanztomographie (MRT)), Computertomographie (CT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)), beurteilt von einem qualifizierten Radiologen mit Erfahrung in der Beurteilung von Großgefäßvaskulitis, oder Ultraschall der Schläfenarterien, beurteilt von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Beurteilung von Großgefäßvaskulitis. 2. Aktive RZA, entweder neu auftretend oder rezidivierend, innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn. Eine aktive Erkrankung ist definiert durch das Vorhandensein von einer BSG ≥ 30 mm/h oder hsCRP/CRP ≥ 1 mg/dL UND mindestens einer der folgenden Punkte: Eindeutige kraniale Symptome der RZA, eindeutige Symptome einer PMR oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		andere Merkmale, die der Prüfer als konsistent mit RZA- oder PMR-Schüben bewertet. 3. Die Patienten müssen zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Baseline eine Behandlung mit ≥ 40 mg Prednison (oder Äquivalent) erhalten haben und zu Studienbeginn Prednison (oder Prednisolon) ≥ 20 mg täglich erhalten. 4. Die Patienten müssen eine RZA haben, die, nach Ansicht des Prüfarztes klinisch stabil ist, so dass der Patient sicher mit dem im Protokoll definierten GC-Ausschleichschema beginnen kann. <u>Kontrazeption:</u> 5. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen beim Screening-Besuch keinen positiven Serum-Schwangerschaftstest aufweisen und müssen beim Baseline-Besuch vor der Verabreichung des Studienmedikaments einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben. Hinweis: Patientinnen mit einem grenzwertigen Serum-Schwangerschaftstest beim Screening müssen ≥ 3 Tage später einen Serum-Schwangerschaftstest durchführen lassen, um zu dokumentieren, dass das Ergebnis weiterhin nicht positiv ist. 6. Falls weiblich, muss die Versuchsperson entweder postmenopausal ODER dauerhaft chirurgisch steril sein ODER, bei Frauen im gebärfähigen Alter, mindestens eine im Protokoll festgelegte Verhütungsmethode anwenden, die vom ersten Studientag bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments wirksam ist. Es können zusätzliche lokale Anforderungen gelten; die länderspezifischen Anforderungen sind in Abschnitt 5 des Verfahrenshandbuchs aufgeführt. 7. Weibliche Patienten dürfen während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nicht schwanger sein, stillen oder eine Schwangerschaft in Betracht ziehen. <u>Einverständniserklärung:</u> 8. Die Patienten müssen in der Lage sein, alle Anforderungen des Prüfplans zu verstehen und zu befolgen, und sie müssen freiwillig eine von einer unabhängigen Ethik-Kommission (IEC)/einem institutionellen Prüfungsausschuss (IRB) genehmigte Einverständniserklärung unterzeichnen und datieren, bevor mit dem Screening oder studienspezifischen Verfahren begonnen wird. 9. Sie sind bereit und in der Lage, die in diesem Prüfplan vorgeschriebenen Verfahren einzuhalten. <u>Laborwerte:</u> 10. Die Laborwerte müssen innerhalb des Screening-Zeitraums vor der ersten Dosis des Studienmedikaments die folgenden Kriterien erfüllen: ○ Serum-Aspartat-Transaminase $\leq 2 \times \text{ULN}$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Serum-Alanin-Transaminase $\leq 2 \times \text{ULN}$ ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der vereinfachten 4-Variablen-Formel „Modification of Diet in Renal Disease“ $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ○ Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) $\geq 2\,500/\mu\text{L}$ ○ ANC $\geq 1\,500/\mu\text{L}$ ○ Thrombozytenzahl $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ ○ ALC $\geq 750/\mu\text{L}$ ○ Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ <u>Anamnese des Patienten:</u> 11. Der Patient wird vom leitenden Prüfarzt auf der Grundlage der Ergebnisse der Anamnese, des Laborprofils, der physischen Untersuchung, der Röntgenthoraxaufnahme (CXR) und des 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG), die während des Screenings durchgeführt wurden, als in guter gesundheitlicher Verfassung beurteilt. 12. Der Patient darf in den letzten 6 Monaten keinen klinisch signifikanten (nach Einschätzung des Prüfarztes) Drogen- oder Alkoholmissbrauch gehabt haben. 13. Der Patient darf keine aktuelle oder frühere Infektion aufweisen, einschließlich: ○ Keine zwei oder mehr Episoden von Herpes zoster oder eine oder mehrere Episoden von disseminiertem Herpes zoster in der Vorgeschichte; ○ Keine ein- oder mehrmalige Episoden von disseminiertem Herpes simplex (einschließlich Ekzem herpeticum) in der Vorgeschichte; ○ Keine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), definiert als bestätigter positiver Anti-HIV-Antikörpertest; ○ Der Patient leidet nicht an aktiver Tuberkulose (TB) und erfüllt nicht die TB-Ausschlussparameter; ○ Für Patienten in Japan: Kein positives Ergebnis des Beta-D-Glucans oder zwei aufeinanderfolgende unbestimmte Ergebnisse des Beta-D-Glucans (Screening auf eine Infektion mit <i>Pneumocystis jirovecii</i>) während des Screening-Zeitraums; ○ Keine aktive(n) Infektion(en), die eine Behandlung mit intravenösen Antiinfektiva innerhalb von 30 Tagen oder oralen/intramuskulären Antiinfektiva innerhalb von 14 Tagen vor dem Baseline-Besuch erfordern; ○ Keine chronisch wiederkehrende Infektion und/oder aktive Virusinfektion, die den Patienten nach der klinischen Einschätzung des Prüfarztes zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Studie macht;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Kein aktives Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV), definiert als: ▪ HBV: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBs Ag) positiv (+) oder nachgewiesene Sensitivität in der qualitativen HBV-DNA-PCR bei Patienten, die Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBc Ab) positiv (+) sind (und für Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (HBs Ab) positiv [+] nur in Japan); ▪ HCV: HCV-RNA nachweisbar bei jedem Patienten mit Anti-HCV-Antikörpern (HCV Ab). ○ Bestätigte aktive COVID-19: Der Baseline-Besuch muss mindestens 14 Tage nach dem Auftreten von Anzeichen/Symptomen oder einem positiven SARS-CoV-2-Test sein; symptomatische Patienten müssen sich erholt haben, definiert als Abklingen des Fiebers ohne Verwendung von Antipyretika und Verbesserung der Symptome; ○ Verdacht auf COVID-19: Personen mit Anzeichen/Symptomen, die auf Covid-19 hindeuten, bekannter Exposition oder Hochrisikoverhalten sollten sich einem molekularen Test (z. B. PCR) unterziehen, um eine SARS-CoV-2-Infektion auszuschließen, oder sie müssen nach einer möglichen Exposition 14 Tage lang asymptomatisch bleiben. 14. Der Patient darf keine medizinischen Grunderkrankungen oder -probleme haben, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: ○ Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Monate) erlittener Schlaganfall, Myokardinfarkt, Koronarstenting und aortokoronare Bypass-Operation oder andere ischämische Ereignisse, die nicht mit der GCA zusammenhängen ○ Unkontrollierter Bluthochdruck, definiert durch einen bestätigten systolischen Blutdruck > 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck > 100 mmHg ○ War ein vormaliger Empfänger einer Organtransplantation, die eine fortgesetzte Immunsuppression erfordert ○ Vorgeschichte einer gastrointestinalen Perforation (außer aufgrund einer Blinddarmentzündung oder mechanischen Verletzung), Divertikulitis oder ein signifikant erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation nach Einschätzung des Prüfarztes ○ Zustände, die die Absorption von Arzneimitteln beeinflussen könnten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Kurzdarmsyndrom ○ Vorgeschichte einer malignen Erkrankung mit Ausnahme von erfolgreich behandeltem nichtmelanozytärer Hautkrebs oder lokalisierten Vorstufen eines Gebärmutterhalskarzinoms.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Der Patient darf sich innerhalb von 60 Tagen vor der Baseline keinem größeren chirurgischen Eingriff (außer kutanen Eingriffen) unterzogen haben und darf während der Studie keinen geplanten chirurgischen Eingriff haben, der sich auf die Studienverfahren oder -bewertungen auswirken würde. 16. Der Patient darf nicht dauerhaft an einen Rollstuhl gebunden oder bettlägerig sein. 17. Der Patient darf keine klinisch bedeutsame Erkrankung oder einen anderen Grund haben, der ihn nach Ansicht des Prüfers zu einem ungeeigneten Kandidaten macht, um das Studienmedikament zu erhalten, oder der ihn durch die Teilnahme an der Studie gefährden würde. <u>Begleitmedikation:</u> 18. Der Patient wurde innerhalb von mindestens 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht mit einem beliebigen Prüfmedikament chemischer oder biologischer Natur behandelt oder ist derzeit nicht in eine andere klinische Interventionsstudie eingeschlossen. 19. Der Patient darf vom Screening bis zum Ende der Studie keine bekannten starken CYP3A-Inhibitoren oder 30 Tage vor der Verabreichung des Studienmedikaments bis zum Ende der Studie keine starken CYP3A-Induktoren einnehmen. 20. Der Patient darf innerhalb von 4 Wochen (8 Wochen für Patienten in Japan) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments keinen Lebendimpfstoff erhalten haben oder während der Studienteilnahme voraussichtlich eine Lebendimpfung benötigen, einschließlich mindestens 4 Wochen (8 Wochen für Patienten in Japan) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. 21. Der Patient darf zuvor nicht mit einem JAK-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Upadacitinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, Baricitinib und Filgotinib) behandelt worden sein. 22. Der Patient darf nicht mit einem IL-6-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Tocilizumab, Sirukumab und Sarilumab) innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn behandelt worden sein. Bei Patienten, die zuvor mit einem IL-6-Inhibitor behandelt wurden, darf während der Behandlung kein Krankheitsschub aufgetreten sein. 23. Der Patient darf kein biologisches oder nicht-biologisches DMARD innerhalb von mindestens dem Fünffachen der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels erhalten haben oder muss die unten angegebene Auswaschphase befolgen: ○ Anakinra innerhalb 1 Woche vor Baseline; ○ Methotrexat, Hydroxychloroquin, Cyclosporin, Azathioprin oder Mycophenolat innerhalb von 4 Wochen vor Baseline; ○ ≥ 8 Wochen für Leflunomid, wenn kein Eliminationsverfahren angewandt wurde, oder Einhaltung eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eliminationsverfahrens (d. h. 11 Tage mit Cholestyramin oder Aktivkohle oder gemäß der örtlichen Kennzeichnung); ○ Zelldepletierende Mittel (z. B. Anti-CD 20) oder alkylierende Mittel, einschließlich Cyclophosphamid, innerhalb von 6 Monaten vor Baseline. 24. Der Patient darf seit > 4 Jahren keine systemische (orale, intravenöse und/oder intramuskuläre) GC-Behandlung erhalten haben oder, falls ≤ 4 Jahre, nach Ansicht des Prüfarztes keine Unfähigkeit aufweisen, die GC-Behandlung durch das im Prüfplan festgelegte Ausschleichschema abzusetzen. 25. Die Patienten dürfen innerhalb von 4 Wochen vor Baseline keine orale GC für andere Erkrankungen als RZA oder intravenöse GC innerhalb von 4 Wochen vor Baseline angewendet haben. Die Patienten dürfen innerhalb eines Jahres vor der Baseline nicht > 2 Zyklen einer systemische GC-Therapie zur Behandlung anderer Erkrankungen als der RZA erhalten haben. 26. Die Patienten dürfen keine allergische Reaktion oder signifikante Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Studienmedikaments (und seiner Hilfsstoffe) und/oder anderen Produkten derselben Klasse oder gegenüber GC aufweisen. 27. Der Patient darf innerhalb von 4 Wochen vor Baseline keine oralen traditionellen chinesischen Arzneimittel erhalten haben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 100 Studienzentren in 23 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe 1:</u> • Upadacitinib 15 mg täglich (oral verabreichte Tablette) • 26-wöchiges GC-Ausschleichschema (oral verabreichte Tabletten/Kapseln) <u>Interventionsgruppe 2:</u> • Upadacitinib 7,5 mg täglich (oral verabreichte Tablette) • 26-wöchiges GC-Ausschleichschema (oral verabreichte Tabletten/Kapseln) <u>Kontrollgruppe:</u> • Upadacitinib-Placebo (oral verabreichte Tablette) • 52-wöchiges GC-Ausschleichschema (oral verabreichte Tabletten/Kapseln) Die Studienmedikation umfasste das Prüfpräparat (IP) Upadacitinib und entsprechend Upadacitinib-Placebo sowie die GC-Therapie (unverblindetes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder verblindetes Prednison/Prednisolon und entsprechend GC-Placebo) im Rahmen des im Protokoll festgelegten GC-Ausschleichschemas. Die Studienmedikation wurde ab Tag 1 (Baseline) einmal täglich oral eingenommen. Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit erfolgen, mit oder ohne Nahrung. GC-Ausschleichschema (Abbildung 4-10): Es gab zwei Phasen des GC-Ausschleichschemas: • Open-label Taper, für GC-Dosierungen von 60 mg/Tag bis 20 mg/Tag • Verblindeter Taper, für GC-Dosierungen < 20 mg/Tag Zu Studienbeginn erhielten alle Patienten GC (Prednison oder Prednisolon) in einer Dosierung von 20, 30, 40, 50 oder 60 mg QD. Die initiale Dosis lag im Ermessen des Prüfarztes und richtete sich nach der Krankheitsschwere und den Komorbiditäten. Die Dosis wurde nach einem vordefinierten Schema über 26 oder 52 Wochen ausgeschlichen. Bis zur Reduzierung der Dosis auf 20 mg/Tag sollte Prednison oder Prednisolon in unverblindeter Form verabreicht werden. Anschließend wurde verblindetes Prednison oder Prednisolon für die verbleibende verblindete Ausschleichphase verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten, mit einer anhaltenden Remission zu Woche 52 Eine anhaltende Remission ist definiert als das Erreichen beider folgender Kriterien: • Abwesenheit von RZA-Anzeichen und -Symptomen von Woche 12 bis Woche 52 • Einhaltung des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas <u>Multiplizitätskontrollierte sekundäre Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten, die eine anhaltende komplette Remission von Woche 12 bis Woche 52 erreichen. Eine anhaltende komplette Remission ist definiert als das Erreichen aller der folgenden Kriterien: ○ Abwesenheit von RZA-Anzeichen und -Symptomen von Woche 12 bis Woche 52; ○ Normalisierung der BSG (auf < 30 mm/h) (wenn die BSG ≥ 30 mm/h und die Erhöhung nicht auf RZA zurückzuführen ist, kann dieses Kriterium dennoch erfüllt werden) von Woche 12 bis Woche 52; ○ Normalisierung des hsCRP (auf < 1 mg/dl ohne Erhöhung [bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchen] auf ≥ 1 mg/dl) von Woche 12 bis Woche 52; und ○ Einhaltung des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas • Kumulative GC-Exposition bis Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum ersten Rezidiv bis Woche 52. Ein Rezidiv ist definiert als ein Ereignis, das vom Prüfarzt als Wiederauftreten von RZA-Anzeichen oder -Symptomen eingestuft wird, oder eine BSG-Messung > 30 mm/h (zurückzuführen auf RZA), UND die Notwendigkeit die GC-Dosis zu erhöhen. • Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 52 mindestens ein Rezidiv auftritt. • Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission in Woche 52. Eine komplette Remission ist definiert als das Erreichen aller der folgenden Kriterien: ○ Abwesenheit von RZA-Anzeichen und -Symptomen; ○ Normalisierung der BSG (auf < 30 mm/h) (wenn die BSG ≥ 30 mm/h und die Erhöhung nicht auf RZA zurückzuführen ist, kann dieses Kriterium dennoch erfüllt werden); ○ Normalisierung des hsCRP auf < 1 mg/dl; und ○ Einhaltung des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas • Anteil der Patienten in kompletter Remission in Woche 24. • Veränderung von Baseline im SF-36-PCS in Woche 52. • Eine Gruppe von vier Endpunkten: ○ Anzahl der Rezidive je Patient bis Woche 52. ○ Veränderung von Baseline in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in Woche 52. ○ Bewertung der Subskala der globalen Patientenzufriedenheit im TSQM in Woche 52. ○ Rate der GC-assoziierten unerwünschten Ereignisse (UE) bis Woche 52. <u>Zusätzliche Endpunkte für die Studienperiode 1:</u> • Anteil der Patienten in kompletter Remission in Woche 12 • Veränderung zu Baseline im SF-36 je Visite • Veränderung zu Baseline im FACIT-F je Visite • Bewertung der Subskala der globalen Patientenzufriedenheit im TSQM je Visite • Veränderung zu Baseline im EuroQoL Five Dimensions Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L) je Visite • Bewertung des PGIC je Visite • Veränderung zu Baseline im PGA je Visite • Anteil der Patienten mit RZA-bezogener Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen je Visite. • Anteil der Patienten in Remission je Visite bis Woche 52. Definiert als: ○ Abwesenheit von RZA-Anzeichen und -Symptomen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Einhaltung des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Jegliche UE • Jegliche UE im Zusammenhang mit Upadacitinib (oder dem entsprechenden Placebo) gemäß Prüfarzt • Jegliche UE im Zusammenhang mit Prednison/Prednisolon (oder dem entsprechenden Placebo) gemäß dem Prüfarzt • Jegliche UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • Jegliche schwerwiegende UE • Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung (Upadacitinib oder entsprechendes Placebo) führt • Jegliche UE, die zum Tod führt • Jegliche UE im Zusammenhang mit COVID-19 • Jegliche UE von besonderem Interesse (UESI) • Jegliche UE von Knochenbrüchen und Netzhautablösungen • Jegliche Todesfälle • UE nach SOC und PT
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Protokollversion 2.0 (05. September 2018)</u> • <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.2 Primärer Endpunkt:</i> Es wurde klargestellt, dass eine anhaltende Remission als Erreichen beider primärer Endpunkte definiert ist. Rationale: Überarbeitet, um Klarheit zu schaffen. • <i>Appendix D Zeitplan der Aktivitäten:</i> Der EQ-5D-5L ePRO wurde in den Wochen 8, 56, 68 und 104 hinzugefügt. Rationale: Die zusätzlichen Zeitpunkte für die Erhebung des EQ-5D-5L wurden aufgrund des Feedbacks des National Institute of Clinical Excellence (NICE) hinzugefügt. NICE hatte insbesondere vorgeschlagen, die Daten zur Lebensqualität früher als ursprünglich geplant zu erheben, und sein Interesse an einer Überprüfung der längerfristigen Daten bekundet. <u>Protokollversion 2.1 (13. Februar 2019)</u> • <i>Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass die zentralen sekundären Endpunkte multiplizitätskontrollierte werden. Rationale: Überarbeitet, um die Reihenfolge der Multiplizitätsadjustierung für sekundäre Endpunkte zu verdeutlichen und um klarzustellen, welche Endpunkte als eine Gruppe betrachtet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Protokollversion 3.0 (28. März 2019)</u> <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen des PCS zum primären multiplizitätskontrollierten sekundären Endpunkt 7. Rationale: Spezifizierung des Endpunkts als PCS-Subskala des SF-36-Fragebogens in Woche 52. <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen der „Patient Global Satisfaction Subscale“ zum zentralen multiplizitätskontrollierten sekundären Endpunkt 8. Rationale: Spezifizierung des Endpunkts als „Patient Global Satisfaction Subscale“ des TSQM in Woche 52. <i>Abschnitt 1 Synopse; Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen von „bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchen“ zu den zentralen sekundären Endpunkten rund um die hsCRP-Ergebnisse. Rationale: Zur Klarstellung, wie Erhöhungen des hsCRP bei der Definition der vollständigen Remission als auf GCA zurückzuführen angesehen werden. Ein Anstieg des hsCRP ≥ 1 mg/dl wird als fehlende Remission angesehen, wenn er bei zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten als isolierter hsCRP-Anstieg auftritt, der ohne Erhöhung der GC-Dosis (d. h. Nichteinhaltung der protokolldefinierten GC-Reduzierung) für RZA wieder auf den Normalwert zurückkehrt. Dies wird eher durch eine alternative entzündliche Ätiologie, wie z. B. eine Infektion, verursacht. <i>Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Korrektur der Zeichensetzung für den zentralen, multiplizitätskontrollierte sekundären Endpunkt 8. Rationale: Zur Klarstellung, dass alle vier Endpunkte als Teil der Endpunktgruppe gleichwertig sind. <i>Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Entfernung von „wie von RZA-bedingten Krankenhausaufenthalten bewertet“ aus den zusätzlichen Endpunktlisten für Studienperiode 1 (achter Endpunkt in der Aufzählung) und Studienperiode 2 (zwölfter Endpunkt in der Aufzählung). Rationale: Zur Klarstellung, dass sich der Endpunkt auf alle Fragen im Zusammenhang mit der Nutzung von Gesundheitsressourcen im Zusammenhang mit RZA und nicht nur auf Krankenhausaufenthalte bezieht. <i>Abschnitt 3.3 Sekundäre Endpunkte:</i> Hinzufügen eines zusätzlichen Endpunkts für Periode 1, welcher den Anteil der Patienten in Remission bei jedem Besuch bis Woche 52 umfasst. Rationale: Die Analyse des Anteils der Patienten, die sich bei jedem Besuch in Periode 1 in Remission befinden, wird klinisch wertvolle Informationen liefern. <i>Abschnitt 3.6 Endpunkte der Patientenerfahrung; Verfahrenshandbuch (Protokoll Appendix G) Abschnitt 3.8 (Fragebogen zur Patientenerfahrung); Verfahrenshandbuch (Protokoll Appendix G)</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Appendix J (Fragebogen zur Patientenerfahrung):</i> Hinzugefügt, um die Erfassung von Patientenerfahrungsdaten zu beschreiben. <i>Appendix D (Aktivitätsplan):</i> Aktualisierung, um diesen Fragebogen zur Tabelle der Studienaktivitäten hinzuzufügen. Rationale: Aufnahme und Beschreibung der Erfassung von Patientenerfahrungsdaten während der Studie in Form eines Fragebogens. <u>Protokollversion 6.0 (29. März 2022)</u> <i>Abschnitt 6.1 Beschwerden und unerwünschte Ereignisse:</i> In der Liste der UE von besonderem Interesse wurde „aktive“ vor „Tuberkulose“ und „bestätigte“ vor „gastrointestinale Perforationen“, „MACE“ und „embolische und thrombotische Ereignisse (nicht kardial, nicht zentrales Nervensystem [ZNS])“ hinzugefügt. Rationale: Um klarzustellen, dass aktive Tuberkulose (und nicht latente Tuberkulose) eine UE von besonderem Interesse ist und dass unter den als gastrointestinale Perforation, MACE oder embolische und thrombotische Ereignisse gemeldeten Ereignissen nur diejenigen als UE von besonderem Interesse gelten, die als solche bestätigt wurden, wie es seit Beginn der Studie der Fall ist. <u>Protokollversion 7.0 (31. Mai 2023)</u> <i>Abschnitt 6.1 Beschwerden und unerwünschte Ereignisse:</i> Netzhautablösung und Knochenbrüche wurden als UE hinzugefügt, die während der Studie überwacht werden. Rationale: Anpassung an Aktualisierungen der überwachten UE gemäß behördlicher Anforderung.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl von insgesamt 420 Patienten mit einem Verhältnis von 2:1:1 (Interventionsgruppe 1: Interventionsgruppe 2: Kontrollgruppe) wurde so bestimmt, dass sie mindestens 90 % Power hat, um einen Unterschied von 20 % in der Rate der anhaltenden Remission in Woche 52 zwischen der Interventionsgruppe 1 und der Kontrollgruppe zu erkennen (unter Annahme einer Ansprechrate von 40 % in der Kontrollgruppe), unter Verwendung des Fisher's Exact Test mit einem zweiseitigen Alpha von 0,05.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zusätzlich zur regelmäßigen Überprüfung der Sicherheitsdaten hat ein unabhängiges DMC eine Futility-Analyse durchgeführt, um eine mangelnde Wirksamkeit zu prüfen, sobald die ersten 140 eingeschlossenen Patienten 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben (etwa 70 Patienten in Interventionsgruppe 1, 35 Patienten in Interventionsgruppe 2 und 35 in der Kontrollgruppe).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden am Tag 1 (Baseline-Visite) über das IRT-System in die Studie aufgenommen. Das IRT vergab eine Randomisierungsnummer, die die Zuweisung des Patienten zu seiner Behandlungsgruppe gemäß dem Randomisierungsplan verschlüsselte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in Periode 1 in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1:1 (Interventionsgruppe 1: Interventionsgruppe 2: Kontrollgruppe). Die Randomisierung aller Patienten, mit Ausnahme derjenigen in Japan, wurde stratifiziert nach • GC-Grunddosis (Prednison oder Prednisolon > 30 mg, Prednison oder Prednisolon ≤ 30 mg) • Vorherigen Verwendung eines IL-6-Inhibitors (ja, nein) • Krankheitsstatus (neu aufgetreten, rezidivierend) In Japan wurde versucht, mindestens 8 Patienten in die Studie aufzunehmen. Für die Randomisierung wurde keine Stratifizierung vorgenommen, jedoch wurden für alle japanischen Patienten Daten zu allen drei Stratifizierungsfaktoren erhoben. In Periode 2 wurden die Patienten in den Interventionsgruppen 1 und 2, die zu Woche 52 eine anhaltende Remission für 24 konsekutive Wochen vor Woche 52 erreicht hatten im Verhältnis 2:1 neu auf Upadacitinib 15 mg/7,5 mg täglich und Placebo randomisiert. Patienten, die zu Woche 52 in Remission waren, ohne dass diese mindestens 24 konsekutive Wochen angehalten hatte, wurden ihrer ursprünglichen Randomisierung entsprechend weiterbehandelt. Die Patienten im Placebo-Arm wurden nicht neu randomisiert, sondern erhielten in der Extensionsphase der Studie weiterhin Placebo.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden am Tag 1 (Baseline-Visite) über das IRT-System in die Studie aufgenommen. Das IRT vergab eine Randomisierungsnummer, die die Zuweisung des Patienten zu seiner Behandlungsgruppe gemäß dem Randomisierungsplan verschlüsselte. Allen Patienten wurde vom IRT beim Screening eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen. Die eingeschlossenen Patienten behielten ihre Screening-Nummer als Patientenummer während der gesamten Studie. Alle Screening-Aktivitäten mussten vor der Studienaufnahme abgeschlossen und überprüft sein.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden am Tag 1 (Baseline-Visite) über das IRT-System in die Studie aufgenommen. Das IRT vergab eine Randomisierungsnummer, die die Zuweisung des Patienten zu seiner Behandlungsgruppe gemäß dem Randomisierungsplan verschlüsselte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle AbbVie-Mitarbeiter mit direkter Aufsicht über die Durchführung und Verwaltung der Studie (mit Ausnahme des AbbVie Drug Supply Management Teams) blieben gegenüber der Behandlung der einzelnen Patienten verblindet, bis der letzte Patient die Woche 52 abgeschlossen hatte. Nachdem der letzte Prüfungsteilnehmer die Woche 52 abgeschlossen hat, hob der Sponsor die Verblindung in Bezug auf die Zuweisung der Studienmedikamente für Studienperiode 1 und Studienperiode 2 auf. Der Prüfer, das Personal des Prüfzentrums und die Patienten bleiben während der gesamten Studie hinsichtlich der Behandlung der einzelnen Patienten verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Upadacitinib-Tabletten und die entsprechenden Placebo-Tabletten sowie die GC-Kapseln und die entsprechenden Placebo-Kapseln, die für die Studie bereitgestellt wurden, waren äußerlich identisch. Die Studienmedikation wurde als Kit verpackt und geliefert, wobei jedes Kit eine eindeutige Kit-Nummer erhielt. Die Kit-Nummer wurde einem Patienten über das IRT zugewiesen und kodierte das entsprechende Studienmedikament, das beim entsprechenden Studienbesuch des Patienten abgegeben wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen (für die Studienperiode 1 relevante):</u> • <i>Full Analysis Set</i> in Studienperiode 1 (FAS1) Enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studienperiode 1 erhalten haben. • <i>Per-Protocol Analysis Set</i> Untergruppe der FAS1-Patienten, bei denen während der Studie keine schwerwiegenden Protokollverletzungen auftraten, die sich voraussichtlich auf den primären Endpunkt auswirken. Die endgültigen Kriterien und der Ausschluss von Patienten für das Per-Protocol Analysis Set wurden vor der Datenbanksperrung für die Primäranalyse festgelegt. Das Per-Protocol Analysis Set wurde für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts als ergänzende Analyse verwendet. • <i>Safety Analysis Set</i> in Studienperiode 1 (SS1) Enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studienperiode 1 erhalten haben. <u>Generelle Aspekte der Wirksamkeitsanalysen:</u> • Die primäre Wirksamkeitsanalyse für primäre und multiplizitätskontrollierten sekundäre Endpunkte wurde für Studienperiode 1 an FAS1 und SS1 (für den Endpunkt der Rate der GC-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bezogenen UE) durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalyse für zusätzliche Endpunkte in Studienperiode 1 wurde an FAS1 durchgeführt. - Für die Sicherheitsanalyse-Sets wurden die Patienten einer Behandlungsgruppe auf der Grundlage der tatsächlich erhaltenen Behandlung zugewiesen, unabhängig von der randomisierten Behandlung. - Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten Studienperiode 1 abgeschlossen haben und die Datenbank gesperrt wurde. Dies ist die abschließende Analyse für alle primären und multiplizitätskontrollierten sekundären Endpunkte sowie für alle zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte in Studienperiode 1. - Die primären und multiplizitätskontrollierten sekundären Endpunkte wurden mit grafischer Adjustierung der Multiplizität getestet, um eine starke Kontrolle der Family-wise Type I Error Rate bei zweiseitigem $\alpha = 0,05$ zu gewährleisten. - Bei Analysen mit Stratifizierungsfaktoren, wurde jeder Patient, der innerhalb eines falschen Stratum randomisiert wurde, entsprechend des tatsächlichen Stratum analysiert, sofern nicht anders angegeben. Der Stratifizierungsfaktor der vorherigen Verwendung eines IL-6-Inhibitors (ja, nein) wurde aufgrund der geringen Anzahl (17 [ca. 4,0 %] von insgesamt 428) der eingeschlossenen vorherigen IL-6-Inhibitor-Anwender aus den Modellen für alle Analysen entfernt. <u>Umgang mit fehlenden Daten:</u> <i>Non-Responder Imputation incorporating multiple imputation (NRI-MI)</i> NRI-MI war der primäre Ansatz zur Behandlung fehlender Daten für binäre primäre und sekundäre Endpunkte (Ausnahme: Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein Rezidiv auftrat). Die NRI-MI kategorisierte jeden Patienten, der keine Bewertung während eines präspezifizierten Visitezeitraums erhält, als Non-Responder für die Visite. Davon ausgenommen waren Bewertungen für die Missing-at-Random angenommen werden konnte, welche mittels MI ersetzt wurden. <i>As Observed (AO)</i> Die AO-Analyse imputiert keine Werte für fehlende Bewertungen, sodass ein Patient, der bei einer geplanten Visite keine Bewertung hat, von der AO-Analyse für diese Visite ausgeschlossen wurde. Die AO-Analyse war der primäre Ansatz zur Analyse von Endpunkten für Rezidive, der kumulativen GC-Exposition und der Rate der GC-bedingten unerwünschten Ereignisse. <i>Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM)</i> MMRM war der primäre Ansatz für die Analyse kontinuierlicher Variablen mit mehr als einer Bewertung nach Baseline (Ausnahme: Endpunkt der kumulativen GC-Exposition). Die MMRM-Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde unter Verwendung eines gemischten Modells durchgeführt, das alle bei den Visiten beobachteten Messungen einschließt. <u>Primärer Endpunkt</u> • Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutrifft, wurden als nicht therapietreu im Sinne des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas betrachtet: ○ Vom Prüfarzt initiierte Escape-Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt in Studienperiode 1 ○ Erhalt von mehr als 100 mg zusätzlichen systemischen GC (Prednison-Äquivalentdosis) für die Indikation RZA während Studienperiode 1, ohne dass dies als Escape-Therapie identifiziert wurde. Zusätzliche systemische GC sind definiert als alle systemischen GC, die als Begleitmedikation verabreicht wurden, außer IRT-abgegebene GC zum Tapering. • Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied zwischen 15 mg QD Upadacitinib oder 7,5 mg QD Upadacitinib in Kombination mit einem 26 Wochen GC-Ausschleichschema und Placebo in Kombination mit einem 52 Wochen GC-Ausschleichschema in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine anhaltende Remission erreicht haben. • Analysepopulation: FAS1 • Vergleich zwischen jeder Upadacitinib-Gruppe und der Placebogruppe mittels des CMH-Tests für die gemeinsame Risikodifferenz, die durch einen gewichteten Durchschnitt der Risikodifferenz über die Strata unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Gewichte geschätzt wird. Die Strata enthalten Stratifizierungsfaktoren (Baseline-GC-Dosis und Baseline-Krankheitsstatus). • NRI-MI war der primäre Ansatz bei der Handhabung fehlender Werte. • Angabe von Punktschätzung, p-Wert und 95 %-KI für den Unterschied in den Anteilen zwischen jeder Upadacitinib-Gruppe und der Placebogruppe. <u>Multiplizitätskontrollierte sekundäre Endpunkte</u> • Für Endpunkte im Zusammenhang mit der Remission (Ausnahme: Vollständige Remission in Woche 24) gilt: Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutrifft, wurden als nicht therapietreu im Sinne des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas betrachtet: ○ Vom Prüfarzt initiierte Escape-Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt in Studienperiode 1 ○ Erhalt von mehr als 100 mg zusätzlichen systemischen GC (Prednison-Äquivalentdosis) für die Indikation RZA während Studienperiode 1, ohne dass dies als Escape-Therapie identifiziert wurde. Zusätzliche systemische GC sind definiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		als alle systemischen GC, die als Begleitmedikation verabreicht wurden, außer IRT-abgegebene GC zum Tapering. - Für den Endpunkt der vollständigen Remission in Woche 24 gilt: Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutrifft, wurden als nicht therapietreu im Sinne des im Protokoll definierten GC-Ausschleichschemas betrachtet: - Vom Prüfarzt initiierte Escape-Therapie bis Woche 24 - Erhalt von mehr als 100 mg zusätzlichen systemischen GC (Prednison-Äquivalentdosis) für die Indikation RZA bis Woche 24. - Ein Rezidiv wurden nur in Betracht gezogen, wenn eine [vorausgehende] Untersuchung alle drei folgenden Kriterien erfüllte: - Kein Wiederauftreten von RZA-Symptomen und Anzeichen - Normalisierung der BSG - Keine Erhöhung der GC-Dosis - Für die Rezidiv-Endpunkte wurde eine Erhöhung der GC-Dosis definiert als: - Vom Prüfarzt initiierte Escape-Therapie - Erhalt zusätzlicher GCA-bezogener systemischer GC-Dosis(en) - Für den Endpunkt der Anzahl der Rezidive je Patient bis Woche 52 wurden alle bis Woche 52 aufgetretenen Rezidive gezählt. - Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied zwischen 15 mg QD Upadacitinib oder 7,5 mg QD Upadacitinib in Kombination mit einem 26 Wochen GC-Ausschleichschema und Placebo in Kombination mit einem 52 Wochen GC-Ausschleichschema in Bezug auf jeden multiplizitätskontrollierten sekundären Endpunkt. - Für binäre Endpunkte: statistische Analyse analog zum primären Endpunkt (CMH-Test, NRI-MI sowie Angabe von Punktschätzung, p-Wert und 95 %-KI) - Ausnahme: Für den Endpunkt „Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 52 mindestens ein Rezidiv auftrat“, wurde die Punktschätzung der Rezidivrate in Woche 52 aus der Kaplan-Meier-Schätzung für jedes Stratum verwendet, um die stratifizierte Krankheitsschubrate abzuleiten. Es wurden Punktschätzung, p-Wert und 95 %-KI für das Odds Ratio zwischen jeder Upadacitinib-Gruppe und Placebo angegeben. - Für kontinuierliche Endpunkte (Ausnahme: kumulative GC-Exposition): Verwendung des MMRM-Modells. Die Mittelwerte der Baseline und der Visiten wurden dargestellt. Angabe von Punktschätzung, Standardfehler (SE) und 95 %-KI der LS-Mean-Change gegenüber der Baseline innerhalb der Behandlungsgruppen zusammen mit dem p-Wert zwischen jeder Upadacitinib-Behandlungsgruppe und dem Placebo.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Für die kumulative GC-Exposition (nicht normal verteilt), wurde der nach Stratifizierungsfaktoren stratifizierte Van-Elteren-Test verwendet. Angabe des Medians der kumulativen GC-Gesamtbelastung über die 52 Wochen für jede Behandlungsgruppe, des p-Werts und des entsprechenden 95 %-KI (basierend auf der Ordnungsstatistik) für den Median. • Für den Time-to-Event-Endpunkt (Zeit bis zum ersten Rezidiv): Mediane Time-to-Event-Zeit für jede Behandlungsgruppe. Die Behandlungsvergleiche wurden unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Die mediane Zeit für jede Behandlungsgruppe wurde auf der Grundlage der Kaplan-Meier-Schätzung angegeben. Patienten, die während der Behandlung nie die drei vor einem Rezidiv erforderlichen Kriterien erreichten, wurden zu Baseline zensiert. Patienten, die die drei Kriterien erreichten, aber nie ein Rezidiv erlebten, wurden bei der letzten Bewertung zensiert. Es wurden auch Analysen unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten durchgeführt. Entsprechende p-Werte, Hazard Ratios und 95 %-KI wurden angegeben. • Für Zählendpunkte (Anzahl der Rezidive je Patient und GC-bedingte UE): Poisson-Regressionsmodell mit Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten, angepasst an die Dauer der Studienteilnahme (oder die Dauer der Exposition gegenüber der Studienmedikation bei GC-bedingten UE). Im Poisson-Regressionsmodell wurden Log-Transformation und robuster Standardfehler verwendet. • Für alle sekundären binären Endpunkte (Ausnahme: Anhaltende vollständige Remission und Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein Rezidiv auftrat): Zusammenfassende Statistiken für jede Behandlungsgruppe unter Verwendung von AO-Daten. • Für alle sekundären kontinuierlichen Endpunkte (Ausnahme: Kumulative GC-Exposition): Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) -Modell auf der Grundlage von AO-Daten, mit den kategorialen festen Effekte der Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (GC-Dosis zu Studienbeginn und dem Krankheitsstatus zu Studienbeginn) und den kontinuierlichen festen Kovariaten der Baseline-Messung (sofern zutreffend) im Modell. <u>Zusätzliche Endpunkte</u> • Analysepopulation: FAS1 • Für jeden Endpunkt wurden, soweit anwendbar, ähnliche Analysemethoden und Ansätze zur Behandlung von ICE wie für die primäre und sekundäre Endpunkte verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Ergänzende Analysen:</u> - Für den primären Endpunkt wurde die gleiche primäre Wirksamkeitsanalyse am Per-Protocol Analysis Set durchgeführt. - Für multiplizitätskontrollierte sekundäre kontinuierliche Endpunkte (Ausnahme: Kumulative GC-Exposition) wurde zur Bewertung von Abweichungen von der Missing-at-random (MAR)- auch eine Tipping-Point-Analyse als zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt. - Tipping-Point-Analysen für die kumulative GC-Exposition und den Anteil der Patienten mit mindestens einem Krankheitsschub wurden durchgeführt, um mit fehlende Daten nach vorzeitigem Studienabbruch umzugehen, um die Robustheit der Hauptanalysen zu bewerten. <u>Subgruppenanalysen des primären Endpunkts:</u> - Geschlecht (männlich, weiblich) - Altersgruppe 1 (< 65, ≥ 65 Jahre) - Altersgruppe 2 (< 65, ≥ 65 Jahre und < 75, ≥ 75 Jahre) - Abstammung (weiß, nicht weiß) - Baseline-BMI (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²) - Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Ozeanien) - Nikotinkonsument (aktuell, früher, nie) - Vorheriger Gebrauch eines IL-6-Inhibitors (ja, nein) - RZA-Neuerkrankung (ja, nein) - Baseline-GC-Dosis (> 30 mg, ≤ 30 mg) - Ischämie-bedingter Visusverlust innerhalb von 8 Wochen vor Baseline (ja, nein) - Vorgeschichte eindeutiger PMR-Symptome ohne kraniale Symptome einer RZA (ja, nein) Für alle Subgruppen, bei denen in einem Stratum in irgendeiner Behandlungsgruppe null Patienten waren, wurde das CMH-Modell nicht für die Stratifizierungsfaktoren angepasst.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	a) Randomisiert: 429 b) Randomisiert und behandelt: 428 - Interventionsgruppe 1: 209 - Interventionsgruppe 2: 107

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	- Kontrollgruppe: 112 c) Für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 428 - Interventionsgruppe 1: 209 - Interventionsgruppe 2: 107 - Kontrollgruppe: 112 Interventionsgruppe 1: Upadacitinib 15 mg QD + 26 Wochen GC-Ausschleischschema Interventionsgruppe 2: Upadacitinib 7,5 mg QD + 26 Wochen GC-Ausschleischschema Kontrollgruppe: Placebo + 52 Wochen GC-Ausschleischschema
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienperiode 1 (Erste Visite des ersten Patienten): 06. Februar 2019 Ende der Studienperiode 1 (Letzte Visite des letzten Patienten [Woche 52]): 06. Februar 2024 (entspricht dem <i>Data Cutoff</i>)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studienperiode 1 der Studie endete wie geplant, die Studienperiode 2 läuft derzeit noch. In diesem Dossier wird nur die Studienperiode 1 betrachtet.

a: nach CONSORT 2010.

ACR: American College of Rheumatology; ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of variance (Varianzanalyse); AO: As observed; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CD: Crohn's disease (Morbus Crohn); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; COVID: Coronavirus disease; CPK: Kreatinphosphokinase; CRP: C-reaktives Protein (C-reactive proteins); CT: Computertomographie; CXR: Röntgenthoraxaufnahme; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying antirheumatic drug); DMC: Data Monitoring Committee; DNA: Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQoL Five Dimensions Five Levels Questionnaire; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FAS: Full Analysis Set; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GC: Glukokortikoide; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IEC: Unabhängige Ethikkommission (independent ethics committee); IL: Interleukin; IP: Prüfpräparat (investigational product); IRB: Institutioneller Prüfungsausschuss (institutional review board); IRT: Interactive response technology; JAK: Januskinase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MACE: Major adverse cardiovascular event; MAR: Missing-at-random; MI: Multiple

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Imputation; MRT: Magnetresonanztomografie; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NRI: Non-Responder Imputation; PCR: Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction); PCS: Physical Health Component Summary Score; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; PMR: Polymyalgia rheumatica; QD: Einmal täglich; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); RZA: Riesenzellarteriitis; SARS: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom; SE: Standard error (Standardfehler); SF-36: Short Form-36; TA-MD: Therapeutic Area Medical Director; TB: Tuberkulose; TNF: Tumornekrosefaktor; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UESI: UE von speziellem Interesse; ULN: Upper limit of normal (obere Normalgrenze); WBC: Weiße Blutkörperchen (white blood cell); ZNS: Zentralnervensystem		

Blinded 52-Wk Costicosteroid* Taper (Dose in mg)						Blinded 26-Wk Corticosteroid* Taper (Dose in mg)					
Baseline	20	30	40	50	60	Baseline	20	30	40	50	60
Wk 1	17	25	35	40	50	Wk 1	15	25	35	40	50
Wk 2	17	20	30	35	40	Wk 2	12	20	30	35	40
Wk 3	15	17	25	30	35	Wk 3	12	15	25	30	35
Wk 4	15	17	20	25	30	Wk 4	10	12	20	25	30
Wk 5	12	15	17	20	25	Wk 5	9	12	15	20	25
Wk 6	10	15	17	17	20	Wk 6	8	10	12	15	20
Wk 7	10	12	15	17	17	Wk 7	7	9	12	12	15
Wk 8	10	10	15	15	17	Wk 8	6	8	10	12	12
Wk 9	10	10	12	15	15	Wk 9	6	7	9	10	12
Wk 10	9	10	10	12	15	Wk 10	5	6	8	9	10
Wk 11	9	10	10	10	12	Wk 11	5	6	7	8	9
Wk 12	9	9	10	10	10	Wk 12	4	5	6	7	8
Wk 13	9	9	10	10	10	Wk 13	4	5	6	6	7
Wk 14	8	9	9	10	10	Wk 14	3	4	5	6	6
Wk 15	8	9	9	9	10	Wk 15	3	4	5	5	6
Wk 16	8	8	9	9	9	Wk 16	2	3	4	5	5
Wk 17	8	8	9	9	9	Wk 17	2	3	4	4	5
Wk 18	7	8	8	9	9	Wk 18	1	2	3	4	4
Wk 19	7	8	8	8	9	Wk 19	1	2	3	3	4
Wk 20	7	7	8	8	8	Wk 20	0	1	2	3	3
Wk 21	7	7	8	8	8	Wk 21	0	1	2	2	3
Wk 22	6	7	7	8	8	Wk 22	0	0	1	2	2
Wk 23	6	7	7	7	8	Wk 23	0	0	1	1	2
Wk 24	6	6	7	7	7	Wk 24	0	0	0	1	1
Wk 25	6	6	7	7	7	Wk 25	0	0	0	0	1
Wk 26	5	6	6	7	7	Wk 26	0	0	0	0	0
Wk 27	5	6	6	6	7	Wk 27	0	0	0	0	0
Wk 28	5	5	6	6	6	Wk 28	0	0	0	0	0
Wk 29	5	5	6	6	6	Wk 29	0	0	0	0	0
Wk 30	4	5	5	6	6	Wk 30	0	0	0	0	0
Wk 31	4	5	5	5	6	Wk 31	0	0	0	0	0
Wk 32	4	4	5	5	5	Wk 32	0	0	0	0	0
Wk 33	4	4	5	5	5	Wk 33	0	0	0	0	0
Wk 34	3	4	4	5	5	Wk 34	0	0	0	0	0
Wk 35	3	4	4	4	5	Wk 35	0	0	0	0	0
Wk 36	3	3	4	4	4	Wk 36	0	0	0	0	0
Wk 37	3	3	4	4	4	Wk 37	0	0	0	0	0
Wk 38	2	3	3	4	4	Wk 38	0	0	0	0	0
Wk 39	2	3	3	3	4	Wk 39	0	0	0	0	0
Wk 40	2	2	3	3	3	Wk 40	0	0	0	0	0
Wk 41	2	2	3	3	3	Wk 41	0	0	0	0	0
Wk 42	1	2	2	3	3	Wk 42	0	0	0	0	0
Wk 43	1	2	2	2	3	Wk 43	0	0	0	0	0
Wk 44	1	1	2	2	2	Wk 44	0	0	0	0	0
Wk 45	1	1	2	2	2	Wk 45	0	0	0	0	0
Wk 46	0	1	1	2	2	Wk 46	0	0	0	0	0
Wk 47	0	1	1	1	2	Wk 47	0	0	0	0	0
Wk 48	0	0	1	1	1	Wk 48	0	0	0	0	0
Wk 49	0	0	1	1	1	Wk 49	0	0	0	0	0
Wk 50	0	0	0	1	1	Wk 50	0	0	0	0	0
Wk 51	0	0	0	0	1	Wk 51	0	0	0	0	0
Wk 52	0	0	0	0	0	Wk 52	0	0	0	0	0
