

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):

Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Riesenzellarteriitis)

Vom 6. November 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 4. April 2025 hat Upadacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.11.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur Behandlung der Riesenzellarteriitis werden in Leitlinien^{2,3,4,5} systemische Glukokortikoide als Standardtherapie empfohlen. Bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis, insbesondere mit refraktärer oder rezidivierender Erkrankung oder auch Personen, die unter Glukokortikoid-assoziierten Folgeschäden leiden oder ein erhöhtes Risiko dafür haben, sollte jedoch nach individueller Abwägung zusätzlich eine Glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt werden. Als alternative Therapieoption wird der Wirkstoff Methotrexat in Leitlinien genannt. Dieser ist jedoch im Gegensatz zu Glukokortikoiden und Tocilizumab nicht für die Behandlung der Riesenzellarteriitis zugelassen.

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Patientenpopulation a)

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

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

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

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

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

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

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

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

Relevante Teilpopulation

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

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

Remission

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fatigue

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

Gesundheitszustand

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

Schmerz (PGIC)

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

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

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

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

Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

Patientenpopulation b)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Zu Patientenpopulation a)

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

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

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

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

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

Zu Patientenpopulation b)

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

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A25-66) zugrunde gelegt. In Abweichung zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten herangezogen, bei der die verfügbaren aktuelleren Daten von Herlyn et al.⁶ aus dem Jahr 2006 für die Berechnung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis verwendet wurden. Aufgrund regionaler Unterschiede ist die Übertragbarkeit auf Gesamtdeutschland jedoch mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die Prävalenz seit 2006 weiterhin angestiegen ist.

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365,0	365 x 15 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab					
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Patientenpopulation a) und b)

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 494,84 €	1,77 €	0,00 €	3 493,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prednisolon 5 mg ⁷	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 10 mg ⁷	100 TAB	17,81 €	1,77 €	0,51 €	15,53 €
Prednisolon 20 mg ⁷	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Tocilizumab 162 mg	12 PEN	5 135,91 €	1,77 €	290,02 €	4 844,12 €

⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Abkürzungen: PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; RET = Retard-Tablette; TAB = Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden⁸.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren⁹.

Für den Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientengruppe b) Tocilizumab fallen für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion gleichermaßen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, so dass für diese Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie auf eine Darstellung bei den Jahrestherapiekosten verzichtet wird.

⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

⁹ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012I_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf.

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

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

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2025 statt.

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

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken