

Upadacitinib (Riesenzellarteriitis)

Addendum zum Projekt A25-66
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-125

Version: 1.0

Stand: 10.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2108

DOI: 10.60584/A25-125

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Upadacitinib (Riesenzellarteriitis) – Addendum zum Projekt A25-66

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.09.2025

Interne Projektnummer

A25-125

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-125>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Riesenzellarteriitis); Addendum zum Projekt A25-66 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-125>.

Schlagwörter

Upadacitinib, Temporalarteriitis, Nutzenbewertung, NCT03725202

Keywords

Upadacitinib, Giant Cell Arteritis, Benefit Assessment, NCT03725202

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Moritz Felsch
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt Remission	2
2.1.1 Hintergrund und vorgelegte Operationalisierungen.....	2
2.1.2 Nachgelieferte Auswertungsarten und Verzerrungspotenzial.....	5
2.1.3 Ergebnisse.....	7
2.1.4 Subgruppen	8
2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten.....	8
2.2.1 Hintergrund und vorgelegte Operationalisierungen.....	8
2.2.2 Endpunkt Schmerz (PGIC).....	9
2.2.3 Nachgelieferte Auswertungsarten und Verzerrungspotenzial.....	10
2.2.4 Ergebnisse.....	11
2.2.5 Subgruppen	14
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	15
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	19
2.4 Zusammenfassung.....	20
3 Literatur	21
Anhang A Ergebnisse zur kompletten Remission	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Operationalisierungen des Endpunkts Remission und der darin berücksichtigten Komponenten.....	3
Tabelle 2: Vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Auswertungs- und Ersetzungsstrategien zur anhaltenden Remission mit GC $\leq$ 5mg/Tag (Woche 36 bis 52)	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	7
Tabelle 4: Vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Auswertungs- und Ersetzungsstrategien zu patientenberichteten Endpunkten.....	10
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	12
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC	17
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu GC	19
Tabelle 8: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
MCS	Mental Component Summary
MI	multiple Imputation
NRI-MI	Non-Responder-Imputation / multiple Imputation
PCS	Physical Component Summary
PGIC	Patient Global Impression of Change
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RZA	Riesenzellerarteriitis
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	36 Item Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.09.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-66 (Upadacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme und im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Auswertungen zu der Studie SELECT-GCA zu Fragestellung 1 (Erwachsene, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt) vor [2,3], die über die Angaben im Dossier [4] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung folgender Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- alle nachgereichten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten
- die verschiedenen Auswertungen und Operationalisierungen zu dem Endpunkt Remission. Die Operationalisierungen, die als Teilkomponente Entzündungsparameter umfassen, sollen dabei auch berücksichtigt bzw. ausgewertet werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung A25-66 [1] von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA), für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt (Fragestellung 1 der Nutzenbewertung) wurde eine Teilpopulation der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) SELECT-GCA [5-8] herangezogen. Die Teilpopulation bildet ausschließlich Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA ab. Eine ausführliche Beschreibung der Studie SELECT-GCA sowie der herangezogenen Teilpopulation findet sich in der Dossierbewertung A25-66 [1].

Für den Endpunkt Remission und zu den patientenberichteten Endpunkten lagen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor [1,4]. Nachfolgend werden die durch den pU nachgereichten Daten zum Endpunkt Remission und zu den patientenberichteten Endpunkten aus der Studie SELECT-GCA unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet.

2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zum Endpunkt Remission

2.1.1 Hintergrund und vorgelegte Operationalisierungen

Wie in der Nutzenbewertung A25-66 [1] beschrieben, lag in der Studie SELECT-GCA keine geeignete Operationalisierung zur Erfassung des Endpunkts Remission vor. Alle vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Remission konnten daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Nutzenbewertung wurde ausgeführt, dass eine geeignete Operationalisierung zur Remission im vorliegenden Anwendungsgebiet die Symptomatik erfassen und auch einen Steroidschwellenwert bzw. Steroidfreiheit berücksichtigen sollte, um die Reduktion des GC-Bedarfs zu adressieren. Dabei sollte die Höhe des gewählten Steroidschwellenwertes begründet werden und der Schwellenwert, basierend auf dem vorgegebenen Dosisreduktionsschema, ab dem gewählten Zeitpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten unterschritten werden können. Steroidreduktionen (unter einen relevanten Schwellenwert) sollten dabei möglichst für einen relevanten Zeitraum und nicht lediglich zu einem einzelnen Zeitpunkt unterschritten werden.

Der pU legt im Rahmen der Stellungnahmen 4 weitere Operationalisierungen zur Remission vor (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Operationalisierungen des Endpunkts Remission und der darin berücksichtigten Komponenten

	Steroidfreie Remission	Steroidfreie komplette Remission	Anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag	Anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag
Auswertungszeitpunkt	zu Woche 52	zu Woche 52	von Woche 36 bis Woche 52	von Woche 36 bis Woche 52
Symptomatik	Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA			
Einhaltung des GC-Ausschleichschemas	kein Kriterium			
GC-Dosis	0 mg/Tag	0 mg/Tag	≤ 5mg/Tag	≤ 5mg/Tag
Laborparameter	–	Normalisierung der ESR (< 30 mm/h) ^a , Normalisierung des CRP (< 1 mg/dl)	-	Normalisierung der ESR (< 30 mm/h) ^a , Normalisierung des CRP (< 1 mg/dl) und keine Erhöhung auf ≥ 1 mg/dl an 2 aufeinanderfolgenden Visiten
a. Das Kriterium kann auch erfüllt sein, wenn für Werte ≥ 30 mm/h nicht die RZA ursächlich ist. CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; GC: Glukokortikoide; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RZA: Riesenzellarteriitis				

Mit den 2 vorgelegten Operationalisierungen zur steroidfreien Remission der Studie SELECT-GCA wird die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA bei gleichzeitiger Steroidfreiheit zu Woche 52 erhoben, also zu einem Zeitpunkt, jeweils ohne (steroidfreie Remission) und mit Berücksichtigung der Laborparameter Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP) (steroidfreie komplette Remission).

Mit den weiteren vorgelegten Operationalisierungen zur anhaltenden Remission mit Glukokortikoiden (GC) ≤ 5mg/Tag wird die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA bei gleichzeitiger GC-Dosis ≤ 5mg/Tag von Woche 36 bis Woche 52, also in einem 16-wöchigen Zeitraum, jeweils ohne (anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag) und mit Berücksichtigung der Laborparameter ESR und CRP (anhaltende komplette Remission mit GC ≤ 5mg/Tag) erfasst.

Die Operationalisierungen zum Endpunkt Remission, welche die Normalisierung der ESR bzw. des CRP umfassen, sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Eine Erhöhung der genannten Laborparameter geht nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einher. Ebenso ist, wie bereits in der Dossierbewertung A25-66 beschrieben, ein symptomatisches RZA-Rezidiv nicht zwangsläufig mit einer CRP- oder ESR-Erhöhung assoziiert [9,10]. Zudem können Akut-Phase-Proteine wie CRP unabhängig von der klinischen Verbesserung reagieren, wenn Antikörper gegen

Interleukin(IL)-6-Rezeptoren, Janus-assoziierte-Kinase(JAK)-Inhibitoren oder Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren eingesetzt werden [11-14]. Wird die Normalisierung des CRP-Wertes in die Endpunktdefinition der Remission eingeschlossen, kann aufgrund einer möglichen, durch Upadacitinib bedingten Reduktion des CRP-Wertes eine Remission im Interventionsarm potenziell leichter erreicht werden als im Vergleichsarm. In einem systematischen Review zu klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis wurde gezeigt, dass bei Vergleich von IL-6-Rezeptor-Antagonisten und in geringerem Ausmaß auch JAK-Inhibitoren mit Therapien mit anderen Wirkmechanismen, Endpunkte, die zusätzlich zur Erfassung der klinischen Krankheitsaktivität die Laborwerte CRP oder ESR beinhalten, mit systematischen Überschätzungen der Effektgrößen zum Vorteil der IL-6-Rezeptor-Antagonisten bzw. JAK-Inhibitoren verbunden sind [15]. Auch die in der Studie SELECT-GCA vorliegenden wesentlich stärkeren Effekte bei Betrachtung der Remission mit Berücksichtigung des CRP und ESR im Vergleich zu keiner Berücksichtigung (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 3) deuten auf die beschriebene Überschätzung der Effektgrößen durch den Einfluss von JAK-Inhibitoren auf die Laborwerte CRP und ESR hin. Die Ausführungen in der Stellungnahme des pU [2] sowie der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) [16] sowie die Äußerungen in der mündlichen Anhörung [17] können den potenziellen Einfluss von Upadacitinib auf die CRP-Werte unabhängig von der Krankheitsaktivität nicht entkräften. Im Rahmen der Stellungnahme zitiert die DGRh eine Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die den JAK-Inhibitor Upadacitinib erhalten. Die Daten zeigen sehr ähnliche Remissionsanteile unter Upadacitinib bei Betrachtung des Clinical Disease Activity Index (CDAI), der das CRP nicht einbezieht, im Vergleich zum Simplified Disease Activity Index (SDAI), der das CRP berücksichtigt [18]. Dies stützt die potenziell direkte Wirkung von Upadacitinib auf Entzündungsparameter. Es fehlt jedoch eine externe Kontrolle, die potenzielle Unterschiede im Vergleich zu Therapien ohne direkte Wirkungen auf Entzündungsparameter wie in Janke 2022 [15] aufzeigen könnte. Es wird somit weiterhin davon ausgegangen, dass die Einbeziehung der Laborparameter in die Remissionsdefinition potenziell zu einem unfairen Vergleich zum Vorteil des Interventionsarms führt. Die 2 mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Operationalisierungen zur kompletten Remission unter Einbezug des CRP und der ESR werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, jedoch auftragsgemäß ergänzend in Anhang A dargestellt.

Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung anhaltende Remission mit einem GC-Schwellenwert ≤ 5 mg/Tag herangezogen (siehe Tabelle 1). Die Operationalisierung basiert auf der Abwesenheit einer für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik unter Berücksichtigung der GC-Dosis. Laborwerte (ESR, CRP) gehen nicht ein. Der gewählte GC-Schwellenwert wird durch Leitlinien begründet, die eine Reduktion auf 15 bis 20 mg/Tag innerhalb von 2 bis 3 Monaten und auf ≤ 5 mg/Tag nach 1 Jahr empfehlen [19,20]. Darüber hinaus wird für die anhaltende Remission nicht nur ein Zeitpunkt, sondern ein Zeitraum von 16 Wochen (Woche 36 bis 52) betrachtet, in dem der verwendete Schwellenwert für alle

Patientinnen und Patienten der Studie in beiden Studienarmen erreicht werden kann. Die Vorgabe, dass in diesem Zeitraum ebenfalls durchgängig eine Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA gegeben sein musste, wird im vorliegenden Kontext als nachvollziehbares Kriterium bewertet. Diesbezüglich ist jedoch anzumerken, dass in der Studie SELECT-GCA im betrachteten Zeitraum von 16 Wochen nur 3 Erhebungen zur Symptomatik (zu Woche 36, 44 und 52) erfolgten. Die Erhebung der Steroiddosis erfolgte gemäß Studienprotokoll dagegen innerhalb des 16-wöchigen Zeitraums mittels elektronischem Tagebuch täglich. Die Forderung, dass eine Steroidreduktion möglichst für einen relevanten Zeitraum und nicht lediglich zu einem einzelnen Zeitpunkt bestehen sollte, wird somit erfüllt.

Die Endpunktoperationalisierung steroidfreie Remission zu Woche 52 wird ergänzend dargestellt, da in dieser Endpunktoperationalisierung die Steroidfreiheit lediglich zu einem Zeitpunkt erfasst wird.

Der vom pU im Stellungnahmeverfahren zusätzlich vorgelegte Endpunkt Steroidfreiheit zu Woche 52 wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die GC-Dosis im Endpunkt Remission bereits in geeigneter Weise berücksichtigt ist.

2.1.2 Nachgelieferte Auswertungsarten und Verzerrungspotenzial

Der pU legt für die Endpunktoperationalisierung anhaltende Remission mit GC ≤ 5 mg/Tag (Woche 36 bis 52) mehrere Auswertungs- und Ersetzungsstrategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und fehlenden Werten vor (siehe Tabelle 2). Gleiches gilt für die im vorliegenden Addendum ergänzend darstellte steroidfreie Remission zu Woche 52. Bei der Berücksichtigung von interkurrenten Ereignissen erfolgt eine Ersetzung von beobachteten Werten auf die in Tabelle 2 beschriebene Art und Weise. Im Fall der Treatment Policy-Strategie gehen alle beobachteten Werte ohne Berücksichtigung der interkurrenten Ereignisse in die Auswertung mit ein.

Tabelle 2: Vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Auswertungs- und Ersetzungsstrategien zur anhaltenden Remission mit GC $\leq$ 5mg/Tag (Woche 36 bis 52)

Treatment Policy-Strategie		Berücksichtigung interkurrenter Ereignisse	
NRI-MI ^{a, b}	MI ^{a, b}	NRI-MI ^{a, b}	MI ^{a, b}
Ersetzung fehlender Werte mittels NRI	Ersetzung fehlender Werte mittels MI	Ersetzung bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation und bei fehlenden Werten mittels NRI; Ersetzung bei > 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA mittels MI	Ersetzung bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation, bei > 100 mg Prednison oder äquivalente Dosis für eine andere Indikation als RZA und bei fehlenden Werten mittels MI
a. Fehlende Werte, die auf logistische Einschränkungen im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind, wurden grundsätzlich mit MI ersetzt; in der vorgelegten Teilpopulation traten keine fehlenden Werte im Zusammenhang mit COVID-19 auf. b. Wenn eine Patientin bzw. ein Patient sowohl vor als auch nach der Visite als Responder gewertet wurde, wird sie bzw. er auch für die fehlende Visite als Responder eingestuft. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten das betrifft und ob diese Ersetzung nur für NRI-MI oder auch MI gilt. MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-MI: Non-Responder-Imputation / multiple Imputation; RZA: Riesenzellarteriitis			

Beim Vergleich der Ergebnisse der Auswertungsstrategien Berücksichtigung interkurrenter Ereignisse und Treatment Policy fällt auf, dass bei der Ersetzung mittels Non-Responder-Imputation / multiple Imputation (NRI-MI) mehr Responder unter der Treatment Policy-Strategie auftreten (zusätzliche Responder unter Treatment Policy NRI-MI: 4 vs. 1 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm) [2]. Da bei der Berücksichtigung der interkurrenten Ereignisse Therapieabbrecher als Non-Responder ersetzt werden, ist davon auszugehen, dass es sich bei den 4 vs. 1 Patientinnen und Patienten um solche handelt, die trotz vorzeitigem Therapieabbruch letztlich dennoch eine Remission erreichten. Zu Folgetherapien nach Therapieabbruch liegen keine Angaben vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patienten nach Therapieabbruch von Upadacitinib oder Placebo eine Therapie mit GC erhalten. Da somit aussagekräftige Daten auch nach Therapieabbruch weiter erhoben werden, wird in der vorliegenden Bewertungssituation die Auswertungsstrategie der Treatment Policy herangezogen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Treatment Policy-Strategie mit multipler Imputation (MI) fällt der im Vergleich zur NRI-MI höhere Anteil zusätzlich als Responder ersetzten Patientinnen und Patienten auf (zusätzliche Responder unter MI vs. NRI-MI: 9 vs. 7 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm) [2]. Diese Patientinnen und Patienten sind solche, welche die Studie abgebrochen haben und als Responder ersetzt werden. Da allerdings sowohl Studien- als auch Therapieabbrecher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bzw. eine Therapie mit GC erhalten (bei Studienabbruch außerhalb der Studie), erscheint der Anteil der mittels MI als Responder ersetzten fehlenden Werte im Vergleich zum Anteil der Responder,

die nach Therapieabbruch in der Studie verbleiben (n = 4 vs. 1, siehe oben) zu hoch. Deshalb wird in der vorliegenden Datensituation die Ersetzung mittels NRI-MI herangezogen.

Die Ersetzung der fehlenden Werte mittels NRI-MI ist mit Unsicherheit behaftet, z. B. weil auch Studienabbrecher Responder sein können. Zudem bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten als Responder ersetzt wurden, wenn sie sowohl vor als auch nach einer nicht wahrgenommenen Visite als Responder eingestuft wurden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Remission, operationalisiert als anhaltende Remission mit GC ≤ 5 mg/Tag (Woche 36 bis 52) wird deshalb als hoch eingestuft.