Open-label taper until 20 mg											
*Prednisone or Prednisolone											

Abbildung 4-10: GC-Tapering-Regime für die GC in der Studie SELECT-GCA

Das 52-Wochen-Schema wurde im Studienarm Placebo + GC angewandt, das 26-Wochen-Schema galt für den Studienarm Upadacitinib + GC.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

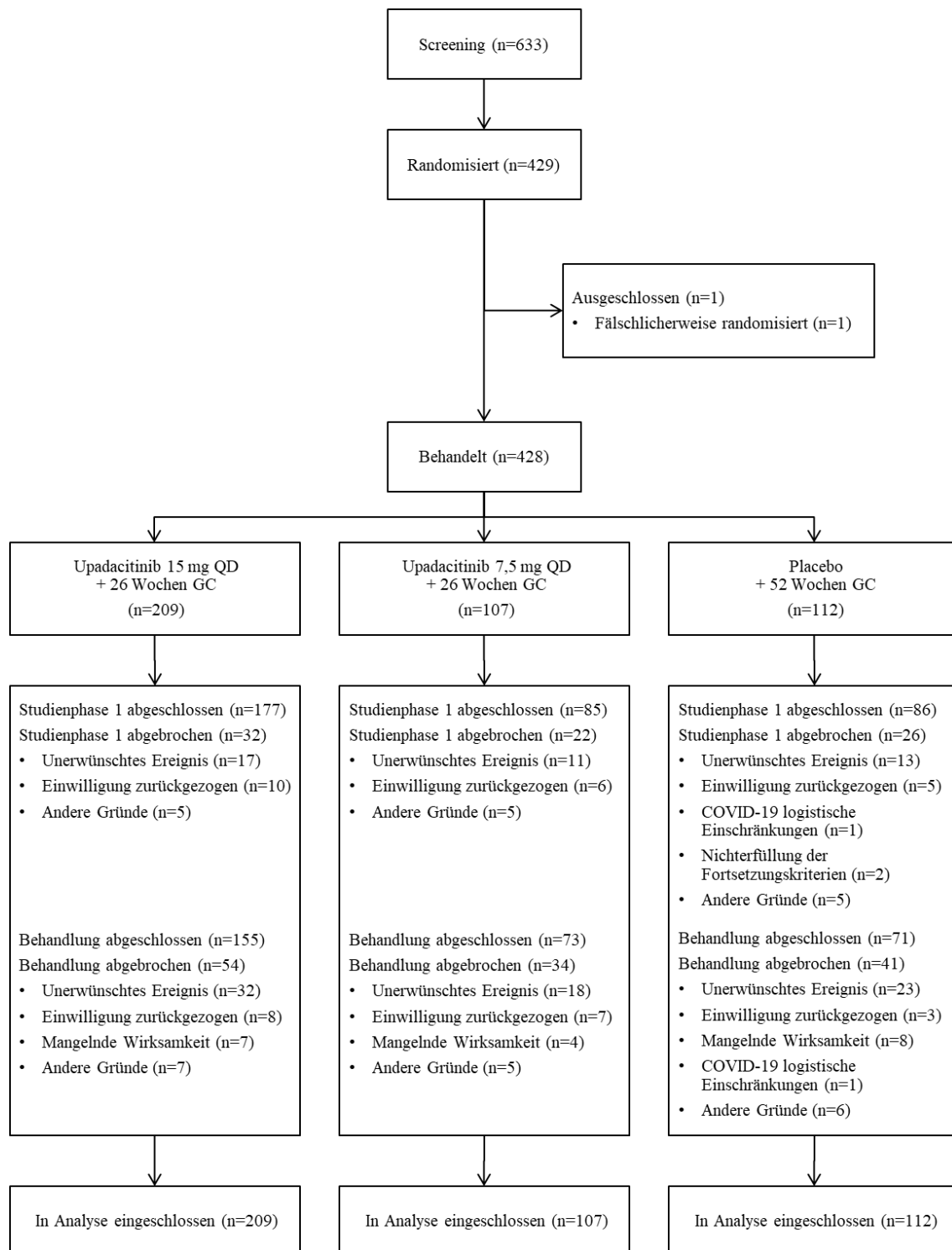


Abbildung 4-11: Flussdiagramm für die Studie SELECT-GCA (M16-852)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECGT-GCA (M16-852)

Studie: SELECT-GCA (M16-852)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA	Clinical study report

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 2:1:1.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte durch ein interaktives Response-Technologie-System (interactive response technology, IRT) und gewährleistete so die Verdeckung der Gruppenzuteilung.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren während der gesamten Periode 1 (bis einschließlich Woche 52) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfer sowie das Personal der Prüfbereiche waren während der gesamten Periode 1 (bis einschließlich Woche 52) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkte werden weitgehend gemäß den Definitionen im Studienprotokoll / statistischen Analyseplan (SAP) berichtet. Abweichungen von der präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie SELECT-GCA wird auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Remission, Anhaltende Remission, Komplette Remission, Anhaltende komplette Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Der moderate Anteil fehlender Werte wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation adressiert. Da die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, wird von keiner maßgeblichen Verzerrung durch die Ersetzung fehlender Werte ausgegangen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Rezidive**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Steroidreduktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EuroQoL-5 dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Der moderate Anteil fehlender Werte wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation adressiert. Da die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, wird von keiner maßgeblichen Verzerrung durch die Ersetzung fehlender Werte ausgegangen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FACIT-F**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Der moderate Anteil fehlender Werte wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation adressiert. Da die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, wird von keiner maßgeblichen Verzerrung durch die Ersetzung fehlender Werte ausgegangen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Assessment (PGA)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Der moderate Anteil fehlender Werte wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation adressiert. Da die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, wird von keiner maßgeblichen Verzerrung durch die Ersetzung fehlender Werte ausgegangen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Der moderate Anteil fehlender Werte wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation adressiert. Da die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, wird von keiner maßgeblichen Verzerrung durch die Ersetzung fehlender Werte ausgegangen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Short Form-36 (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Der moderate Anteil fehlender Werte wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation adressiert. Da die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, wird von keiner maßgeblichen Verzerrung durch die Ersetzung fehlender Werte ausgegangen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Zudem bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Ergebnis verzerren können. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („Full Analysis Set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