2.1.3 Ergebnisse

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib + GC mit Placebo + GC bei Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener aktiver RZA für den Endpunkt Remission zusammen.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SELECT-GCA					
Morbidity					
Remission ^a					
anhaltende Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (Woche 36–52) ^b	148	83 (56,1)	76	28 (36,8)	1,50 [1,08; 2,07]; 0,014 ^c
steroidfreie Remission zu Woche 52 ^d (ergänzend dargestellt)	148	87 (58,8)	76	28 (36,8)	1,57 [1,14; 2,15]; 0,006 ^c
a. Interkurrente Ereignisse wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (Treatment Policy); fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. b. definiert als (Anzahl und Prozent im Interventions- vs. Kontrollarm je Komponente in Klammer): Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA (98 [66,2 %] vs. 39 [51,3 %]) und GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (92 [62,2 %] vs. 34 [44,7 %]), jeweils im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52 c. RR stratifiziert nach GC-Dosis zu Studienbeginn (Prednison oder Prednisolon > 30 mg / ≤ 30 mg); Berechnung des 95 %-KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation d. definiert als (Anzahl und Prozent im Interventions- vs. Kontrollarm je Komponente in Klammer): Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA (118 [79,7 %] vs. 55 [72,4 %]) und Steroidfreiheit (90 [60,8 %] vs. 30 [39,5 %]), jeweils zu Woche 52; abweichende Angaben zwischen Dossier Modul 4 G und Stellungnahme für die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA; es wurden die Werte aus der Stellungnahme verwendet. GC: Glukokortikoid; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI-MI: Non-Responder-Imputation / multiple Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis					

Wie in der Dossierbewertung A25-66 beschrieben, können aufgrund der Unsicherheit, ob für alle Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie SELECT-GCA eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt, für die Ergebnisse zu allen Endpunkten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidität

Anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag (Woche 36 bis 52)

Für den Endpunkt Remission operationalisiert als anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag (Woche 36 bis 52) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + GC im Vergleich zu Placebo + GC. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Subgruppen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Für den Endpunkt Remission operationalisiert als anhaltende Remission mit GC ≤ 5mg/Tag (Woche 36 bis 52) wurde keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten

2.2.1 Hintergrund und vorgelegte Operationalisierungen

Wie in der Nutzenbewertung A25-66 [1] beschrieben lagen im Dossier des pU keine geeigneten Daten für alle herangezogenen patientenberichteten Endpunkte, d. h. Fatigue (erhoben über den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT-Fatigue]), Gesundheitszustand (erhoben über die EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]), Schmerz (erhoben über den Patient Global Impression of Change [PGIC]) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den 36 Item Short Form [SF-36]) vor. Dies war im potenziell hohen Anteil der Ersetzungen von Patientinnen und Patienten, die nur aufgrund des Beginns einer Notfalltherapie als Non-Responder gewertet wurden, sowie aufgrund des in den Studienarmen unterschiedlichen Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie begonnen haben, begründet. Darüber hinaus lagen nur eingeschränkt Informationen zu den fehlenden und ersetzten Werten sowie zu den Gründen der Ersetzungen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation vor. Der pU legt im Rahmen der Stellungnahme und

im Nachgang zur mündlichen Anhörung weitere Auswertungen vor, die die Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung adressieren bzw. berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.2.3).

Zudem lagen im Dossier des pU zu den patientenberichteten Endpunkten lediglich Auswertungen zur Verbesserung (zu Woche 52) vor. Eine alleinige Betrachtung von Responderanalysen zur Verbesserung ist wie in der Dossierbewertung A25-66 beschrieben im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht adäquat, da für die Patientinnen und Patienten sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung möglich und patientenrelevant ist. Der pU hat im Rahmen der Stellungnahme und im Nachgang zur mündlichen Anhörung für die patientenberichteten Endpunkte auch Auswertungen zur Verschlechterung zu Woche 52 vorgelegt.

Die Werte zu Studienbeginn erlauben bei der betrachteten Teilpopulation grundsätzlich eine Entwicklung in beide Richtungen. Die Werte der betrachteten Skalen liegen teils im oberen positiven Bereich (bspw. FACIT-Fatigue: 37,5 vs. 38,7 bei einer Skala von 0 bis 52) bzw. im mittleren bis geringfügig schlechteren Bereich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SF-36 Mental Component Summary [MCS]: 48,6 vs. 51 MCS und Physical Component Summary [PCS]: 44,3 vs. 46,2; ein Wert von 50 entspricht dem Mittelwert der Normalbevölkerung), sodass sowohl eine Verbesserung als auch Verschlechterung möglich ist. Zudem geht aus den nachgereichten Daten hervor, dass sich in den herangezogenen Endpunkten mit Ausnahme des Endpunkts Schmerz (PGIC) sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen in relevantem Ausmaß zeigen. In der vorliegenden Datensituation und unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebiets, bei der Patientinnen und Patienten bei klinisch stabiler Erkrankung im Interventionsarm eine zusätzliche Therapie und in beiden Studienarmen eine GC-Ausschleichtherapie erhalten, werden sowohl die Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung, jeweils zu Woche 52, herangezogen.

2.2.2 Endpunkt Schmerz (PGIC)

Wie in der Nutzenbewertung A25-66 [1] beschrieben stellen die Auswertungen zum PGIC zur starken Verbesserung („sehr stark verbessert“ und „stark verbessert“) die präspezifizierte Analyse und die Auswertungen zu jeglicher Verbesserung eine Post-hoc-Analyse dar. Es sollten daher sowohl die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine starke Verbesserung aufweisen, als auch die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine starke Verschlechterung aufweisen, jeweils zu Woche 52, vorgelegt werden.

Für die Nutzenbewertung wird aufgrund der Prädefinition die starke Verbesserung bzw. starke Verschlechterung herangezogen.

Der pU legt mit seiner Stellungnahme weitere Auswertungen (siehe nachfolgender Abschnitt 2.2.3) sowohl zur jeglichen und starken Verbesserung als auch Verschlechterung vor. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pU weitere vom G-BA nachgeforderte

Auswertungen zur Verbesserung mit der Auswertungsstrategie Treatment Policy mit MI-Ersetzung (siehe nachfolgender Abschnitt 2.2.3) sowie zu Subgruppenanalysen der patientenberichteten Endpunkte vor. Dabei beschränkt sich der pU bezüglich des PGIC jedoch nur auf die Auswertung zu jeglicher Verbesserung. Für die im vorliegenden Addendum herangezogene Auswertungsstrategie Treatment Policy MI (siehe nachfolgender Abschnitt 2.2.3), liegen zur starken Verbesserung daher keine geeigneten Daten vor.

2.2.3 Nachgelieferte Auswertungsarten und Verzerrungspotenzial

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte mehrere Auswertungs- und Ersetzungsstrategien für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen und fehlenden Werten vor (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Auswertungs- und Ersetzungsstrategien zu patientenberichteten Endpunkten

Treatment Policy ^a		Berücksichtigung interkurrenter Ereignisse ^b	
NRI-MI ^c	MI ^c	NRI-MI ^c	MI ^c
Ersetzung fehlender Werte mittels NRI	Ersetzung fehlender Werte mittels MI	Ersetzung bei erhöhter GC-Dosis aufgrund einer Notfalltherapie zu Woche 52 und bei fehlenden Werten mittels NRI	Ersetzung bei erhöhter GC-Dosis aufgrund einer Notfalltherapie zu Woche 52 und bei fehlenden Werten mittels MI
a. für Verbesserung und Verschlechterung vorgelegt b. für Verbesserung vorgelegt c. Fehlende Werte, die auf logistische Einschränkungen im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind wurden grundsätzlich mit MI ersetzt; in der vorgelegten Teilpopulation traten keine fehlenden Werte im Zusammenhang mit COVID-19 auf. GC: Glukokortikoid; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-MI: Non-Responder-Imputation / multiple Imputation			

Die Auswertungsstrategie, die interkurrente Ereignisse berücksichtigt, wurde vom pU ausschließlich für die Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte vorgelegt. Diese Auswertungsstrategie, bei der Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten Gabe von GC zu Woche 52 aufgrund einer Notfalltherapie mittels NRI-MI bzw. MI ersetzt werden, ist nicht sachgerecht, da eine erhöhte GC-Dosis kein Hinderungsgrund für eine Verbesserung in einem patientenberichteten Endpunkt darstellt.

Der pU legt für die Verschlechterung keine Analysen mit der Auswertungsstrategie Berücksichtigung interkurrenter Ereignisse vor, da gemäß pU die NRI in dieser Situation nicht sachgerecht wäre. Unbenommen davon wird sowohl für die Verbesserung als auch die Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte zu Woche 52 die Treatment Policy-Strategie herangezogen, bei der das interkurrente Ereignis Einsatz einer Notfalltherapie (und

die damit einhergehende Erhöhung der GC-Dosis) nicht berücksichtigt wird und somit alle patientenberichteten Werte zu Woche 52 in die Auswertung eingehen.

Die bei der Treatment Policy-Strategie mittels NRI-MI bzw. MI zu ersetzenden Werte ergeben sich aus den fehlenden Werten der Studienabbrecher und den fehlenden Werten von Patientinnen und Patienten, bei denen unklar bleibt, weshalb der Fragebogen nicht ausgefüllt wurde. Der Anteil fehlender Werte ohne Information zu den Gründen bezogen auf alle zu ersetzende Werte liegt je nach patientenberichtetem Fragebogen zwischen 11 % und 25 % (3 von 27 bis 8 von 32 Patientinnen und Patienten) im Interventionsarm und 23 % bis 29 % (5 von 22 bis 7 von 24 Patientinnen und Patienten) im Vergleichsarm. Auch wenn die Ersetzung der fehlenden Werte der Studienabbrecher als Non-Responder gerechtfertigt erscheint, ist dies für die fehlenden Werte ohne Information zu den Gründen nicht zu beurteilen. Da diese Anteile hoch erscheinen, wird in der vorliegenden Datensituation eine Ersetzung mittels MI bevorzugt, da diese Ersetzung die Unsicherheit in den Daten besser abbildet.

Da die Ersetzung der fehlenden Werte mittels MI dennoch mit Unsicherheit behaftet ist, wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft.

2.2.4 Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib + GC mit Placebo + GC bei Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener aktiver RZA für die patientenberichteten Endpunkte zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SELECT-GCA					
Morbidität (Woche 52)					
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^a					
Verbesserung ^b	148	25 (16,9)	76	8 (10,5)	1,66 [0,67; 4,14]; 0,273 ^c
Verschlechterung ^b	148	28 (18,9)	76	15 (19,7)	0,94 [0,50; 1,79]; 0,861 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a					
Verbesserung ^d	148	38 (25,7)	76	15 (19,7)	1,32 [0,72; 2,44]; 0,370 ^c
Verschlechterung ^d	148	15 (10,1)	76	15 (19,7)	0,54 [0,25; 1,18]; 0,124 ^c
Schmerz (PGIC) ^a					
starke oder sehr starke Verbesserung		keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt 2.2.2)			
starke oder sehr starke Verschlechterung	148	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,51 [0,03; 8,10]; 0,736 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)					
SF-36 (Woche 52) ^{a, f}					
körperlicher Summenscore (PCS)					
Verbesserung ^g	148	22 (14,9)	76	9 (11,8)	1,18 [0,53; 2,67]; 0,683 ^c
Verschlechterung ^g	148	11 (7,4)	76	7 (9,2)	0,82 [0,26; 2,62]; 0,742 ^c
psychischer Summenscore (MCS)					
Verbesserung ^g	148	21 (14,2)	76	11 (14,5)	1,00 [0,43; 2,31]; 0,996 ^c
Verschlechterung ^g	148	22 (14,9)	76	4 (5,3)	3,02 [0,87; 10,45]; 0,081 ^c
a. Interkurrente Ereignisse wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (Treatment Policy); fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt. b. Eine Zunahme / Abnahme um ≥ 8 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52). c. RR stratifiziert nach GC-Dosis zu Studienbeginn (Prednison oder Prednisolon > 30 mg / ≤ 30 mg); das Ergebnis des RR beruht auf 30 Imputationsdatensätzen, deren Ergebnisse mittels Rubins Regel zusammengefasst wurden; Berechnung des 95 %-KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation d. Eine Zunahme / Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [21]) f. Zum SF-36 liegen keine Angaben zu den Subskalen vor. g. Eine Zunahme / Abnahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte bzw. des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [22]).					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MI: multiple Imputation; n: durchschnittliche Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; VAS: visuelle Analogskala					

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue und Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigen sich zu Woche 52 jeweils weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (PGIC)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mittels PGIC, liegen für die starke Verbesserung keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2). Für die Operationalisierung starke Verschlechterung zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Davon unbenommen zeigen sich sowohl in der Operationalisierung zur jeglichen Verbesserung als auch jeglichen Verschlechterung für die im vorliegenden Addendum herangezogene Strategie Treatment Policy MI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den PCS und den MCS des SF-36 erfasst. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 zeigt sich zu Woche 52 weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2.5 Subgruppen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Für die Verbesserung der in der vorliegenden Bewertung herangezogenen patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 [MCS und PCS]) wurde keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert. Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) bei Betrachtung der Verbesserung zeigt sich für das Merkmal Geschlecht ebenfalls keine Effektmodifikation.

Für die Verschlechterung zeigen sich für die Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal Geschlecht. Gleiches gilt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) beim Merkmal Alter. Dabei ist anzumerken, dass für die Verschlechterung nur Subgruppenanalysen auf Basis der Ersetzung mittels NRI-MI vorliegen, während für die Hauptanalyse die MI-Ersetzungsstrategie herangezogen wird. Da sich allerdings für die genannten Endpunkte und Merkmale bei der Verschlechterung auf Basis der NRI-MI keine Effektmodifikationen zeigen, auch nicht solche mit p-Werten nah an der Signifikanzgrenze, ist in der vorliegenden Datensituation davon auszugehen, dass für die Ersetzung mittels MI ebenfalls keine Effektmodifikationen hinsichtlich Alter bzw. Geschlecht für die genannten Instrumente vorliegen.

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) gibt der pU zum Merkmal Alter für die Verbesserung keinen Interaktions-p-Wert an und stellt auch keine Ergebnisse der Subgruppen dar. Gleiches gilt für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 [MCS und PCS]) für die Verschlechterung bei Betrachtung des Merkmals Alter. Grund für das Fehlen der Interaktions-p-Werte ist der Umstand, dass im Interventions- oder Kontrollarm in einer der Subgruppen 0 % (oder 100 %) Ereignisse aufgetreten sind. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob für diese Endpunkte und Merkmale eine Effektmodifikation vorliegt. Mithilfe einer Varianzkorrektur wäre es jedoch dennoch möglich gewesen, einen Interaktions-p-Wert zu berechnen. Entsprechende Auswertungen legt der pU allerdings nicht vor.

Für den Endpunkt PGIC in der Operationalisierung starke Verbesserung entfällt grundsätzlich eine Bewertung der Subgruppenanalysen, da der pU keine geeigneten Daten für die herangezogene Hauptanalyse (Treatment Policy MI) vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.2.2). Für den

PGIC liegen in der Operationalisierung starke Verschlechterung keine Subgruppenanalysen vor. Es lässt sich aufgrund der geringen Ereigniszahlen (Interventions- vs. Kontrollarm: 1 vs. 1) jedoch abschätzen, dass die Subgruppenanalysen keine Aussagekraft besitzen.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitten 2.1 und 2.2 sowie in der Nutzenbewertung A25-66 [1] dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Anhaltende Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (Woche 36–52)

Der pU ordnet alle Endpunktoperationalisierungen zur Remission der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu. Er begründet die Einordnung mit der Schwere der Erkrankung, die gemäß pU bei den betroffenen Patientinnen und Patienten zu schwerwiegenden Symptomen, einhergehend mit der Gefahr zu erblinden, und zudem mit schwerwiegenden Folgekomplikationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Leitlinien empfehlen bei einer GC-Monotherapie eine schrittweise Reduktion erst bei fehlenden Anzeichen und Symptomen der RZA [19,20]. Gemäß Studienprotokoll mussten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes klinisch stabil sein, um das GC-Tapering-Schema zu beginnen. Es kann für die Studie SELECT-GCA auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden, ob alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn symptomfrei waren. Durch das schrittweise Ausschleichen der GC-Therapie in der Studie SELECT-GCA ist davon auszugehen, dass Symptome der Erkrankung im Sinne von Rezidiven im Studienverlauf wieder auftreten können. In der vorliegenden Situation wird zur Beurteilung des Schweregrads des Endpunkts Remission operationalisiert als anhaltende Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag daher die Symptomatik im Studienverlauf betrachtet. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zur Symptomatik zu Studienbeginn und im Studienverlauf vor.

Angaben zur Symptomatik für die relevante Teilpopulation umfassen ausschließlich den ischämiebedingten Visusverlust (18 [12,2 %] vs. 22 [29,0%] Patientinnen und Patienten). Diese Angaben beziehen sich jedoch auf den Zeitraum 8 Wochen vor Studieneinschluss. Da wie oben beschrieben die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn klinisch stabil und damit für das GC-Tapering geeignet sein mussten, wird davon ausgegangen, dass diese Symptome zu Studienbeginn nicht mehr bestanden haben.

Angaben zur Symptomatik der RZA im Studienverlauf liegen für die Gesamtpopulation der Studie SELECT-GCA vor. Diese beziehen sich auf den Zeitraum zwischen Woche 2 und Woche 52. Angaben zu Studienbeginn liegen auch für die Gesamtpopulation nicht vor. Die Angaben für die Gesamtpopulation werden nachfolgend näherungsweise betrachtet. Zu Woche 2 wiesen 31 von 208 (14,9 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 21 von 111 (18,9 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 Anzeichen oder Symptom der RZA auf. Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Anzeichen oder Symptom der RZA liegen über den Studienverlauf bis Woche 52 über beide Arme zusammengenommen bei < 20 %. Folgende Einzelsymptome wurden bezüglich der Anzeichen oder Symptom der RZA erhoben: Fieber, Symptomen der Polymyalgia rheumatica, Kopfschmerzen bzw. Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut oder Schläfenarterie, visuellen Anzeichen oder Symptomen wie subakuter Sehverlust aufgrund von arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie oder vorübergehendem verschwommenem Sehen, Kiefer- oder Mundschmerzen, neue oder verschlechterte Claudicatio der Extremitäten und eine Kategorie andere Anzeichen, die mit RZA oder PMR Schub einhergehen. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann für die erhobenen Symptome die Ausprägung hinsichtlich des Schweregrads nicht beurteilt werden. Lediglich für den subakuten Sehverlust aufgrund von arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie und potenziell auch für die neue oder verschlechterte Claudicatio der Extremitäten angenommen, dass es sich um schwere / schwerwiegende Symptome handelt. Visuelle Anzeichen oder Symptome wie subakuter Sehverlust aufgrund von arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie oder vorübergehendes verschwommenes Sehen treten aber über den Studienverlauf bei nur sehr wenigen Patienten und Patienten auf. Hierbei ist zudem unklar, bei welchen dieser Patientinnen und Patienten es sich um die Symptomatik eines Sehverlusts handelt. Auch die neue oder verschlechterte Claudicatio der Extremitäten betrifft über den Studienverlauf nur sehr wenige Patienten und Patienten. Auf Basis dieser Informationen zur Symptomatik im Studienverlauf in der Gesamtpopulation ist auch in der herangezogenen Teilpopulation von keiner schwer oder schwerwiegenden auftretenden Symptomatik für einen Großteil der Patientinnen und Patienten auszugehen. Insgesamt liegen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA in der Studie SELECT-GCA somit keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Remission operationalisiert als anhaltende

Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (Woche 36 bis 52) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	1,4 vs. 2,6 RR: 0,51 [0,07; 3,57]; p = 0,597	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission		
anhaltende Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (Woche 36–52)	56,1 vs. 36,8 RR: 1,50 [1,08; 2,07]; RR: 0,67 [0,48; 0,93] ^c ; p = 0,014	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Fatigue (FACIT-Fatigue)		
Verbesserung um ≥ 8 Punkte	16,9 vs. 10,5 RR: 1,66 [0,67; 4,14]; p = 0,273	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um ≥ 8 Punkte	18,9 vs. 19,7 RR: 0,94 [0,50; 1,79]; p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	25,7 vs. 19,7 RR: 1,32 [0,72; 2,44]; p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	10,1 vs. 19,7 RR: 0,54 [0,25; 1,18]; p = 0,124	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIC)		
starke oder sehr starke Verbesserung	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
starke oder sehr starke Verschlechterung	0,7 vs. 1,3 RR: 0,51 [0,03; 8,10]; p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (körperlicher Summenscore)		
Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte	14,9 vs. 11,8 RR: 1,18 [0,53; 2,67]; p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um ≥ 9,4 Punkte	7,4 vs. 9,2 RR: 0,82 [0,26; 2,62]; p = 0,742	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 (psychischer Summenscore)		
Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte	14,2 vs. 14,5 RR: 1,00 [0,43; 2,31]; p = 0,996	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um ≥ 9,6 Punkte	14,9 vs. 5,3 RR: 3,02 [0,87; 10,45]; p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	24,3 vs. 25,0 RR: 0,97 [0,60; 1,58]; p = 0,923	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	34,5 vs. 30,3 RR: 1,14 [0,76; 1,71]; p = 0,615	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	17,6 vs. 25,0 RR: 0,70 [0,42; 1,19]; p = 0,194	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	64,9 vs. 55,3 RR: 1,17 [0,93; 1,48]; p = 0,172	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen (SUEs)	6,1 vs. 10,5 RR: 0,58 [0,23; 1,44]; p = 0,309	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2 des vorliegenden Addendums FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu GC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
GC: Glukokortikoide	

Es zeigen sich auf Basis der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie SELECT-GCA weder positive noch negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit RZA, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt (Fragestellung 1), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie systemische Glukokortikoide, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren für Fragestellung 1 nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Upadacitinib aus der Dossierbewertung A25-66 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Upadacitinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-66 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt	eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt ^b	eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA können von Fragestellung 2 RZA-Patientinnen und -Patienten mit Rezidiv, refraktäre RZA-Patientinnen und -Patienten, oder Patientinnen und Patienten, die die Glukokortikoid-Therapie nicht vertragen haben oder ein hohes Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RZA: Riesenzellarteriitis			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Riesenzellarteriitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-66>.
2. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2066: Upadacitinib (Riesenzellarteriitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1217/#beschuesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AbbVie Deutschland. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Riesenzellarteriitis); Nachreichung von Unterlagen zur mündlichen Anhörung vom 22.09.2025. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1217/#beschuesse>) im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AbbVie Deutschland. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 21.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1217/#dossier>.
5. AbbVie. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA) [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03725202>.
6. Blockmans D, Penn SK, Setty AR et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413449>.
7. AbbVie. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA; study M16-852; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
8. AbbVie Deutschland. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis [online]. 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505476-29-00>.
9. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D et al. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. J Rheumatol 2015; 42(7): 1213-1217. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141347>.

10. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(8): 1329-1338. <https://doi.org/10.1002/art.40876>.
11. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
12. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(4): 728-734. <https://doi.org/10.1002/art.39996>.
13. Reisch M, Dejaco C. [Methods for assessment of disease activity of polymyalgia rheumatica]. *Z Rheumatol* 2023; 82(5): 368-379. <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01358-x>.
14. Chikhoun L, Poggi C, Moreau J et al. JAK inhibitors (JAKi): Mechanisms of action and perspectives in systemic and autoimmune diseases. *Rev Med Interne* 2025; 46(2): 89-106. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2024.10.452>.
15. Janke K, Kiefer C, McGauran N et al. A systematic comparison of different composite measures (DAS 28, CDAI, SDAI, and Boolean approach) for determining treatment effects on low disease activity and remission in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 2022; 6(1): 82. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00314-7>.
16. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2066: Upadacitinib (Riesenzellarteriitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1217/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Upadacitinib (D-1182); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 29.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1217/2025-09-22_Wortprotokoll_Upadacitinib_D-1182.pdf.
18. Ostor A, Feist E, Sidiropoulos P et al. Achievement of treatment targets and maintenance of response with upadacitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in real-world practice: 1-year outcomes from the UPHOLD observational study. *Arthritis Res Ther* 2025; 27(1): 84. <https://doi.org/10.1186/s13075-025-03528-5>.
19. Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 19-30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.

20. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al. S2k Leitlinie Management der Großgefäßvaskulitiden [online]. 2020 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-0071_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf.
21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
22. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergebnisse zur kompletten Remission

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SELECT-GCA					
Morbidity					
Remission ^a					
anhaltende komplette Remission mit GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag (Woche 36–52) ^b	148	69 (46,6)	76	15 (19,7)	2,32 [1,43; 3,75]; < 0,001 ^c
steroidfreie komplette Remission (zu Woche 52) ^d	148	80 (54,1)	76	16 (21,1)	2,52 [1,60; 3,96]; < 0,001 ^c
a. Interkurrente Ereignisse wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (Treatment Policy); fehlende Werte wurden mittels NRI-MI ersetzt. b. Definiert als (Anzahl und Prozent im Interventions- vs. Kontrollarm je Komponente in Klammer): Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA (98 [66,2 %] vs. 39 [51,3 %]), GC-Dosis ≤ 5mg/Tag [92 [62,2 %] vs. 34 [44,7 %]), Normalisierung der ESR (< 30 mm/h) (105 [70,9 %] vs. 44 [57,9 %]) und Normalisierung des CRP (< 1 mg/dl) (101 [68,2 %] vs. 33 [43,4 %]) jeweils im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 52; das Kriterium Normalisierung der ESR kann auch erfüllt sein, wenn für Werte ≥ 30 mm/h nicht die RZA ursächlich ist. c. RR stratifiziert nach GC-Dosis zu Studienbeginn (Prednison oder Prednisolon > 30 mg / ≤ 30 mg); Berechnung des 95 %-KI und p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation d. Definiert als (Anzahl und Prozent im Interventions- vs. Kontrollarm je Komponente in Klammer): Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA (118 [79,7 %] vs. 55 [72,4 %]), Steroidfreiheit (90 [60,8 %] vs. 30 [39,5 %]), Normalisierung der ESR (< 30 mm/h) (119 [80,4 %] vs. 51 [67,1 %]) und Normalisierung des CRP (< 1 mg/dl) (118 [79,7 %] vs. 41 [53,9 %]) jeweils zu Woche 52; das Kriterium Normalisierung der ESR kann auch erfüllt sein, wenn für Werte ≥ 30 mm/h nicht die RZA ursächlich ist; abweichende Angaben zwischen Dossier Modul 4 G und Stellungnahme für die Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA; es wurden die Daten in der Stellungnahme verwendet CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; GC: Glukokortikoid; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI-MI: Non-Responder-Imputation / multiple Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis					