

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten
mit einer Riesenzellarteriitis*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 05.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	85
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über Publikationen mit Angaben zur Prävalenz der RZA.....	34
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-3: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B.....	37
Tabelle 3-4: 5-Jahresprognose für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-13: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz ^a	62
Tabelle 3-14: Risk-Management-Plan	72
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Der JAK-STAT-Signalweg in der Pathogenese der RZA	16
Abbildung 3-2: Remodellierung der Gefäßwand bei Vorliegen einer RZA	17
Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus bei Riesenzellerteriitis	28
Abbildung 3-4: Herleitung der Prävalenz der RZA	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
[¹⁸ F]FDG	¹⁸ F-Fluordeoxyglucose
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive proteine)
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DC	Dendritische Zelle (dendritic cell)
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DVT	Tiefe Beinvenenthrombose (deep vein thrombosis)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FI	Fachinformation
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide (glucocorticoids)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAV	Hepatitis-A-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCP	Health care provider
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU	International Unit
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low-Density Lipoprotein
LE	Lungenembolie
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MHC	Major Histocompatibility Complex
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	Peroral
PAC	Patient Alert Card
PC	Patient Card
PE	Pulmonare Embolien
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSV	Primäre systemische Vaskulitiden
PZN	Pharmazentralnummer

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RZA	Riesenzellarteriitis
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
TAB	Temporalarterienbiopsie
TB	Tuberkulose
Th	T-Helferzell
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
T _{RM}	Tissue-resident memory T cells
TVT	Tiefe Venenthrombose
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse Thromboembolie
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die folgenden Patientenpopulationen und entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT):

- a) Erwachsene Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA), die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden (GC) in Frage kommen:
 - eine Therapie mit systemischen GC
- b) Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen:
 - eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Rahmen eines initialen Beratungsgesprächs zur vorliegenden Indikation am 25. Oktober 2017 [Beratungsanforderung: 2017-B-169] legte der G-BA für Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RZA die ZVT fest [2].

In seiner Sitzung vom 29. Oktober 2019 änderte der G-BA die ZVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und bestimmt die folgenden Patientenpopulationen mit der jeweiligen ZVT [3]:

- a) Erwachsene Patienten mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen:
 - eine Therapie mit systemischen GC
- b) Erwachsene Patienten mit Riesenzellarteriitis, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen:
 - eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

Am 08. August 2024 [Beratungsanforderung: 2024-B-141] erfolgte eine erneute Beratung zum Wirkstoff Upadacitinib, bei der die ZVT vom 29. Oktober 2019 im Beratungsgespräch von dem G-BA erneut bestätigt wurde [4].

Der Festlegung der ZVT für die vorliegende Indikation durch den G-BA wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Upadacitinib wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1]. Die Angaben zur ZVT stammen aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch [2, 4] mit dem G-BA sowie der schriftlichen Information über die Änderung der ZVT [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-169: Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2017-B-169: Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-141: Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der RZA

Die RZA gehört zu den Großgefäßvaskulitiden und ist eine schwerwiegende, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Systemerkrankung, die sich hauptsächlich durch eine Entzündung der großen und mittelgroßen arteriellen Gefäße, d. h. im Bereich der Aorta und der von ihr abgehenden Arterien manifestiert [1]. Das Hauptmanifestationsalter liegt ab dem 50. Lebensjahr, wobei Frauen zwei- bis sechsmal häufiger betroffen sind als Männer [2]. Der Verdacht auf eine RZA stellt immer einen medizinischen Notfall dar, da sie bei unzureichender Kontrolle zu schwerwiegenden Komplikationen und langfristigen Folgeerkrankungen bzw. schweren Folgeschäden führen kann [1, 3]. Eine RZA kann sich sowohl mit kraniellen als auch mit extrakraniellen Symptomen präsentieren [4].

Zu den markantesten kraniellen Symptomen gehören Kopfschmerzen, die teilweise akut einsetzen und als anhaltende, starke pulsierende Schmerzen auftreten und mit einer ausgeprägten Berührungs- und Druckempfindlichkeit der Kopfhaut einhergehen. Den Kopfschmerzen gehen als Zeichen der systemischen Entzündungsreaktion oft ein allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß voraus [5, 6]. Zudem treten charakteristisch belastungsabhängige Kieferschmerzen (Claudicatio masticatoria oder Kieferclaudicatio) auf [1]. Die Kieferclaudicatio wird zudem mit einer RZA-assoziierten Sehstörung in Verbindung gebracht [1]. Bei neuauftretender RZA besteht ein erhebliches Risiko einer transienten Erblindung (Amaurosis fugax) bis hin zu permanentem Visusverlust (ein- oder beidseitig), weshalb der akute Visusverlust ein medizinischer Notfall ist. Der permanente Visusverlust durch die RZA geht mit einer erhöhten Mortalität einher und bestimmt die Lebensqualität sowie das physische und psychische Wohlbefinden der Betroffenen maßgeblich [1, 7].

Extrakranielle Manifestationen, die von einer Beteiligung der großen Gefäße ausgehen, umfassen z. B. Arterienstenosen und Aneurysmen, die zu Claudicatio-Symptomen, Ruheschmerzen und Parästhesien der Gliedmaßen sowie zu abgeschwächtem Puls führen können [2, 4]. Insbesondere bei RZA mit Beteiligung der Aorta besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen, wie z. B. eines Myokardinfarktes [1, 8]. Aortenaneurysmen, Stenosen oder Dissektionen gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Zudem

können Gefäßverschlüsse mit ischämischen Komplikationen im Bereich des zentralen Nervensystems einhergehen, die in der Regel zu einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) führen [1]. Die Beteiligung der extrakraniellen Gefäße ist auch häufiger mit dem Auftreten von Rezidiven und Folgekomplikationen assoziiert [9, 10].

Trotz einer Therapie mit GC kommt es bei bis zu 70 % der Betroffenen zu Rezidiven der Erkrankung [1, 2, 11]. Gleichmaßen besteht therapiebedingt ein hohes Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und die Aggravierung bereits bestehender Komorbiditäten [1].

Die Lebensqualität der Patienten wird durch die Angst vor Visusverlust und ischämischen Komplikationen sowie vor Nebenwirkungen der GC-Therapie bestimmt. Daher ist das Erreichen einer anhaltenden Remission unter einer niedrig dosierten und einer schneller ausgeschlichenen GC-Therapie notwendig [1].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der RZA ist noch nicht abschließend geklärt. Die Erkrankung gilt pathophysiologisch als T-Zell-abhängige Autoimmunerkrankung, bei deren Pathogenese sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem eine Rolle spielen [2, 12]. Allerdings gibt es prädisponierende Faktoren für das Entstehen einer RZA. Dies sind zum einen genetische Faktoren, darunter das weibliche Geschlecht und Polymorphismen in Genen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) [2, 13, 14]. So ist die RZA mit Einzelnukleotidpolymorphismen der human leukocyte antigen (HLA)-kodierenden Gene für HLA-DRB1 (HLA DRB1*01, HLA DRB1*04) und HLA-DQA1 (MHC-Klasse-II-Region) assoziiert [2, 13, 14]. Auch Beobachtungen wie die Überlappung der RZA-Inzidenzen im nördlichen Europa mit denen im County Olmstead im US-Bundesstaat Minnesota, dessen Einwohner von den gleichen Vorfahren abstammen, deuten auf eine genetische Prädisposition hin [15]. Zum anderen wird vermutet, dass auch Infektionen durch Viren oder Bakterien eine Rolle in der Pathogenese der RZA spielen. Bislang konnten jedoch weder ein spezifischer Erreger identifiziert werden, der zweifelsfrei Auslöser für eine RZA ist, noch gelang bisher der Nachweis von infektiösen Agenzien in der Arterienwand [13, 14, 16]. Im Zusammenhang mit dem häufigeren Auftreten der RZA bei Frauen wurde der Einfluss weiblicher Hormone auf das Risiko für die Entstehung einer RZA untersucht [17]. Eine schwedische Studie konnte zeigen, dass das Einsetzen der Menopause vor dem 43. Lebensjahr sowie eine länger andauernde Stillzeit mit einem höheren RZA-Risiko einhergehen. In derselben Studie waren zudem Rauchen und ein niedriger Body-Mass-Index mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer RZA assoziiert [17].

Die RZA tritt nahezu uniform nur bei Personen über 50 Jahre auf. Daher könnte das höhere Alter ein wichtiger ätiologischer Faktor in der Pathogenese der RZA sein. Der Alterungsprozess hängt eng mit der Epigenetik zusammen. So nimmt die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Methyltransferase 1 (DNMT1), die die DNA-Methylierung bei jeder Zellteilung aufrechterhält, mit dem Alter in den T-Zellen ab. Die Folge davon ist eine aberrante Methylierung, die zur Entwicklung von Autoimmunität führen kann [16]. Mit zunehmendem Alter sind zudem proinflammatorische Zytokine, wie z. B. IL-6, auch bei Gesunden in erhöhter Konzentration

im Blut nachweisbar [13, 16]. Des Weiteren weisen die Zellen des angeborenen Immunsystems im Alter eine erhöhte Grundaktivität auf, so führt z. B. die Häufung oxidativer Endprodukte zu einer vermehrten Produktion von Stressmolekülen, die dann ihrerseits dendritische Zellen aktivieren. Aufgrund dieser erhöhten Grundaktivität liegen bei älteren Menschen häufig unterschwellige Entzündungsreaktionen vor [13]. Diese chronischen Entzündungen können zu Arteriosklerose und Autoimmunerkrankungen, wie RZA führen [16]. Auch Veränderungen in der Gefäßwand treten mit zunehmendem Alter vermehrt auf. Es kommt zur Ausdünnung der Media in den Arterien und zur Abnahme der Elastizität der Membranae elasticae. Es treten Kalziumeinlagerungen und Wandverdickungen sowie Brüche der Elastinfasern auf [16]. Die Langzeitveränderung des Immunsystems und Alterung sind mit der Anfälligkeit für die Entstehung einer RZA verbunden [16].

Das unterschiedliche Alter sowie das geografische und geschlechtsspezifische Auftreten von RZA und TAK deuten darauf hin, dass Alterungsprozesse, biologisches Geschlecht, genetischer Hintergrund und Umweltfaktoren zur Entstehung und Aufrechterhaltung der RZA und TAK beitragen [18-20]

Die RZA ist charakterisiert durch systemische Entzündungsreaktionen und granulomatösen Immunzellinfiltraten in den Arterien, die zur Zerstörung der Bestandteile der Media und in der Folge zu einer Remodellierung und Neoangiogenese der betroffenen Gefäße führen [21, 22]. Eine wichtige Rolle spielt hierbei der Januskinase (JAK)-Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription (STAT)-Signalweg (Abbildung 3-1). Der JAK-STAT-Signalweg vermittelt die Übertragung zahlreicher extrazellulärer Signale und ist wesentlich an der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse beteiligt, darunter die Zellproliferation und -differenzierung, Migration und Apoptose [23, 24]. Er steht außerdem im Mittelpunkt entzündlicher Prozesse, da er die Informationsweitergabe durch zahlreiche Zytokine wie Wachstumsfaktoren, Interferone oder Interleukine vermittelt [23-26].

Bei der RZA infiltrieren aktivierte dendritische Zellen (dendritic cells, DC), CD4⁺-T-Zellen (T-Helferzellen, Th) und Makrophagen, die häufig zu vielkernigen Riesenzellen fusionieren, die Gefäßwand mittlerer und großer Arterien und lösen dort Entzündungen aus [2, 12, 27]. Aktivierte DC setzen im Gewebe diverse proinflammatorische Zytokine frei z. B. Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-23 und IL-12, welche die Differenzierung von T-Zellen durch die Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges fördern [22, 28]. Sekretiertes IL-1 β , IL-6 und IL-23 initiiert die Differenzierung zu Th17-Zellen, sekretiertes IL-12 und IL-18 zu Th1-Zellen. Gleichzeitig wird die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) verhindert. Diese spezialisierten T-Zellen produzieren ihrerseits unter anderem IL-17 (Th17) und Interferon (IFN)- γ (Th1) [12, 29]. Beide Zytokine verstärken das entzündliche Geschehen, wobei IFN- γ ebenfalls den JAK-STAT-Signalweg aktiviert [28]. IFN- γ aktiviert das JAK1/JAK2-Heterodimer wodurch es wiederum zur Aktivierung von Makrophagen, NK-Zellen und T-Zellen kommt [30].

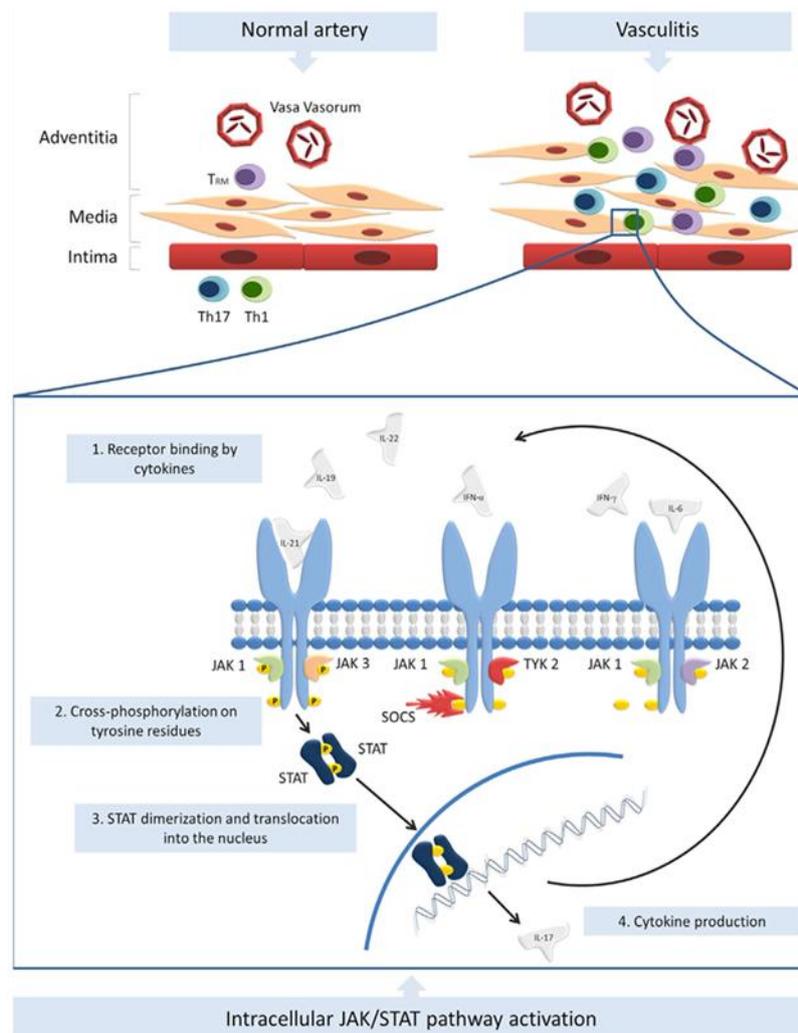


Abbildung 3-1: Der JAK-STAT-Signalweg in der Pathogenese der RZA

IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; SOCS: Suppressor of cytokine; STAT: Signal Transduction Activator of Transcription; Th: T-Helferzellen; T_{RM}: Tissue-resident memory T cells

Quelle: Modifiziert nach [28]

Neben den Th17- und Th1-Zellen ist eine weitere Untergruppe von T-Zellen bekannt, die an der Entstehung der RZA beteiligt ist. Diese tissue-resident memory T cells (T_{RM}-Zellen) migrieren nicht, wie konventionelle T-Zellen, in die sekundären lymphatischen Organe, sondern verbleiben in ihrem originären Gewebe und üben durch die Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges einen proinflammatorischen Effekt aus [22]. Zusammen mit den Makrophagen, den DC und den Th1- und Th17-Zellen bilden die T_{RM}-Zellen die für die RZA typischen granulomatösen entzündlichen Infiltrate in der Gefäßwand [28]. Zudem tragen die T_{RM}-Zellen dazu bei, dass sich T-Zellen in der Gefäßwand erneuern und führen somit dazu, dass die Infiltrate bestehen bleiben [22]. Die Infiltrate lösen schließlich durch die Sezernierung von reaktiven oxidativen Spezies, reaktiven Stickstoffintermediaten, sowie Metallo-Matrix-Proteinasen und Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor) eine Remodellierung der Gefäßwand aus [25] [29, 31]. Es kommt zur Neoangiogenese, zum Verlust der glatten Muskelzellen sowie zur Zerstörung elastischer Membranlamellen und Elastinfasern in der Media und zum Wachstum von Neointima [22]

(Abbildung 3-2). Der Begriff Neointima bezeichnet das „Narbgewebe“ der Intima, das sich nach einer Gefäßverletzung bildet. Diese sogenannte Intimahyperplasie hat die Entstehung einer Stenose (Verengung) des Gefäßlumens zur Folge [12, 22].

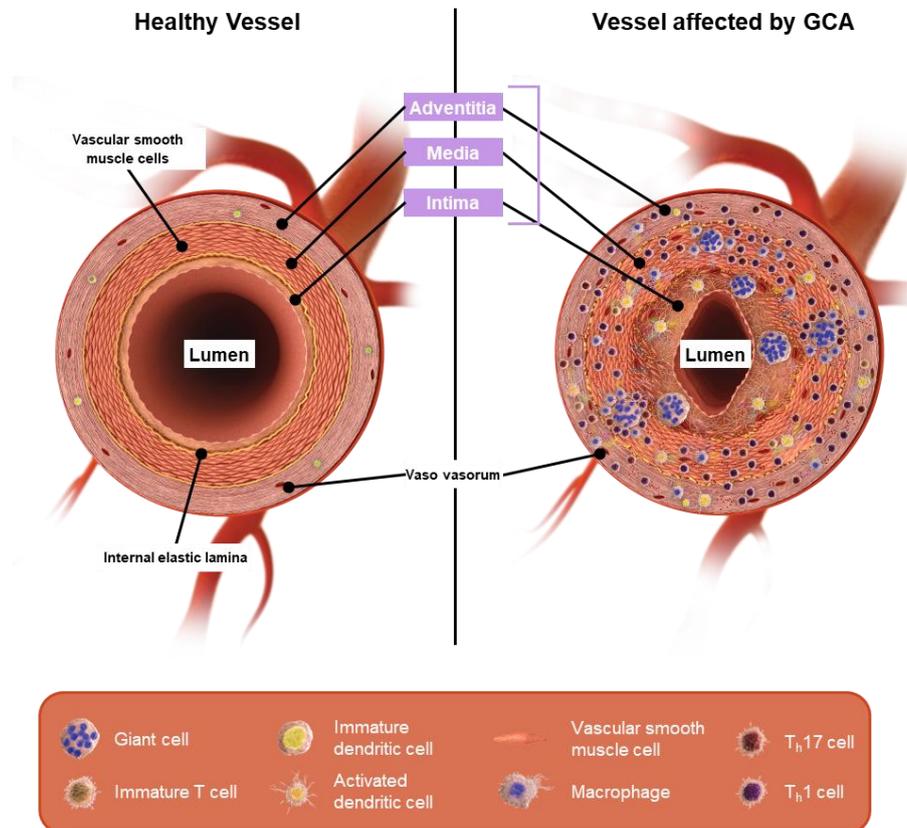


Abbildung 3-2: Remodellierung der Gefäßwand bei Vorliegen einer RZA

Quelle: Modifiziert nach [15]

Symptomatik und Verlauf

Die RZA ist eine schwerwiegende, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Systemerkrankung, die sich in unterschiedlichen Phänotypen manifestieren kann, welche einzeln oder überlappend vorkommen können und den Krankheitsverlauf beeinflussen [18]. Neben unspezifischen Symptomen, die auf die systemische Entzündung bei einer RZA zurückzuführen sind, wie z. B. Gewichtsverlust, leichtes Fieber, Fatigue, allgemeines Krankheitsgefühl und Nachtschweiß („B-Symptomatik“), gibt es RZA-spezifische Symptome, die sich je nach Ort der Entzündung in kraniale und extrakranielle Symptome einteilen lassen [1-3, 32].

Bei den kranialen Symptomen stellen akut einsetzende, anhaltende und sehr starke Kopfschmerzen eines der Hauptsymptome dar. Sie sind meist temporal, seltener parietal oder okzipital lokalisiert. Die Kopfschmerzen treten aufgrund einer Entzündung der Schläfenarterie (Arteria temporalis) auf und sind so schwerwiegend, dass sie durch die Einnahme von üblichen Analgetika kaum gelindert werden können [1-3]. Die Kopfschmerzen gehen mit einer ausgeprägten Berührungs- und Druckempfindlichkeit der Kopfhaut einher, die sich z. B. durch

Schmerzen beim Kämnen äußert [1-3]. Ist die Arteria carotis externa von der Entzündung betroffen und kommt es in der Folge zur Stenose und zur Ischämie der Kaumusculatur, entstehen belastungsabhängige Kieferschmerzen beim Kauen oder eine schmerzlose Kiefersperre [1-3]. Die Kieferclaudicatio wird zudem in bis zu 30 % der Fälle mit einer RZA-assoziierten Sehstörung in Verbindung gebracht [1]. Gelegentlich werden auch Kopfhaut oder Zungennekrosen beobachtet [1].

Bei einer Beteiligung der okulären Gefäße kann es zu einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION, Durchblutungsstörung des Sehnervenkopfs) oder zu Ischämien der extraokulären Augenmuskeln kommen. Infolgedessen treten bei den Patienten akute Sehstörungen, wie Amaurosis fugax (ein kurz anhaltender, selbstlimitierender, schmerzloser und meist einseitiger Visusverlust), Diplopie (Doppelbilder) oder auch beidseitiger Visusverlust auf. In etwa 20 % der Fälle stellt der Visusverlust das einzige erkennbare Symptom der RZA dar, da bei diesen Patienten Kopfschmerzen und systemische Symptome fehlen (okkulte RZA) [7, 33]. Bei einer neu aufgetretenen RZA mit akuter Sehstörung besteht für die Patienten die Gefahr, dauerhaft zu erblinden, was eine der gefürchtetsten Komplikationen der RZA darstellt. Doch auch bei vorübergehendem Sehverlust, z. B. durch eine Amaurosis fugax, tritt nahezu immer eine bleibende Sehminderung auf. Zudem geht bei 44 % der Patienten die Amaurosis fugax einem dauerhaften Visusverlust voraus [7]. Unbehandelt erleiden bis zu 37 % der Patienten einen permanenten Visusverlust [1-3]. Insbesondere bei Patienten über 65 Jahre ist die Erblindung eine gefährliche Komplikation, da dies eine höhere Sturzneigung bedingt, die in dieser Altersgruppe vermehrt zu Knochenbrüchen führt. Dies kann zur Folge haben, dass die Patienten ihre Selbstständigkeit und Mobilität verlieren und in ein Pflegeheim aufgenommen werden müssen. Hieraus resultiert nicht selten die Entstehung einer Depression [33]. Aufgrund der schwerwiegenden Folgen geht der permanente Sehverlust durch die RZA mit einer erhöhten Mortalität einher [33, 34].

Die extrakraniellen Symptome der RZA resultieren aus einer Beteiligung der Aorta und der Arterien der oberen Extremitäten. Am häufigsten sind hier die A. axillaris, die distale A. subclavia und die proximale A. brachialis betroffen [2]. Dies führt zu Claudicatio der Extremitäten, zu Ruheschmerz und Parästhesien [1-3]. Zwischen 40 % und 60 % der RZA-Patienten zeigen zudem Symptome einer Polymyalgia rheumatica, wie z. B. Morgensteifigkeit und Schmerzen im Becken- und / oder Schultergürtelbereich [1-3, 32]. Des Weiteren werden Pulsverlust sowie Blutdruckseitendifferenz der oberen Extremitäten beobachtet [1, 3].

Ist die Aorta durch das Vorliegen einer Aortitis direkt beteiligt, verläuft diese klinisch oft stumm, geht aber mit einem erhöhten Risiko für thorakale Aneurysmen einher. Hieraus resultiert ein erhöhtes Risiko für eine Aortendissektion, bei der es zur Aufspaltung der Gefäßwandschichten der Aorta und infolgedessen zu Einblutungen zwischen den Schichten kommt. Diese Aortendissektion ist eine schwerwiegende Komplikation der RZA, die zu einer Ruptur der Aorta führen kann und die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [2]. Zudem erhöht eine Beteiligung der Aorta das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die zur Mortalität dieser Patienten beitragen [1]. Es besteht insbesondere ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskuläre

Erkrankungen. Des Weiteren kann auch das vertebrobasiläre Stromgebiet (Vereinigung der beiden Arteriae vertebralis zur Arteria basilaris) von den entzündlichen Prozessen betroffen sein. Die Folge hiervon können zerebrale Ischämien, wie z. B. Schlaganfälle sein [1, 2]. Analog wurde ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), pulmonale Embolien (PE) und tiefe Beinvenenthrombosen (DVT), sowie weitere Komorbiditäten (wie Diabetes Typ 2 oder Depressionen) beschrieben [9, 10].

Aufgrund der oft schwerwiegenden Symptome und Folgekomplikationen, mit denen die RZA einhergeht, ist die Krankheitslast für betroffene Patienten beträchtlich. Sie leiden nicht nur unter den körperlichen Symptomen der Erkrankung, sondern auch unter einer massiven Einschränkung der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens. Hierbei spielt die Angst der Patienten vor Visusverlust und anderen schwerwiegenden Komplikationen, wie Aortendissektion, Schlaganfall oder kardiovaskulären Ereignissen eine maßgebliche Rolle [1]. Dazu kommen Belastungen durch Kopf- und muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschwäche und Fatigue. Viele Patienten fühlen sich aufgrund der Erkrankung deutlich in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt [35].

Krankheitslast und therapiebedingte Komplikationen

Bei Patienten mit RZA besteht ein hohes Risiko für krankheits- und therapiebedingte Komplikationen im Krankheitsverlauf. Studien belegen, dass bei Beteiligung der extrakraniellen Gefäße das Rezidivrisiko deutlich erhöht ist [2, 11, 36, 37]. Trotz initial guten Ansprechens auf eine GC-Monotherapie, entwickeln laut der S2k-Leitlinie bis zu 70 % der Betroffenen einen rezidivierenden Verlauf der Erkrankung, die eine Wiederaufnahme der Therapie bzw. eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich machen, was eine hohe kumulative GC-Exposition zur Folge hat und das Risiko für GC-assoziierte Erkrankungen für Patienten deutlich erhöht [38.] Innerhalb von 5 Jahren nach Erkrankung liegt die Rezidivrate sogar bei bis zu 80 %. [1, 37, 39, 40]. Zudem besteht bei Auftreten eines Rezidivs stets das Risiko erneuter vaskulärer Komplikationen [1]. Dementsprechend sind in Anbetracht der hohen Rezidivrate und der möglichen Folgen von rezidivbedingten Gefäß- und Organschäden engmaschige Kontrollen, insbesondere zu Erkrankungsbeginn notwendig. Die klinische Beurteilung und die Messung von serologischen Entzündungsparametern, insbesondere der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP), sind notwendiger Bestandteil der Kontrollen und der Verlaufsbeobachtung [1].

Trotz stattfindender GC-Monotherapie kommt es zu einer unzureichenden Suppression der RZA-Aktivität, insbesondere bei Dosisreduktion. Flammen die Symptome wieder auf, besteht das Risiko von RZA-assoziierten Akut- und Langzeitkomplikationen (z. B. Erblindung, Aneurysmen, Gefäßstenosen). Jedoch ist auch ein Aufrechterhalten einer (höher dosierten) GC-Monotherapie keine Option: Insbesondere für Patienten mit zunehmendem Alter geht eine GC-Monotherapie bei langer Therapiedauer mit gravierenden Nebenwirkungen und Risiken einher [41]. Auf Grund der oft mehrjährigen und wiederholt hoch dosierten Gabe von GC entwickeln bis 86 % aller Betroffenen innerhalb von 10 Jahren GC-assoziierte Komplikationen und Nebenwirkungen bzw. Folgeerkrankungen [38, 39]. Aus diesem Grund ist in der RZA der Bedarf an innovativen Therapien mit steroideinsparendem Potenzial, die sowohl für die

kontinuierliche bzw. Langzeitanwendung geeignet sind als auch eine langanhaltende Remission ermöglichen sehr hoch.

Insbesondere im Zusammenhang mit einer lang andauernden GC-Therapie kommt der sogenannten Cushing-Schwelle eine wichtige Bedeutung zu. Die Cushing-Schwelle bezeichnet jene GC-Dosis bei deren langfristige Überschreitung sich ein iatrogenes Cushing-Syndrom entwickeln kann. Das Cushing-Syndrom zeichnet sich durch Symptome wie Stammfettsucht, Stiernacken, ein rundes Gesicht („Vollmondgesicht“), Striae rubrae (Dehnungstreifen), Virilisierung sowie Osteoporose, Amenorrhoe, Fatigue, Pergamenthaut und Diabetes mellitus aus [42]. Ein langfristiges Überschreiten der Cushing-Schwelle (5 – 7,5 mg Prednison pro Tag) ist nachweislich mit Steroid-typischen Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen verbunden, die zum Teil irreversibel sind [43]. Eine längere Gesamtzeit der Einnahme einer GC-Dosis über der Cushing-Schwelle ist für die Patienten mit einer hohen kumulativen GC-Exposition und somit mit einem höheren Risiko für die Entstehung eines Cushing-Syndroms und somit GC-assoziierten Nebenwirkungen verbunden. In zahlreichen Studien sowie in einem Positionspapier der European League Against Rheumatism (EULAR) Task Force wird betont, dass eine Schwellen-Dosis von unter 5 mg vertretbar und effektiv ist [44-46]. Zudem wird in der S2k-Leitlinie die individuell niedrigste effektive GC-Dosierung von ≤ 5 mg Prednisolon-äquivalent täglich nach einem Jahr empfohlen [1]. Bei älteren Patienten mit RZA bestehen häufig Komorbiditäten, die durch eine langfristige GC-Therapie ausgelöst oder verschlimmert werden. Zu den häufigsten GC-assoziierten Komplikationen gehören die Entstehung oder Aggravierung bereits bestehender Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz. Das Risiko von schwerwiegenden Infektionen und kardiovaskulären Ereignissen ist insbesondere bei an RZA Erkrankten unter höheren GC-Dosen erhöht und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Gleichzeitig kann es therapiebedingt zu einer Verschlechterung eines Diabetes mellitus kommen [1, 38, 47]. Bis zu 90 % der mit GC behandelten Patienten erleben mindestens ein unerwünschtes Ereignis [38].

Nicht zuletzt wirken sich das Auftreten von Nebenwirkungen oder Komplikationen im Zusammenhang mit einer langfristigen GC-Therapie und die Angst davor negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [1, 35]. Sie können jedoch auch psychische Veränderungen hervorrufen und so bspw. zu Depressionen oder Schlafstörungen führen [48, 49].

Diagnose

Bei Auftreten von Symptomen, die den Verdacht auf eine RZA nahelegen, insbesondere bei Vorliegen akuter Sehstörungen, muss so schnell wie möglich eine diagnostische Abklärung erfolgen [1, 3]. Aufgrund der Gefahr einer dauerhaften Erblindung darf die Therapieeinleitung nicht durch die Diagnostik verzögert werden, so dass in jedem Fall der Beginn einer GC-Therapie im akuten Zustand angezeigt ist [1-3].

Neben einer gezielten Anamnese soll eine Labordiagnostik durchgeführt werden, welche auch die unspezifischen Entzündungsparameter BSG und CRP beinhaltet [1-3]. Sind neben den anderen Symptomen BSG und CRP erhöht und können Infektionen als Ursache ausgeschlossen

werden, gilt dies als weiteres Anzeichen für das Vorliegen einer RZA [3]. Neben der BSG und des CRP liegen darüber hinaus häufig erhöhte Fibrinogenwerte sowie eine Thrombozytose und eine Hyperferritinämie vor [2]. Über die Anamnese und die internistischen Basisuntersuchungen hinaus kann eine eingehende Untersuchung der arteriellen Gefäße zusätzliche Hinweise auf eine RZA liefern [1].

Zur Absicherung der Diagnose einer RZA kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz. Da keins der zur Verfügung stehenden Verfahren eine hundertprozentige Sensitivität aufweist und eine negative Bildgebung das Vorliegen einer RZA nicht ausschließt, muss immer der klinische Gesamtkontext betrachtet werden bzw. müssen gegebenenfalls mehrere diagnostische Verfahren kombiniert werden [1].

Besteht der Verdacht einer prädominant kraniellen RZA, wird für die Untersuchung der Temporalarterie und ihrer parietalen und temporalen Äste die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) eingesetzt [1, 2]. Der Leitbefund der FKDS ist das sogenannte Halo-Zeichen. Dies ist ein echoarmer, meist konzentrischer Randsaum um das Lumen der Arterie, der in zwei Ebenen sichtbar und nicht komprimierbar ist und der durch das entzündliche Infiltrat und das begleitende Ödem verursacht wird [1, 2]. Liegt neben dem Halo-Zeichen noch eine typische RZA-Symptomatik vor, kann auf weitere diagnostische Maßnahmen verzichtet werden [2]. Steht eine FKDS nicht zur Verfügung oder sind die Untersuchungsergebnisse nicht schlüssig, stellt die hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) der oberflächlichen Schädelarterien eine Alternative dar. In Kombination mit einer MR-Angiographie können auch die großen extrakraniellen Gefäße beurteilt werden, ohne dass eine erneute Kontrastmittelgabe notwendig ist [1]. Auch in der Bildgebung mittels Computertomographie (CT) und CT-Angiographie (CTA) zeigen sich im Einzelfall Hinweise auf das Vorliegen einer kraniellen RZA mit Beteiligung der Temporalarterien [1, 2]

Für den Nachweis einer extrakraniellen RZA wird primär die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG-PET), gegebenenfalls in Kombination mit einer CT, angewandt [1]. Die ^{18}F FDG-PET(-CT) gilt als das sensitivste Verfahren zur Darstellung auch einer geringen entzündlichen Beteiligung der großen extrakraniellen Gefäße [2]. Entzündliche Veränderungen in der Gefäßwand von großen intrathorakalen Gefäßen, wie auch entzündliche bedingte Stenosen und Aneurysmen, können mittels kontrastmittelgestützter CTA oder ^{18}F FDG-PET(-CT) dargestellt werden. Ist eine konzentrische Wandverdickung der thorakalen Aorta von $> 2,2$ mm zu erkennen, deutet dies auf das Vorliegen einer RZA hin [1].

Bei begründetem klinischem Verdacht auf eine kraniale RZA und bei negativen bzw. nicht eindeutigen Befunden in der Bildgebung oder wenn eine aussagekräftige Bildgebung nicht zur Verfügung steht, wird die Temporalarterienbiopsie (TAB) zur histologischen Diagnosesicherung herangezogen [1]. Hierbei wird ein Stück der Temporalarterie entnommen und histopathologisch auf für RZA charakteristische Gefäßwandveränderungen untersucht. Da es bei der RZA zum diskontinuierlichen Befall der Gefäße (den sogenannten skip lesions) kommt, sollte die Probenlänge mindestens 1 cm, idealerweise 1,5 cm, betragen [1].

Aufgrund der sofortigen Einleitung einer GC-Therapie nimmt die Sensitivität der bildgebenden Verfahren und der histopathologischen Untersuchungen deutlich ab [1, 3]. Bildgebende Verfahren sollten daher innerhalb von drei Tagen nach Beginn der GC-Therapie durchgeführt werden [1]. Bei der TAB besteht bis mindestens vier Wochen nach Beginn der Therapie die Möglichkeit eine RZA nachzuweisen, dennoch sollte sie optimalerweise innerhalb von wenigen Tagen nach Therapiebeginn durchgeführt werden [1].

Verlaufskontrolle

Zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit RZA werden regelmäßige klinische und laborchemische Untersuchungen empfohlen, wobei keine Daten dazu vorliegen, in welchen Intervallen dies geschehen soll [1, 50]. Angesichts des hohen Rezidivrisikos und der möglichen schwerwiegenden Folgen rezidivbedingter Gefäß- und Organschäden ist jedoch insbesondere zu Behandlungsbeginn eine engmaschige Kontrolle üblich (im ersten Jahr alle ein bis drei Monate, anschließend alle drei bis sechs Monate, evtl. jährliche Nachsorge bei rezidivfreier Remission) [1].

Bislang gibt es für die RZA keine krankheitsspezifischen Messinstrumente zur Messung der Krankheitsaktivität und es sind keine eindeutigen Biomarker bekannt, die klar auf eine RZA hinweisen. Somit bestehen Diagnose und Verlaufskontrolle aus einer Kombination von Anzeichen und Symptomen, die auf eine RZA hinweisen, und der Kontrolle von Laborparametern (insbesondere BSG und CRP). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind BSG und CRP fast immer erhöht und stellen somit ein wichtiges Kriterium in der diagnostischen Abklärung dar. Insbesondere in Fällen mit klinisch stummem Verlauf oder mit nicht eindeutiger Symptomatik können die BSG und das CRP Aufschluss darüber geben, ob eine RZA vorliegt oder nicht. Somit sind sie auch für die rechtzeitige Identifikation und Behandlung von schwerwiegenden Folgekomplikationen von großer Relevanz. Sie sind Teil der ACR- / EULAR-Kriterien zur Diagnose der RZA und werden von der deutschen S2k-Leitlinie als Teil der Beschreibung der RZA-typischen Symptome genannt [1, 3, 4].

Neben der Symptomfreiheit kommt der Erhöhung von Entzündungsmarkern, insbesondere der BSG und dem CRP, in Bezug auf das zentrale Therapieziel der Remission und die Prognose der Erkrankung eine besondere Bedeutung zu. Gemäß der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission sind neben der Symptomfreiheit auch die serologischen Entzündungsparameter fester Bestandteil der Messung der Krankheitsaktivität [3]. Die S2k-Leitlinie empfiehlt ebenfalls die Bestimmung der BSG und des CRP zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung der Remission [1]. Neben aufwendigeren Bildgebungsverfahren sind die Entzündungsmarker die einzige Möglichkeit für eine objektive Überwachung des Krankheitsverlaufs, da es keine evidenzbasierten Kriterien für die Remission gibt [1]. Insbesondere bei Patienten, die zum Zeitpunkt eines Rezidivs keine eindeutigen Anzeichen und Symptome der RZA aufweisen (wie z. B. starke Kopfschmerzen), ist die Bestimmung des CRP essenziell zur Beurteilung der Krankheitsaktivität [3].

Verschiedene Studien zeigten, dass in ca. 20 % der Rezidive RZA-Symptome auftreten, ohne dass abnormale Entzündungsparameter (BSG / CRP) festgestellt werden [37, 51]. In fast 50 %

aller Fälle zeigen sich Rezidive durch das Wiederauftreten von Symptomen und die Erhöhung der Entzündungsparameter [37]. Ein asymptomatischer Anstieg der Entzündungsparameter wurde in ca. 30 % der Rezidive berichtet [37]. Dieser zunächst asymptomatische Anstieg kann jedoch als eine Art Frühwarnzeichen für das Auftreten eines Rezidivs gesehen werden. In einer weiteren Studie zur Untersuchung der Behandlung der RZA folgte auf einen asymptomatischen Anstieg der BSG auf ≥ 40 mm/h in 80 % der Fälle ein klinisches Rezidiv. Zudem hatten Patienten mit einem isolierten Anstieg der BSG, verglichen mit Patienten ohne einen Anstieg der BSG, ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu erfahren [52], weshalb die serologischen Entzündungsparameter neben der Verlaufsbeobachtung auch zur Erkennung von Rezidiven relevant sind. In der GiACTA-Studie, die den Einsatz von Tocilizumab zu der Behandlung der RZA untersuchte, lagen bei einem Drittel der Placebo-Patienten symptomatische Rezidive ohne eine Erhöhung des CRP vor, während bei mehr als 50 % der Placebo-Patienten ein erhöhtes CRP jedoch keine Symptome beobachtet wurden [53]. Aufgrund der beschriebenen möglichen Variabilität bei der Bestimmung von Rezidiven müssen entweder Anzeichen und Symptome der RZA oder eine Erhöhung der Laborparameter in Kombination mit einer GC-Dosiserhöhung erhoben werden, die in diesem Fall für die Beurteilung eines klinisch relevanten Rezidivs ausschlaggebend ist.

Zudem kann die RZA zu einer Vielzahl von Folgekomplikationen führen, die von der Schwere und der Progression der Erkrankung abhängen. Schwerwiegende Folgekomplikationen werden z. B. durch die direkte Beteiligung der Aorta verursacht. So ist die Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen sowie das Risiko für eine Dilatation der Aorta bei Patienten mit aortalen Manifestationen erhöht. Die pathologischen Veränderungen der Aorta können schließlich zu einer Ruptur der Aorta führen und sind daher mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [2]. Ferner erhöht eine Beteiligung der Aorta das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die ebenfalls zur erhöhten Mortalität dieser Patienten beitragen [1]. Da die den Veränderungen der Aorta zugrundeliegende Aortitis klinisch oft stumm verläuft, kommt der Überwachung der Laborparameter bei der Erkennung einer Beteiligung der Aorta ebenfalls eine wichtige Bedeutung zu.

Neben der Überwachung des Krankheitsverlaufs kann das Vorliegen bzw. die Abwesenheit von erhöhten Entzündungswerten zum Zeitpunkt der Diagnose auch einen prädiktiven Wert für die Bestimmung des Krankheitsverlaufs und für die Einschätzung des Risikos für schwerwiegende Folgekomplikationen haben. So gibt es Hinweise darauf, dass RZA-Patienten mit einer starken Entzündungsreaktion (klinische Symptome + erhöhte Entzündungsmarker) zum Zeitpunkt der Diagnose ein geringeres Risiko für die Entwicklung von kranialen Ischämien aufweisen als Patienten mit einer niedrigen Entzündungsreaktion [54]. Gleichzeitig ist diese initiale systemische Entzündungsreaktion aber auch mit einem erhöhten Risiko für Rezidive und somit auch für krankheitsbedingte Folgekomplikationen verbunden [40, 55].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Verlaufskontrolle der RZA ab der erstmaligen Diagnose immer die Kombination aus der Überwachung der Anzeichen / Symptome der RZA und der Entzündungsparameter BSG und CRP beinhalten sollte. Insbesondere bei Patienten mit

einem hohen Risiko für schwerwiegenden Folgekomplikationen sind die Entzündungsparameter essenziell für eine frühestmögliche Erkennung von Rezidiven bzw. einem sich verschlechternden Krankheitsverlauf.

Charakterisierung der Zielpopulation

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellerarteriitis bei erwachsenen Patienten [56]. Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind dementsprechend erwachsene Patienten mit Riesenzellerarteriitis.

Diese Patienten wurden vom G-BA in die folgenden zwei Populationen aufgeteilt, die sich in ihrer Eignung für eine alleinige Therapie mit systemischen GC unterscheiden [57]:

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

Definition von Population A und B

Laut dem G-BA können entsprechend der Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) von Population B sowohl RZA-Patienten mit Rezidiv als auch refraktäre RZA-Patienten oder Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben, oder Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein [57]. Daraus ergibt sich, dass Population A alle Patienten aus der Zielpopulation umfasst, die nicht in Population B vom G-BA definiert werden.

Um die Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), zu charakterisieren, werden die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien berücksichtigt, was die bestmögliche Annäherung an Population A darstellt. Die S2k-Leitlinie und die EULAR empfehlen bei Erstdiagnose einer RZA grundsätzlich eine initiale Akuttherapie mit GC [1, 3, 57]. Bei Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne signifikante Komorbiditäten, die das Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen oder Komplikationen beinhalten, wird zunächst versucht, eine Remission mittels einer GC-Monotherapie zu erreichen. Nach Erreichen der Remission soll die GC-Dosis unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos schrittweise reduziert und, wenn möglich, komplett ausgeschlichen werden [1, 3].

Liegen bei Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA Kontraindikationen für eine GC-Monotherapie vor, wie z. B. Unverträglichkeit, hoher GC-Bedarf oder auch Komorbiditäten, die ein erhöhtes Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen oder Komplikationen mit sich bringen, oder handelt es sich um einen rezidivierenden Verlauf der RZA, empfehlen die Leitlinien die Hinzunahme einer GC-einsparenden Therapie [1, 3]. Zu den häufigsten GC-assoziierten Komplikationen gehören die Entstehung oder Aggravierung bereits bestehender Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz. Bei Beginn einer Therapie wird deren Vorhandensein oder ein anzunehmendes Risiko für ihre

Entwicklung üblicherweise mit erhoben, da sie maßgeblich für die Therapieentscheidung sind. Hierbei ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass höhere kumulative GC-Dosen das Risiko für das Auftreten oder die Verschlimmerung von GC-assoziierten Komplikationen erhöhen, so dass ein höherer GC-Bedarf als Faktor in die Entwicklung des Therapiekonzeptes einfließen sollte [41]. Allerdings wird in der S2k-Leitlinie auch erwähnt, dass ein verlässlicher Parameter zur Abschätzung von GC-Bedarf nicht verfügbar ist [1]. Gemäß den Leitlinien wird bei diesen Patienten bei einer Erstdiagnose neben der akuten, hochdosierten GC-Therapie auch eine GC-einsparende Therapie mit Tocilizumab gegeben, weswegen sie der Population B zuzuordnen sind [1, 3]. Die GC-einsparende Therapie soll es ermöglichen, die GC zügiger auszuschleichen und gleichzeitig die Remission aufrechtzuerhalten sowie das Rezidivrisiko zu reduzieren.

Unter Berücksichtigung der Leitlinien werden in Population A RZA-Patienten mit neu aufgetretener RZA ohne GC-induzierte oder GC-aggravierte Komorbiditäten und Komplikationen bzw. Nebenwirkungen oder ohne das Vorhandensein eines Risikos diese zu entwickeln sowie RZA-Patienten ohne eine Unverträglichkeit gegenüber GC, eingeschlossen, da sie für eine alleinige Therapie mit systemischen GC in Frage kommen. Da kein verlässlicher Parameter zur Abschätzung des hohen GC-Bedarfs verfügbar ist, kann das Kriterium nicht zur Herleitung der Population A herangezogen werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele

Die RZA ist eine schwerwiegende, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Systemerkrankung. Die Erkrankung kann sich in unterschiedlichen Phänotypen manifestieren, welche einzeln oder überlappend vorkommen können und den Krankheitsverlauf beeinflussen. In Deutschland besteht ein hoher therapeutischer Bedarf innerhalb der Indikation der RZA, da Behandlungsmöglichkeiten für Patienten begrenzt sind.

Die Therapieziele bei Patienten mit einer RZA sind die Verhinderung akuter und später Komplikationen durch die Erkrankung, beziehungsweise durch die Toxizität der medikamentösen Therapie, die Reduktion der Mortalität sowie der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität [1]. Das Erreichen einer Remission und die Vermeidung von Rezidiven spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Weitere Ziele sind die Reduktion möglicherweise tödlicher Komplikationen, wie z. B. eine Aortenruptur, sowie die Aufrechterhaltung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [1].

Das Erreichen einer Remission ist üblicherweise durch den Rückgang der Anzeichen und Symptome der aktiven RZA sowie der Normalisierung der Entzündungsparameter gekennzeichnet [3]. In der S2k-Leitlinie der DGRh wird eine Remission anhand der folgenden Parameter definiert [1]:

- Abwesenheit aller klinischer Anzeichen und Symptome, die einer Großgefäßvaskulitis zuzuordnen sind

und

- Normalisierung von BSG und CRP

Bei Patienten mit extrakranieller Erkrankung soll es zusätzlich keinen Hinweis auf progrediente Gefäßstenosen oder -dilatation geben.

Unter Einsatz einer akuten GC-Therapie soll die aktive Erkrankung möglichst schnell unter Kontrolle gebracht werden. Aufgrund der möglichen GC-induzierten oder GC-aggravierten Komplikationen, die insbesondere bei einer Langzeitbehandlung auftreten können, ist die Reduktion der GC-Dosis nach Erreichen der Remission ein wichtiges Therapieziel in der RZA. Der S2k-Leitlinie entsprechend sollte die GC-Reduktion unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive GC-Dosierung angestrebt werden, einschließlich eines individuell gesteuerten vollständigen Ausschleichens der GC bei nach einem Jahr anhaltender Remission [1]. Als mögliches Vorgehen für das Ausschleichen der GC bei einer GC-Monotherapie gibt die S2k-Leitlinie folgende Orientierungswerte an: Nach Erreichen der Remission soll eine Reduktion der GC-Dosis auf 10 – 15 mg / Tag innerhalb von zwei bis drei Monaten erreicht werden und eine Reduktion auf ≤ 5 mg / Tag nach einem Jahr [1].

Gelingt die Reduktion der GC-Dosis auf ≤ 5 mg / Tag wird damit ebenfalls das Behandlungsziel erreicht, die GC-Dosis so weit zu reduzieren, dass die Cushing-Schwelle unterschritten wird. Die Reduktion der GC-Dosis ist jedoch immer mit dem Risiko für das Auftreten eines Rezidivs verbunden. Daher muss sorgfältig zwischen dem Rezidivrisiko und den möglichen GC-assoziierten Komplikationen abgewogen werden. Da jedes Rezidiv mit einer Erhöhung der GC-Dosis und somit zu einer höheren kumulativen GC-Exposition führt, die ihrerseits mit einem höheren Risiko für GC-assoziierte Komplikationen verbunden ist, stellt die Vermeidung von Rezidiven ein signifikantes Therapieziel in der RZA dar [3].

Hinweise für ein Rezidiv können ein anderweitig nicht erklärbarer Anstieg der Entzündungsparameter, das Wiederauftreten krankheitsspezifischer Symptome (inkl. akutem Auftreten von ischämischen Komplikationen, + / - Anstieg der Entzündungsparameter) oder auf eine fortbestehende aktive Entzündung hindeutende Befunde in der Bildgebung sein [1]. Zudem wird eine Unterscheidung in leichte und schwere Rezidive vorgenommen, die für die weitere Dosierung der GC-Therapie entscheidend ist. Zeigen sich beim Wiederauftreten der Erkrankung klinische Zeichen für eine Ischämie (z. B. Kieferclaudicatio, RZA-bedingter Visusverlust oder Insult) oder wird eine aktive aortale Entzündung mit daraus folgender Großgefäßdilatation, -stenose oder -dissektion nachgewiesen, handelt es sich um ein schweres Rezidiv [1, 3].

Ein leichtes Rezidiv ist das Wiederauftreten einer aktiven RZA, die nicht die Kriterien eines schweren Rezidivs erfüllen [1, 3]. Die Vermeidung von Rezidiven, d. h. die Aufrechterhaltung der Remission, ist nicht nur eine wichtige Voraussetzung dafür, dass schwerwiegende Folgekomplikationen verhindert werden, sie trägt zusätzlich zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patienten bei. Insbesondere die Angst der Patienten vor permanentem Visusverlust und vor GC-assoziierten Komorbiditäten beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten. Es hat sich gezeigt, dass sich die Lebensqualität der Patienten wieder der von Gesunden annähert, wenn eine anhaltende Remission unter niedrigdosierten oder ausgeschlichenen GC erreicht werden kann [1].

Die bisherige Standardbehandlung der RZA bestand aus einer oftmals langfristigen GC-Therapie. Jedoch lässt sich damit die Erkrankung häufig nur unzureichend kontrollieren, da es nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der GC-Therapie zu Rezidiven kommt und die GC-Therapie zudem mit einem hohen Risiko für GC-assoziierte Komorbiditäten einhergeht.

Für erwachsene Patienten mit RZA ist seit 2017 nur der IL-6-Rezeptor-Antagonist (IL-6) Tocilizumab für die Behandlung in Deutschland zugelassen. Tocilizumab wird additiv als GC-einsparende Therapie eingesetzt [38, 58]. Laut der S2k- und der EULAR-Leitlinie kommt Tocilizumab für Patienten in Frage, bei denen bereits zu Behandlungsbeginn Risiken für die Entstehung oder Aggravierung von GC-assoziierten Komorbiditäten bestehen oder für Patienten, die bereits ein oder mehrere Rezidive erlitten haben [1, 3].

Da sich seit dem Jahr 2017 die Therapielandschaft nicht weiterentwickelt hat, wird der Bedarf an neuen und hochwirksamen Therapieoptionen mit GC-einsparender Wirkung, die auch für den kontinuierlichen Einsatz geeignet sind, sehr deutlich. Eine dauerhafte Verbesserung der schwerwiegenden Symptome durch die Einleitung einer anhaltenden Remission, die Vermeidung von Folgekomplikationen bei gleichzeitig schnellerer Reduktion der GC und die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes beziehungsweise der Lebensqualität der Patienten steht bei der Behandlung im Mittelpunkt. Die möglichen Therapieoptionen der RZA werden nachfolgend anhand der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinie dargestellt.

Aktuelle Therapieoptionen

Therapiealgorithmus bei Riesenzellarteriitis

In Abbildung 3-3 ist der in der S2k-Leitlinie empfohlene Therapiealgorithmus bei Riesenzellarteriitis abgebildet [1]. Bei begründetem Verdacht auf eine aktive RZA sollte umgehend mit einer akuten GC-Therapie begonnen und die Diagnostik schnellstmöglich abgeschlossen werden. Liegt zudem ein Visusverlust oder eine Amaurosis fugax vor, sollen die Patienten für mehrere Tage mit einem hochdosierten intravenösen Methylprednisolon-Puls behandelt werden, um bleibende Sehstörungen zu verhindern. Die abschließende Diagnosesicherung soll die Einleitung der oralen GC-Therapie nicht verzögern. Besteht bereits zu Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko für die Entstehung oder Aggravierung von GC-assoziierten Komplikationen oder besteht voraussichtlich ein hoher GC-Bedarf, kann die Hinzunahme einer GC-einsparenden Therapie in Betracht gezogen werden [1].

Nach Erreichen der Remission soll die GC-Dosis schrittweise auf die individuell niedrigste effektive GC-Dosis reduziert oder wenn möglich komplett ausgeschlichen werden. Die angestrebten Zieldosierungen in der GC-Reduktionsphase liegen bei 10 bis 15 mg Prednisolon-äquivalent täglich nach drei Monaten, sowie ≤ 5 mg täglich nach einem Jahr. Kommt es während der GC-Reduktionsphase zu einem Rezidiv, wird die GC-Dosis je nach Schwere des Rezidivs angepasst. Handelt es sich um ein leichtes Rezidiv wird die GC-Dosis auf die letzte Dosis erhöht, die effektiv war. Bei einem schweren Rezidiv wird die GC-Dosis auf eine dieselbe Dosis erhöht, mit der eine neu diagnostizierte RZA behandelt werden würde. Zusätzlich kann eine GC-einsparende Therapie begonnen oder eine bestehende GC-einsparende Therapie optimiert werden. Nach wiedererlangter Krankheitskontrolle soll dann erneut die Reduktion der GCs auf die individuelle Zieldosis angestrebt werden.

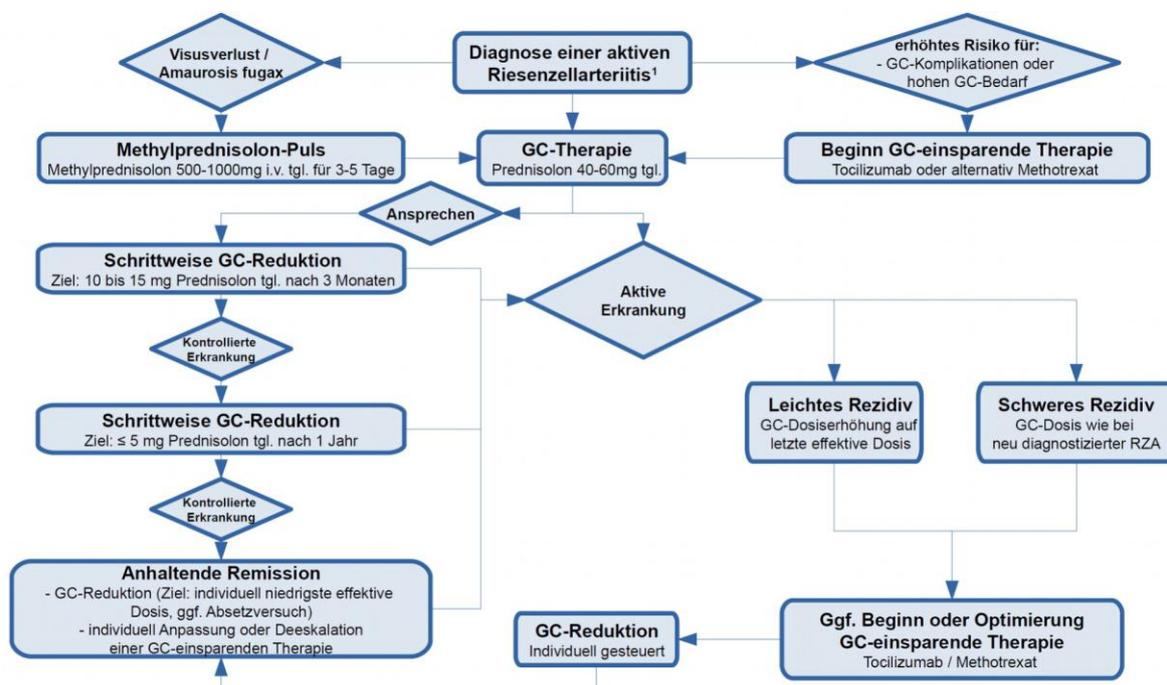


Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus bei Riesenzellarteriitis

¹Beginn einer akuten GC-Therapie umgehend bei begründetem Verdacht auf RZA und rasche Komplettierung der Diagnostik
GC: Glukokortikoide; i.v.: Intravenös; RZA: Riesenzellarteriitis

Quelle: [1]

Glukokortikoide

Bei erwachsenen Patienten mit einer aktiven RZA ohne Sehstörungen empfehlen die deutsche S2k-Leitlinie sowie die EULAR-Leitlinie bei Erstdiagnose eine initiale Akuttherapie mit GC. Die empfohlene Initialdosis liegt zwischen 40 bis 60 mg Prednisolonäquivalent. Insbesondere zu Beginn der Behandlung werden akut hohe Dosen von GC benötigt, um das entzündliche Geschehen unter Kontrolle zu bringen und einen Visusverlust oder andere irreversible Symptome zu verhindern [1, 2]. Bei akutem Visusverlust oder einer Amaurosis fugax im Rahmen einer aktiven RZA (oder eines begründeten RZA-Verdacht) wird eine sofortige höherdosierte GC-Pulstherapie mit 500 bis 1000 mg Methylprednisolon intravenös täglich über

3 bis 5 Tage empfohlen. Im Anschluss erfolgt dann eine GC-Behandlung mit der gleichen Initialdosis (40 – 60 mg) wie bei Patienten ohne Sehstörungen. Liegen zu Beginn der Behandlung bereits ein erhöhtes Risiko für GC-assoziierte Komplikationen oder ein hoher GC-Bedarf vor, können zur initialen Akuttherapie GC-einsparende Medikamente hinzugenommen werden. Aufgrund des erheblichen Risikos für unerwünschte Wirkungen und Komplikationen, die mit einer dauerhaften GC-Gabe verbunden sind, wird im Laufe der Behandlung angestrebt, auf eine möglichst niedrige Dosierung mit niedrigerem Komplikationsrisiko zu reduzieren [1]. Nach Erreichen einer Remission soll die GC-Dosis daher bei einer Monotherapie schrittweise reduziert werden (GC-Tapering). Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt eine Dosis von 10 bis 15 mg Prednisolonäquivalent täglich nach drei Monaten, sowie das Erreichen der individuell niedrigsten effektiven Zieldosis von ≤ 5 mg täglich nach einem Jahr. Das Ziel ist dabei, die niedrigste effektive GC-Dosierung zu erreichen, einschließlich eines vollständigen Ausschleichens, wenn die Remission ein Jahr andauert [1]. Ist das vollständige Ausschleichen nicht möglich, sollte versucht werden, eine Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle zu erreichen, da hierdurch das Risiko der Entstehung eines Cushing-Syndroms und anderer GC-assoziiertes Komplikationen reduziert werden kann [44].

Bisher waren, oftmals langfristig verabreichte, GC die Standardbehandlung in der Therapie der RZA. Sowohl die Leitlinien als auch publizierte Daten zur Therapie der RZA mit einer GC-Therapie zeigen jedoch, dass sich die Erkrankung langfristig mit GC häufig nur unzureichend kontrollieren lässt [1, 3]. Obwohl viele der akuten Symptome der RZA, wie Fieber oder Kopfschmerzen, durch die Therapie mit GC schnell abklingen, erfordert die Linderung der ischämischen Komplikationen, wie z. B. der Kieferclaudicatio, eine längerfristige Behandlung mit GC. So lässt sich bspw. auch bei Vorliegen einer klinischen Remission z. T. noch über Monate hinweg eine Wandverdickung der Aorta nachweisen [2, 12]. Nach Beendigung bzw. Reduktion der GC-Dosis kommt es bei bis zu 70 % der Patienten zu Rezidiven, die eine Wiederaufnahme der Therapie bzw. eine Dosiserhöhung erforderlich machen, was eine hohe kumulative GC-Exposition zur Folge hat. Mehrere große Kohortenstudien belegen, dass die GC-Monotherapie bei langfristiger Gabe bei Patienten mit RZA mit der Entwicklung GC-assoziiertes Bergleiterkrankungen bzw. einer Verschlechterung bekannter Komorbiditäten einhergeht. Als Konsequenz der oft mehrjährigen und wiederholten Gabe von hochdosierten GC entwickeln innerhalb von 10 Jahren bis zu 86 % aller Patienten mit einer RZA GC-assoziiertes Komplikationen oder Folgeerkrankungen [38, 39, 41, 47, 50, 59-62]. Bekannte durch die GC-Therapie induziertes und verstärktes Komplikationen und Komorbiditäten sind unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen [1, 3].

Ein Grund für diesen hohen Anteil an rezidivierenden Verläufen ist die selektive Suppression der Zytokin-freisetzenden Th-Zellen. So wird zwar die Aktivität von Th17-Zellen schon von kleinsten Mengen GC inhibiert, Th1-Zellen sind jedoch gegenüber GC unempfindlich [12, 29]. Da die akuten Symptome der RZA hauptsächlich von einer Überproduktion von IL-17 und Th17-fördernden Zytokinen ausgelöst werden, ist die Verbesserung der akuten Symptomatik auf die Wirkung der GC auf die Th17-Zellen zurückzuführen. Aufgrund der nicht inhibierten Aktivität der Th1-Zellen kommt es jedoch weiterhin zu Rezidiven [12, 29].

Glukokortikoid-einsparend Therapie

Seit dem Jahr 2017 ist Tocilizumab für die Behandlung der RZA in der EU zugelassen [63]. Tocilizumab inhibiert die löslichen und membrangebundenen IL-6-Rezeptoren und weist eine antiinflammatorische Wirkung auf. Die Wirksamkeit von Tocilizumab beruht auf der maßgeblichen Rolle, die IL-6 bei der Differenzierung von T-Helferzellen zu Th17-Zellen spielt [64].

Da Tocilizumab ebenso wie die GC seine Wirkung über die Th17-Zellen entfaltet, kann es als GC-einsparende Therapie eingesetzt werden. Die S2k- und die EULAR-Leitlinie empfehlen den Einsatz von GC-einsparenden Therapien zum einen bei Patienten, bei denen bereits zu Behandlungsbeginn Risiken für die Entstehung oder Aggravierung von GC-assoziierten Komorbiditäten bestehen, zum anderen kann die Hinzunahme von GC-einsparenden Wirkstoffen nach Auftreten eines Rezidivs in Betracht gezogen werden [1, 3]. Es zeigte sich, dass unter einer Kombinationstherapie aus Tocilizumab und dem GC Prednison ein zügigeres *GC-Tapering* möglich war und die Patienten eine längere GC-freie Phase der Remission aufwiesen als unter GC-Monotherapie [65]. Ohne den Einsatz einer GC-einsparenden Therapie empfehlen die Leitlinien das komplette Ausschleichen der GC innerhalb eines Jahres nach Erreichen der Remission [1, 3]. Unter Tocilizumab konnten die Patienten in der GiACTA-Studie die GC innerhalb von 26 Wochen ausschleichen bei im Vergleich zu Placebo länger andauernden GC-freier Remission [65].

Unabhängig vom Einsatz einer GC-einsparenden Therapie sind in Anbetracht der hohen Rezidivrate der RZA und der möglichen Folgen von rezidivbedingten Gefäß- und Organschäden insbesondere zu Behandlungsbeginn engmaschige Kontrollen üblich, die neben einer klinischen Beurteilung auch die Erhebung von Entzündungsparametern beinhalten [1]. Aufgrund des Wirkprinzips gehen Rezidive unter einer Therapie mit Tocilizumab allerdings in der Regel nicht mit einem Anstieg von BSG und CRP einher, wodurch die Verlaufskontrolle und damit auch die frühzeitige Erkennung von Rezidiven erschwert wird [1, 3]. IL-6 wird während Entzündungsreaktionen freigesetzt und löst die Akut-Phase-Reaktion in der Leber aus. Es bindet an IL-6-Rezeptoren auf den Hepatozyten und aktiviert den JAK-STAT-Signalweg, was zur Synthese von Akut-Phase-Proteinen wie CRP und Fibrinogen führt [66]. Durch seine proinflammatorischen Eigenschaften beschleunigt IL-6 indirekt die BSG, da es die Fibrinogenproduktion steigert und so die Aggregation von Erythrozyten fördert. Da Tocilizumab IL-6-Rezeptoren inhibiert und somit auch die Synthese von CRP und Fibrinogen hemmt, sind CRP und BSG nicht für die Verlaufskontrolle der RZA unter einer Behandlung mit Tocilizumab geeignet.

Insbesondere vor der Zulassung von Tocilizumab wurden auch Studien mit Methotrexat (MTX) durchgeführt. MTX ist in dieser Indikation nicht zugelassen. In der Leitlinie wird nicht empfohlen, MTX regelhaft einer Tocilizumab-Therapie vorzuziehen. Darüber hinaus ist die Evidenz für die Anwendung von MTX für die RZA aufgrund der inkonsistenten Evidenz als gering anzusehen, sodass der Nutzen einer Therapie mit MTX nicht abschließend beurteilt werden kann [1, 58].

Weitere Wirkstoffe aus dem Bereich der Immunsuppressiva und der Biologika wurden in der Anwendung bei der RZA untersucht, jedoch waren die Ergebnisse nicht aussagekräftig bzw. konnte für die Wirkstoffe keine Wirksamkeit belegt werden [1].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Upadacitinib

Therapeutischer Bedarf

Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in der RZA vermögen zwar die Symptome und Anzeichen der Erkrankung zu lindern und ermöglichen dadurch eine gewisse Krankheitskontrolle, dennoch kommt es insbesondere unter einer GC-Monotherapie, speziell in der Phase des GC-Taperings, häufig zu Rezidiven [1, 3]. Durch den Einsatz von GC-einsparenden Therapien wie Tocilizumab wird das raschere Ausschleichen der GC ermöglicht, dennoch wird das entzündliche Geschehen, welches der RZA zugrunde liegt, nicht vollständig gestoppt, sodass weiterhin ein hohes Risiko für Rezidive besteht [12, 29, 65]. Trotz der möglicherweise geringeren kumulativen GC-Exposition, die durch den Einsatz GC-einsparender Therapien erreicht werden kann, erfordern auftretende Rezidive eine erneute Erhöhung der GC-Dosis, so dass das Risiko für GC-induzierte oder GC-aggravierte Komorbiditäten und Komplikationen bestehen bleibt.

Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf in der RZA spiegelt sich daher in verschiedenen Aspekten wider. Zum einen werden Therapieoptionen benötigt, die das der Erkrankung zugrundeliegende entzündliche Geschehen dauerhaft kontrollieren um schwerwiegende Folgekomplikationen verhindern. Gleichzeitig ist der Bedarf an GC-einsparenden Therapien hoch, da insbesondere die langfristige Gabe von GC mit der Entstehung und der Aggravierung von Komorbiditäten einhergehen, die teilweise irreversibel sind (z. B. Diabetes mellitus oder Osteoporose) [1, 3]. Es besteht somit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an Therapieoptionen, die eine dauerhafte Aufrechterhaltung der Remission ermöglichen, wirkungsvoll Rezidive sowie Folgekomplikationen verhindern und ein zügiges, vollständiges Ausschleichen der GC ermöglichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Upadacitinib ist der erste in der RZA zugelassene, orale JAK-Inhibitor. Damit trägt die Zulassung von Upadacitinib aufgrund eines neuen Wirkprinzips maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs dieser schwerwiegenden Erkrankung bei. Aufgrund seines Wirkmechanismus blockiert Upadacitinib über der JAK-STAT-Signalweg sowohl die IL-6- als auch IFN- γ -assoziierte Signalweiterleitung, die für die andauernden Entzündungsprozesse bei Vorliegen einer RZA verantwortlich sind (siehe Modul 2). Hierdurch kann Upadacitinib nicht nur die akute Symptomatik der RZA lindern, sondern kann auch das Rezidiv-Risiko senken, selbst nach komplettem Absetzen der GC. Dementsprechend kann Upadacitinib nach dem vollständigen Ausschleichen der GC weiter als Monotherapie angewendet werden [56]. Die GC-einsparende Wirkung von Upadacitinib ermöglicht zudem ein schnelleres Ausschleichen der GC und reduziert auf diese Weise die GC-Exposition der Patienten. Damit hat Upadacitinib das Potenzial GC-assoziierte Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen verringern oder sogar vermeiden zu können.

Das Studienprogramm zu Upadacitinib beinhaltet die pivotale Phase-III-Studie SELECT-GCA (M16-852), welche eine hohe Wirksamkeit der Anwendung von Upadacitinib bei erwachsenen Patienten mit RZA belegen konnte. Daten aus der direktvergleichenden Studie SELECT-GCA zeigten, dass Upadacitinib eine hochwirksame Therapie mit steroideinsparendem Effekt ist, die sowohl für die kontinuierliche Anwendung geeignet ist als auch zu einer schnellen und anhaltenden Remission führt, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindert und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglicht und gleichzeitig maßgeblich zur Verbesserung der RZA beiträgt (siehe Modul 4). Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber der GC-Monotherapie bietet die GC-einsparende Therapie Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Therapie-relevante Ziele können durch eine Behandlung mit Upadacitinib in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden und das Risiko der Entstehung schwerwiegender Folgekomplikationen lassen sich dadurch langfristig vermeiden. Zudem entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten mit RZA im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib (siehe Modul 4). Insgesamt zeigen die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Upadacitinib. Damit ergibt sich, dass Upadacitinib eine wichtige GC-einsparende Therapieoption mit erheblichen patientenrelevanten Vorteilen für Patienten mit einer RZA darstellt und maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit RZA in Deutschland beiträgt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten [56].

Die RZA ist in der Altersgruppe der Über-50-Jährigen in Europa die häufigste Vaskulitis [1]. Dennoch handelt es sich um eine Erkrankung für die nur begrenzte Informationen zur Inzidenz und Prävalenz der RZA in Deutschland vorliegen. Da es sich bei der RZA um eine chronische Erkrankung handelt, spielt die Inzidenz eine geringere Rolle, sodass für die Herleitung der Patientenzahlen ausschließlich Angaben zur Prävalenz herangezogen wurden. Diese entstammen Fachpublikationen, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden.

Alle Berechnungen zur Prävalenz wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen. Anteile in Prozent werden, falls nicht anders angegeben, auf maximal drei Nachkommastellen gerundet im Excel-Dokument zur Berechnung verwendet. Angaben zu Patientenzahlen werden immer als gerundete ganze Zahl dargestellt [67].

Prävalenz der RZA in Deutschland

Die Herleitung der Prävalenz der RZA bei erwachsenen Patienten ≥ 50 Jahre erfolgt ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland (Abbildung 3-4).

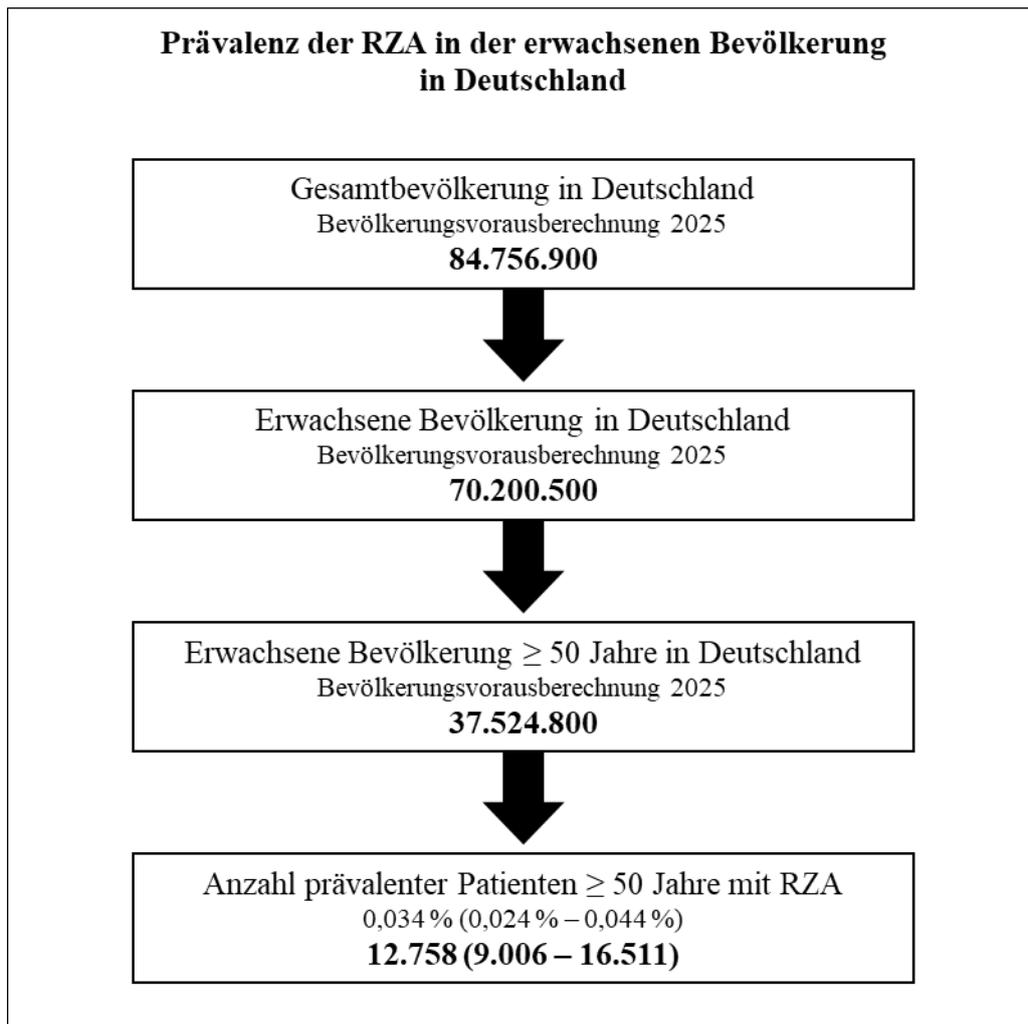


Abbildung 3-4: Herleitung der Prävalenz der RZA

RZA: Riesenzellarteriitis

Quelle: [67-69]

Prävalenz der RZA in der erwachsenen Bevölkerung ≥ 50 Jahre in Deutschland

Zur Identifikation relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literatursuche durchgeführt. Dabei wurde die Suche auf Publikationen, die sich auf die Prävalenz der RZA in Deutschland beziehen, eingeschränkt. Insgesamt wurden vier Publikationen anhand der

orientierenden Literaturrecherche identifiziert, in denen Angaben zur Prävalenz der RZA in Deutschland zu finden sind [69-72].

Tabelle 3-1: Übersicht über Publikationen mit Angaben zur Prävalenz der RZA

Quelle	Region	Zeitraum	Anmerkung
Reinhold-Keller et al. 2000 [70]	Norddeutschland, Süddeutschland	1994	Vergleich zwischen Nord- und Süddeutschland sowie dem städtischen und ländlichen Raum
Herlyn et al. 2014 [69]	Norddeutschland	2006	Replikation der Studie von Reinhold-Keller et al. für die gleiche Region in Norddeutschland
von Kiel et al. 2018 [72]*	Rheinland-Pfalz	Okt. 2015 – Dez. 2016	Befragung von Haus- und Fachärzten in Rheinland-Pfalz
Albrecht et al. 2023 [71]*	Deutschland	Nicht zutreffend	Extrapolation von Patientenzahlen auf Basis von Herlyn et al.
* Wird aufgrund methodischer Unklarheiten nicht herangezogen.			

In der von Reinhold-Keller et al. (2000) beschriebenen Studie wurde die Prävalenz von primären systemischen Vaskulitiden (PSV), darunter RZA, in Nord- und Süddeutschland im Jahr 1994 untersucht. Zur Erfassung der Anzahl der behandelten Patienten wurden als Datenquellen die Abteilung für Rheumatologie der Universität Lübeck, die Rheumaklinik Bad Ramstedt, die Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie der Universität Freiburg, sämtliche Einrichtungen der Universitätsmedizin in der Region, sämtliche Krankenhäuser inklusive deren Ambulanzen, die Abteilungen für Pathologie der teilnehmenden Einrichtungen sowie niedergelassene Pathologien und alle Arztpraxen eingeschlossen. Zusätzlich wurden die Daten von Kranken- und Rentenkassen sowie Sterberegistern abgefragt. Für alle diese Quellen wurde jeweils spezifisch (im Falle der Kliniken und Arztpraxen mit Hilfe von Fragebögen) die Zahl der behandelten Patienten mit PSV erhoben. Patienten, deren Vaskulitis sekundärer Natur war, wurden nicht in die Erhebung mit einbezogen [70]. In der Population der Über-50-Jährigen ergab sich für Norddeutschland eine Prävalenz von 24 je 100.000 Einwohnern und für Süddeutschland eine Prävalenz von 30 je 100.000 Einwohnern [70 (Seite 4)]. Dies entspricht einem Prävalenzanteil in dieser Bevölkerung von 0,024 % bzw. 0,030 %. Die Studie untersuchte des Weiteren auch die Unterschiede in der Prävalenz zwischen dem ländlichen und dem städtischen Raum [70]. Da es in der vorliegenden Fragestellung jedoch um die Herleitung der Patientenzahlen für Deutschland im Ganzen geht, sind die Ergebnisse zu diesen Unterschieden nicht weiter relevant.

Die Studie von Herlyn et al. (2014) untersuchte im Jahr 2006 die gleiche Population im ländlichen und städtischen Raum in der gleichen Region in Norddeutschland, die auch schon Reinhold-Keller et al. untersuchten [69]. Auch die Methodik der Untersuchung war identisch zur Studie von Reinhold-Keller et al. (2000). Zusätzlich zu den bereits genannten Datenquellen zogen Herlyn et al. (2014) Daten des Vaskulitis-Registers Schleswig-Holstein heran, in welchem seit 1998 Daten zu Vaskulitis-Fällen aus dem gesamten Bundesland gesammelt werden [69]. Für die Population ≥ 50 Jahre berichten Herlyn et al. (2014) eine RZA-Prävalenz von 44 je 100.000 Einwohner [69 (Seite 4)]. Dies entspricht einem Prävalenzanteil von

0,044 %. Der Anstieg in der Prävalenz im Vergleich zu 1994 wird zum einen mit dem höheren Durchschnittsalter der untersuchten Population bei gleichzeitig höherer durchschnittlicher Lebenserwartung erklärt, zum anderen spielen vermutlich auch ein größeres Bewusstsein über die Erkrankung und eine bessere Dokumentation der Patienten eine Rolle [69].

Aus einer Befragung von Haus- und Fachärzten in Rheinland-Pfalz, die von Kiel et al. (2019) im Zeitraum von Oktober 2015 bis Dezember 2016 durchführten, ging ein Prävalenzanteil von 0,073 % hervor [72 (Seite 3)]. Da dieser Prävalenzanteil nur bezogen auf die Grundgesamtheit der von befragten Ärzten betreuten Patienten berechnet wurde, handelt es sich hier um eine Überschätzung der Prävalenz. Zudem bestehen weitere methodische Ungenauigkeiten, die zu einer geringen Verlässlichkeit der Daten beitragen. So sendete lediglich ein Viertel der insgesamt 2.000 angeschriebenen niedergelassenen Ärzte die versendeten Fragebögen zurück [72 (Seite 3)]. Es ist dementsprechend fraglich, wie repräsentativ die Ergebnisse der Befragung sind. Aufgrund dieser Unsicherheiten bezüglich der Verlässlichkeit der Daten, werden diese im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt.

In einem systematischen Review von Albrecht et al. aus dem Jahr 2023, das die Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland zum Ziel hatte, wurde für die RZA nur die Studie von Herlyn et al. identifiziert [71]. Auf Basis der Angaben aus Herlyn et al. extrapolierten die Review-Autoren eine Patientenzahl von ca. 15.000 – 19.000 in einer Population von 37,5 Mio. Erwachsenen ≥ 50 Jahren [71 (Seite 8)]. Allerdings wurden keine weiteren Angaben zur Methodik der Extrapolation gemacht, sodass die Verlässlichkeit der ermittelten Patientenzahlen nicht bewertet werden kann [71]. Allerdings wurden auch in dieser Arbeit keine weiteren Daten zur Epidemiologie der RZA in Deutschland identifiziert.

Aus den vorliegenden Publikationen zur Prävalenz der RZA in Deutschland lässt sich basierend auf der Prävalenzspanne von 24 – 44 je 100.000 Einwohner ein mittlerer Prävalenzanteil von 0,034 % (34 / 100.000) ableiten. Angewendet auf die erwachsene Bevölkerung ≥ 50 Jahre (37.524.800, Vorausberechnung 2025) entspricht dies 12.758 (9.006 – 16.511) prävalenten Patienten mit RZA in Deutschland im Jahr 2025 [67].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die RZA trifft so gut wie nie vor dem 50. Lebensjahr auf [1]. So liegt das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung bei ca. 75 Jahren [40]. Von der RZA sind Frauen zwei bis sechsmal häufiger betroffen als Männer [2]. Das Lebenszeitrisiko an einer RZA zu erkranken, liegt für Frauen bei ca. 1 % und bei Männern bei ca. 0,5 % [1].

Inzidenz der RZA in Deutschland

Die Inzidenz der RZA in Deutschland liegt in der Population ≥ 50 Jahre bei 3,5 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner (0,0035 %) pro Jahr [73 (Seite 2)]. Die Inzidenz nimmt mit ansteigendem Lebensalter zu und erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr [74]. Wendet man die Inzidenz von 0,003 % auf die erwachsene Bevölkerung ≥ 50 Jahre an (37.524.800, Vorausberechnung 2025), ergeben sich 1.313 neudiagnostizierte Patienten mit RZA für das Jahr 2025 in Deutschland [67].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Upadacitinib	Zielpopulation^b	
	12.758 (9.006 – 16.511)	11.227 (7.925 – 14.530)
	Population A^c	
	2.552 (1.801 – 3.302)	2.245 (1.585 – 2.906)
	Population B^d	
	10.206 (7.205 – 13.209)	8.982 (6.340 – 11.624)
<p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet. b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA c: Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen d: Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis Quellen: [1, 37-40, 68, 69, 75]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten [56]. Gemäß den Vorgaben des G-BA wird die Zielpopulation in die Populationen A und B unterteilt (Tabelle 3-2) [57]. Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B werden im Folgenden beschrieben.

Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Riesenzellarteriitis

Die Herleitung der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Populationen A und B in der erwachsenen Bevölkerung ≥ 50 Jahre bzw. in der GKV erfolgt anhand der in Tabelle 3-3 dargestellten Schritte.

Tabelle 3-3: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten ^a	Anzahl der GKV-Patienten ^{ab}
1.)	Zielpopulation: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit RZA		
	0,034 % (0,024 % – 0,044 %)	12.758 (9.006 – 16.511)	11.227 (7.925 – 14.530)
2a.)	Population A: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen		
	20 %	2.552 (1.801 – 3.302)	2.245 (1.585 – 2.906)
2b.)	Population B: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen		
	80 %	10.206 (7.205 – 13.209)	8.982 (6.340 – 11.624)
a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet. b: Es wird von einem Anteil von 88 % für die in der GKV versicherten Patienten ausgegangen. GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis Quellen: [1, 37-40, 67-69, 75, 76]			

Nachfolgend werden die einzelnen Schritte genauer erläutert und begründet.

Schritt 1: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit RZA

Zur Bestimmung der Anzahl der prävalenten RZA-Patienten in Deutschland, und damit der Zielpopulation, wird eine mittlere Prävalenzrate von 0,034 % (0,024 – 0,044 %) herangezogen. Angewendet auf die erwachsene Bevölkerung ≥ 50 Jahre (37.524.800, Vorausberechnung 2025 [68]) entspricht dies 12.758 (9.006 – 16.511) prävalenten Patienten mit RZA in Deutschland im Jahr 2025 [67].

Schritt 2: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A) oder die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen (Population B)

Die Zielpopulation wird entsprechend der Vorgaben des G-BA nach Eignung / Nichteignung für eine GC-Monotherapie in die Populationen A und B unterteilt. Bei der Einteilung bezog

sich der G-BA auf die EULAR-Leitlinie 2019, nach der von „Patientengruppe B sowohl RZA-Patienten mit Rezidiv als auch refraktäre RZA-Patienten oder Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben, oder Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein“ können [77]. Als Risikofaktoren gelten insbesondere Komorbiditäten, die entweder durch die GC-Therapie indiziert oder aber verschlimmert werden. Hierzu zählen z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose oder auch Augenerkrankungen wie Glaukom oder Katarakt [1, 3]. Die Population A umfasst der Definition von Population B entsprechend Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA, die kein Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen haben. Für eine bestmögliche Annäherung an Population A werden nationale und internationale Leitlinien herangezogen, um die Patienten, die für eine GC-Monotherapie in Frage kommen zu definieren.

Das gemeinsame Vaskulitis-Register im deutschsprachigen Raum (GeVas) dient der Dokumentation von Vaskulitis-Patienten, die kürzlich diagnostiziert wurden oder deren Behandlung aufgrund von Rezidiven geändert wurde. Die an dem Register beteiligten Länder sind Deutschland, Österreich und die deutschsprachigen Kantone der Schweiz [75]. Eine Auswertung von 195 RZA-Patienten beinhaltet unter anderem auch Informationen über die medikamentöse Behandlung, mit der die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register behandelt wurden. Hieraus geht hervor, dass 19 % der Patienten eine GC-Monotherapie erhielten, während 81 % mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden [75 (Seite 4)]. Dieser deutlich höhere Anteil an Patienten mit einer Kombinationstherapie ist im Einklang mit der hohen Rate an relevanten Komorbiditäten, die bei den Patienten vorlagen. Allein 55,9 % der Patienten wiesen eine Hypertonie auf, die einen bedeutsamen Risikofaktor für das Auftreten von GC-assoziierten Nebenwirkungen darstellt [75 (Seite 5)].

Weitere Studien zeigen, dass sich bei 85 % der Patienten, die langfristig mit GC behandelt werden, innerhalb von 10 Jahren GC-assoziierte Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen entwickeln bzw. diese verschlimmert werden [38 (Seite 1), 39 (Seite 1)]. Da die RZA hauptsächlich ältere Menschen betrifft, gibt es kaum Patienten, die bei Behandlungsbeginn nicht schon altersbedingte Komorbiditäten, wie z. B. Hypertonie oder Diabetes mellitus, aufweisen und bis zu 90 % der mit GC behandelten Patienten erlebt mindestens ein unerwünschtes Ereignis [38 (Seite 4)]. Neben dem Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen ist auch die Entwicklung eines rezidivierenden Verlaufs eine Kontraindikation für eine GC-Monotherapie. Die EULAR- und die S2k-Leitlinie empfehlen bei Patienten mit rezidivierendem Verlauf keine GC-Monotherapie sondern die Kombination von GC mit einer GC-einsparenden Therapie [1, 3]. Laut der S2k-Leitlinie entwickeln bis zu 70 % der Patienten eine rezidivierende RZA und kommen dementsprechend nicht für eine GC-Monotherapie in Frage. Zudem geht aus anderen Publikationen hervor, dass fünf Jahre nach Behandlungsbeginn bis zu 80 % der Patienten unter einer GC-Monotherapie Rezidive erfahren haben und dass der Anteil dieser Patienten damit deutlich über den in der S2k-Leitlinie genannten 70 % liegt [37 (Seite 3), 39 (Seite 1), 40 (Seite 4)].

Aus den verfügbaren Quellen geht hervor, dass der Anteil an Patienten, für die eine GC-Monotherapie nicht in Frage kommt, im gesamten RZA-Patientenkollektiv sehr hoch ist. Die oft

schon bei Therapiebeginn vorliegenden altersbedingten Komorbiditäten erhöhen das Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen und das Risiko für einen rezidivierenden Verlauf der RZA ist ebenfalls als hoch anzusehen. Dies spiegeln auch die Daten zur medikamentösen Therapie aus dem GeVas wider, die zeigen, dass nur etwa ein Fünftel der Patienten mit einer GC-Monotherapie behandelt wird [75 (Seite 4)].

Für die Herleitung der Patientenzahlen in den Populationen A und B wird daher von einem Verhältnis von 20:80 ausgegangen: 20 % der Patienten in der Zielpopulation kommen für eine GC-Monotherapie in Frage (Population A), 80 % der Patienten in der Zielpopulation kommen nicht für eine GC-Monotherapie in Frage (Population B). Angewendet auf die Zielpopulation von 12.758 (9.006 – 16.511) Patienten ergeben sich für die Population A 2.552 (1.801 – 3.302) Patienten und für die Population B 10.206 (7.205 – 13.209) Patienten [67].

Anzahl der Patienten in der GKV

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV für die Zielpopulation sowie für die Populationen A und B wurde der Anteil der GKV-Versicherten anhand der Anzahl der gesetzlich Versicherten im Monat Februar 2025 [76] und der deutschen Bevölkerung (Bevölkerungsvorausberechnung 2025 [68]) mittels der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Anteil GKV-Versicherte} = \frac{\text{GKV-Patienten in Deutschland (Februar 2025)}}{\text{Bevölkerung in Deutschland (Vorausberechnung 2025)}} = \frac{74.486.048}{84.756.900} = 0,88$$

Auf Basis von einem Anteil an GKV-Versicherten von 88 % und bezogen auf die Bevölkerung ab 50 Jahre (37.524.800, Bevölkerungsvorausberechnung 2025 [68]) ergeben sich für die Zielpopulation 11.227 (7.925 – 14.530) Patienten in der GKV, für Population A 2.245 (1.585 – 2.906) Patienten in der GKV und für Population B 8.982 (6.340 – 11.624) Patienten in der GKV [67].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es liegen in der verfügbaren Literatur keine Prognosen für die Prävalenz und Inzidenz der RZA in Deutschland vor. Für die 5-Jahresprognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie den Populationen A und B werden daher die in Abschnitt 3.2.3 bestimmten Prävalenzraten herangezogen. Basierend auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (Variante G2L2W2) [68] und einem angenommenen gleichbleibenden Anteil an GKV-Versicherten von 88 %, ergeben sich für die nächsten fünf Jahre die in Tabelle 3-4 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-4: 5-Jahresprognose für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Jahr	Erwachsene Bevölkerung ≥ 50 Jahre^a	Anzahl der Patienten^b	Anzahl der GKV-Patienten^c
2025	37.524.800	Zielpopulation^d	
		12.758 (9.006 – 16.511)	11.227 (7.925 – 14.530)
		Population A^e	
		2.552 (1.801 – 3.302)	2.245 (1.585 – 2.906)
		Population B^f	
		10.206 (7.205 – 13.209)	8.982 (6.340 – 11.624)
2026	37.499.200	Zielpopulation^d	
		12.750 (9.000 – 16.500)	11.220 (7.920 – 14.520)
		Population A^e	
		2.550 (1.800 – 3.300)	2.244 (1.584 – 2.904)
		Population B^f	
		10.200 (7.200 – 13.200)	8.976 (6.336 – 11.616)
2027	37.491.400	Zielpopulation^d	
		12.747 (8.998 – 16.496)	11.217 (7.918 – 14.516)
		Population A^e	
		2.549 (1.800 – 3.299)	2.243 (1.584 – 2.903)
		Population B^f	
		10.198 (7.198 – 13.197)	8.974 (6.334 – 11.613)
2028	37.493.500	Zielpopulation^d	
		12.748 (8.998 – 16.497)	11.218 (7.918 – 14.517)
		Population A^e	
		2.550 (1.800 – 3.299)	2.244 (1.584 – 2.903)
		Population B^f	
		10.198 (7.198 – 13.198)	8.974 (6.334 – 11.614)
2029	37.512.700	Zielpopulation^d	
		12.754 (9.003 – 16.506)	11.224 (7.923 – 14.525)
		Population A^e	
		2.551 (1.801 – 3.301)	2.245 (1.585 – 2.905)
		Population B^f	
		10.203 (7.202 – 13.205)	8.979 (6.338 – 11.620)
2030	37.586.500	Zielpopulation^d	
		12.779 (9.021 – 16.538)	11.246 (7.938 – 14.553)
		Population A^e	
		2.556 (1.804 – 3.308)	2.249 (1.588 – 2.911)

Jahr	Erwachsene Bevölkerung ≥ 50 Jahre ^a	Anzahl der Patienten ^b	Anzahl der GKV-Patienten ^c
		Population B^f	
		10.223 (7.217 – 13.230)	8.997 (6.350 – 11.642)

a: Basierend auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2)
b: Es wird von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen (34 / 100.000 [24 / 100.000 – 44 / 100.000])
c: Es wird von einem Anteil von 88 % für die in der GKV versicherten Patienten ausgegangen.
d: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA
e: Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen
f: Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen
Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.
GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis
Quellen: [1, 37-40, 67-69, 75, 76]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patienten- gruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Upadacitinib	Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen	Erheblich	2.245 (1.585 – 2.906)
Upadacitinib	Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen	Nicht belegt	8.982 (6.340 – 11.624)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GC: Glukokortikoide, RZA: Riesenzellarteriitis

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) liegen Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (randomised controlled trial, RCT) SELECT-GCA (M16-852) im Vergleich zur festgelegten ZVT (Eine

Therapie mit systemischen GC) vor. Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 des vorliegenden Dossiers dargelegt, ergibt sich für diese Population Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für die Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) konnten keine direktvergleichenden RCT gegenüber der festgelegten ZVT (Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab) identifiziert werden. Ein Zusatznutzen ist somit für die Population B nicht belegt (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes der RZA und des therapeutischen Bedarfs wurden Übersichtsartikel sowie die deutsche S2k-Leitlinie und die europäische EULAR-Leitlinie herangezogen. Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Die Bevölkerungsgröße in Deutschland (Fortreibung und Vorausberechnung) und der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurden den öffentlich verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesgesundheitsministeriums entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an. .

1. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgereit F, et al. (2020): S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. Zeitschrift für Rheumatologie; 79(3):67-95.
2. Kraemer M, Becker J, Bley TA, Steinbrecher A, Minnerup J, Hellmich B (2022): Diagnostik und Therapie der Riesenzellarteriitis. Der Nervenarzt; 93(8):819-27.
3. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. (2020): 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis; 79(1):19-30.
4. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. (2021): 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol; 73(8):1349-65.
5. Berlit P, Krämer M (2018): S1-Leitlinie Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen. DGNeurologie; 1(1):17-37.
6. de Boysson H, Liozon E, Ly KH, Dumont A, Delmas C, Aouba A (2019): The different clinical patterns of giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol; 37 Suppl 117(2):57-60.
7. Schmidt D, Neß T (2009): Augenbefunde und Differenzialdiagnosen bei Riesenzellarteriitis (Arteriitis cranialis). Zeitschrift für Rheumatologie; 68(2):117-23.
8. Amiri N, De Vera M, Choi HK, Sayre EC, Avina-Zubieta JA (2016): Increased risk of cardiovascular disease in giant cell arteritis: a general population-based study. Rheumatology (Oxford); 55(1):33-40.
9. Avina-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, Sayre EC, Choi HK (2016): The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis; 75(1):148-54.
10. Li L, Neogi T, Jick S (2017): Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. Rheumatology (Oxford); 56(5):753-62.
11. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. (2018): (18)F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. Arthritis Rheumatol; 70(3):439-49.
12. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM (2010): Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. Circulation; 121(7):906-15.
13. Dejaco C, Wagner AD (2014): Ätiologie und Pathogenese der Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis. Aktuelle Rheumatologie; 39(04):256-60.
14. Arnold S, Holl Ulrich K, Lamprecht P (2020): Pathogenese der Großgefäßvaskulitiden. Zeitschrift für Rheumatologie; 79(6):505-15.
15. Robinette ML, Rao DA, Monach PA (2021): The Immunopathology of Giant Cell Arteritis Across Disease Spectra. Frontiers in Immunology; 12:623716.

16. Greigert H, Genet C, Ramon A, Bonnotte B, Samson M (2022): New Insights into the Pathogenesis of Giant Cell Arteritis: Mechanisms Involved in Maintaining Vascular Inflammation. *Journal of Clinical Medicine*; 11(10):2905.
17. Larsson K, Mellstrom D, Nordborg E, Oden A, Nordborg E (2006): Early menopause, low body mass index, and smoking are independent risk factors for developing giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*; 65(4):529-32.
18. Gloor AD, Christ L (2022): Grossgefäßvaskulitiden. *Therapeutische Umschau*; 79(5):221-8.
19. Onen F, Akkoc N (2017): Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med*; 46(7-8 Pt 2):e197-e203.
20. Berti A, Dejaco C (2018): Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 32(2):271-94.
21. Bonacini M, Rossi A, Ferrigno I, Muratore F, Salvarani C, Croci S (2023): The importance of defining which Janus kinases are activated in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*; 41(4):784-6.
22. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM (2020): Cellular Signaling Pathways in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Frontiers in Immunology*; 11:587089.
23. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A (2015): The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*; 66:311-28.
24. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, Hernández-Parada J, Isla-Tejera B, et al. (2019): Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 9(4):655-83.
25. Kiu H, Nicholson SE (2012): Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors*; 30(2):88-106.
26. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemeidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E (2020): Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. *Mediterr J Rheumatol*; 31(Suppl 1):137-44.
27. Neshar G (2014): Autoimmune aspects of giant cell arteritis. *Isr Med Assoc J*; 16(7):454-5.
28. Bursi R, Cafaro G, Perricone C, Riccucci I, Calvacchi S, Gerli R, et al. (2021): Contribution of Janus-Kinase/Signal Transduction Activator of Transcription Pathway in the Pathogenesis of Vasculitis: A Possible Treatment Target in the Upcoming Future. *Frontiers in Pharmacology*; 12:635663.
29. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ (2011): IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*; 23(1):43-9.
30. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ (2009): Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*; 228(1):273-87.
31. Ly KH, Régent A, Tamby MC, Mouthon L (2010): Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev*; 9(10):635-45.
32. Rinden T, Miller E, Nasr R (2019): Giant cell arteritis: An updated review of an old disease. *Cleve Clin J Med*; 86(7):465-72.
33. Patil P, Karia N, Jain S, Dasgupta B (2013): Giant cell arteritis: a review. *Eye Brain*; 5:23-33.

34. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais AL, Bouroz-Joly J, Perez-Cousin M, et al. (2001): Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*; 19(2):171-6.
35. Aitken M, Basu N (2020): Improving quality of life in vasculitis patients. *Rheumatology (Oxford)*; 59(Suppl 3):iii132-iii5.
36. Dumont A, Parienti JJ, Delmas C, Boutemy J, Maigne G, Martin Silva N, et al. (2020): Factors Associated with Relapse and Dependence on Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis. *J Rheumatol*; 47(1):108-16.
37. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. (2016): Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*; 55(2):347-56.
38. Hellmich B (2021): Glukokortikoide in der Therapie der Riesenzellarteriitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 80(4):322-31.
39. Moosig F, Schmalzing M, Aries PM, Henes J, Lamprecht P, Rech J, et al. (2019): Aktuelle Optionen zur Behandlung der Riesenzellarteriitis. *Dtsch Med Wochenschr*; 144(09):595-600.
40. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. (2014): Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)*; 93(5):194-201.
41. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG (2003): Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*; 49(5):703-8.
42. Chaudhry HS, Singh G (2023): Cushing Syndrome. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.*
43. DocCheck Flexikon (2020): Cushing-Schwelle. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Cushing-Schwellendosis>.
44. Buttgerit F (2020): Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*; 16(4):239-46.
45. Buttgerit F, Kvien TK (2023): Controversies in rheumatology: maintenance therapy with low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 62(1):35-41.
46. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. (2022): EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 81(1):20-33.
47. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, et al. (2016): Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum*; 46(2):246-52.
48. Gale S, Wilson JC, Chia J, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, et al. (2018): Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther*; 5(2):327-40.
49. Szmyd B, Rogut M, Białasiewicz P, Gabryelska A (2021): The impact of glucocorticoids and statins on sleep quality. *Sleep Med Rev*; 55:101380.
50. Monti S, Agueda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dejaco C, et al. (2019): Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open*; 5(2):e001003.

51. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. (2015): Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*; 42(7):1213-7.
52. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. (2002): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*; 46(5):1309-18.
53. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. (2019): Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*; 71(8):1329-38.
54. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. (1998): Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*; 41(1):26-32.
55. Neshet G, Neshet R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS (2008): Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol*; 26(3 Suppl 49):S30-4.
56. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-141: Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA).
58. Holle JU, Moosig F (2020): Therapie der Riesenzellarteriitis: Was ist in der Pipeline? *Zeitschrift für Rheumatologie*; 79(6):516-22.
59. Hellmich B (2016): Management der Polymyalgia rheumatica und der Großgefäßvaskulitiden. *Der Internist*; 57(11):1069-78.
60. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. (2016): Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*; 68(6):1477-82.
61. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, et al. (2017): Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum*; 46(6):819-27.
62. Camellino D, Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C (2020): Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Nat Rev Rheumatol*; 16(9):481-95.
63. Roche Registration GmbH (2009): RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 01/2025 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. (2012): Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care & Research*; 64(11):1720-9.
65. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. (2017): Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*; 377(4):317-28.

66. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T (2002): The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Research & Therapy*; 4(3):S233-S42.
67. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen.
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2025): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>.
69. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E (2014): Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)*; 53(5):882-9.
70. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL (2000): Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)*; 39(12):1396-402.
71. Albrecht K, Binder S, Minden K, Poddubnyy D, Regierer AC, Strangfeld A, et al. (2023): Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 82(9):727-38.
72. von Kiel C, Dreher M, Triantafyllias K, Heinz P, Schwarting A (2019): Versorgungssituation der Riesenzellarteriitis in Rheinland-Pfalz. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 78(7):677-84.
73. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P (2013): The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int*; 110(21):376-85; quiz 86.
74. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. (2009): Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*; 61(10):1454-61.
75. Wallmeier P, Arnold S, Tais A, Ihorst G, Janoschke M, Schubach F, et al. (2024): The Joint Vasculitis Registry in German-speaking countries (GeVas): subgroup analysis of 195 GCA patients. *Clin Exp Rheumatol*; 42(4):895-904.
76. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2025): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Februar 2025 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 4. März 2025. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2025.pdf.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2017-B-169: Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib (+ Prednison oder Prednisolon)	Zielpopulation (Population A/B)	Upadacitinib: Kontinuierlich 1× täglich 15 mg p.o.	365,0	1	365,0
		<i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prednison oder Prednisolon	Population A	Patientenindividuell unterschiedlich			
Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)	Population B	Tocilizumab: Kontinuierlich 1× wöchentlich 162 mg s.c.	52,1	1	52,1
		<i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen GC: Glukokortikoide; p.o.: Peroral; RZA: Riesenzellerteriitis; s.c.: Subkutan</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel in Tabelle 3-6 basieren auf der Fachinformation von Upadacitinib (RINVOQ®) [1].

Upadacitinib (+ Prednison oder Prednisolon)

Upadacitinib

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellerteriitis bei erwachsenen Patienten [1]. Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich in Kombination mit einer Ausschleithherapie der GC. Upadacitinib-Monotherapie sollte nicht

zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Aufgrund der chronischen Natur der RZA kann Upadacitinib 15 mg einmal täglich nach Absetzen der GC als Monotherapie fortgesetzt werden. Eine Behandlung über 52 Wochen hinaus sollte anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden. In der Fachinformation von Upadacitinib wird die Behandlungsdauer nicht begrenzt. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich einmal pro Tag, daher wird von 365 Behandlungstagen im Jahr pro Patient ausgegangen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [1].

Prednison oder Prednisolon

Gemäß der Fachinformation von Upadacitinib wird Upadacitinib in Kombination mit einer GC-Ausschleithherapie oder als Monotherapie angewendet [1]. Da die Gabe der GC patientenindividuell ist, werden in der Fachinformation keine konkreten Angaben zu der GC-Behandlung gemacht. Daher wird der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und die jeweilige Dauer als patientenindividuell unterschiedlich festgesetzt. Aufgrund des GC-einsparenden Charakters der Upadacitinib-Therapie, ist ein schnelleres Ausschleichen der GC möglich als bei einer GC-Monotherapie [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Prednison oder Prednisolon

Sowohl Prednison als auch Prednisolon sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit GC bedürfen. Gemäß den Fachinformationen von Prednison und Prednisolon ist die Höhe der Dosierung abhängig von der Schwere der Erkrankung und dem individuellen Ansprechen des Patienten [3, 4]. Nach Eintritt der klinisch erwünschten Wirkung soll mit einer Dosisreduktion begonnen werden. Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden. Die klinische Situation entscheidet, ob ein vollständiger Dosisabbau möglich ist oder ob eine Erhaltungsdosis notwendig ist.

Laut Leitlinien erfolgt zunächst eine remissionsinitiierende Therapie [5, 6]. Hierfür wird eine initiale Dosis von 40 bis 60 mg Prednisolonäquivalent täglich empfohlen, wobei angemerkt wird, dass keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vorliegt, aus der eine optimale GC-Dosis abgeleitet werden könnte. Es soll im Verlauf überprüft werden, ob die verordnete Therapie die RZA ausreichend kontrolliert. Aufgrund des erheblichen Risikos unerwünschter Wirkungen und Komplikationen soll nach Erreichen einer Remission die GC-Dosis bei einer GC-Monotherapie schrittweise reduziert werden. Die Reduktion soll dabei unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel soll die individuell niedrigste effektive GC-Dosierung angestrebt werden. Der Versuch eines langsamen weiteren Ausschleichens bis zum Absetzen soll in der Regel nach einer längeren rezidivfreien Remission individuell erwogen werden.

Rezidive, welche bei bis zu 70 % der an RZA Erkrankten bei Behandlung mit einer GC-Monotherapie auftreten, erfordern immer eine Anpassung der GC-Dosis. Schwere Rezidive sollen wie eine neu-diagnostizierte RZA behandelt werden, indem die GC-Therapie auf die

Initialdosierung intensiviert bzw. erneut initiiert wird. Bei leichten Rezidiven soll die GC-Dosis auf mindestens die letzte wirksame Dosis erhöht werden [5, 6]. Auch eine GC-einsparende Therapie kann bei einem Rezidiv erwogen werden [5, 6]. Durch ein Rezidiv verlängert sich in der Regel die Dauer der GC-Therapie. Laut S2k-Leitlinie gibt es keinen Parameter, welcher den GC-Bedarf, die notwendige Dauer einer GC-Therapie und das Rezidivrisiko verlässlich abschätzt.

Insgesamt ergibt sich somit eine patientenindividuelle GC-Monotherapie, welche die Schwere der Erkrankung, Behandlungsphase, individuelles Ansprechen und den Krankheitsverlauf berücksichtigt. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in vorangegangenen Verfahren in den Indikationen (eosinophile) Granulomatose mit Polyangiitis, welche wie die RZA zu den Vaskulitiden gehören [7, 8].

Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)

Tocilizumab

Tocilizumab ist indiziert zur Behandlung der RZA bei Erwachsenen. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 162 mg s.c. einmal wöchentlich in Kombination mit einer Ausschleithherapie der GC [9]. Nach Absetzen der GC kann Tocilizumab als Monotherapie angewendet werden. Eine über 52 Wochen hinausgehende Behandlung soll gemäß Fachinformation anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden. Es wird jedoch keine maximale Behandlungsdauer angegeben.

Auch die Leitlinien geben keine maximale Behandlungsdauer an [5, 6]. Daher wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angesetzt. Hieraus ergeben sich 365 Behandlungstage.

Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation von Tocilizumab wird Tocilizumab in Kombination mit einer GC-Ausschleithherapie oder als Monotherapie angewendet [9]. Es werden jedoch keine konkreten Angaben zur GC-Behandlung gemacht. Der Behandlungsmodus ist vielmehr patientenindividuell unterschiedlich. Laut S2k-Leitlinie soll unter einer Tocilizumab-Therapie eine schnellere Reduktion der GC-Dosis als bei einer GC-Monotherapie erwogen werden [6]. Die Dosisreduktion muss dabei laut Leitlinien aber auf individueller Basis erfolgen [5, 6].

Insgesamt ergibt sich eine patientenindividuelle GC-Behandlung, welche die Schwere der Erkrankung, die Behandlungsphase, das individuelle Ansprechen und den Krankheitsverlauf berücksichtigt. Daher wird der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und die jeweilige Dauer als patientenindividuell unterschiedlich festgesetzt.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib (+ Prednison oder Prednisolon)	Zielpopulation (Population A/B)	Upadacitinib:	15 mg (p.o.)	5.475,0 mg
		Prednison oder Prednisolon: Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Prednison oder Prednisolon	Population A	Patientenindividuell unterschiedlich		
Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)	Population B	Tocilizumab:	162 mg (s.c.)	8.440,2 mg
		Prednison oder Prednisolon: Patientenindividuell unterschiedlich		
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen GC: Glukokortikoide; p.o.: Peroral; RZA: Riesenzellarteriitis; s.c.: Subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Bestimmung der Jahresverbrauchs erfolgte anhand der in Tabelle 3-6 gemachten Angaben zur Anzahl der Behandlungstage und dem Verbrauch pro Gabe basierend auf den in Abschnitt 3.3.1 angegebenen Quellen [1, 3-6, 9]. Der Jahresverbrauch ergibt sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel		
Upadacitinib (+ Prednison oder Prednisolon)	Upadacitinib: RINVOQ® 15 mg Retardtabletten 90 St. 15 mg PZN: 15620369 AVP: 3.494,84 €	3.493,07 € [1,77 €; —]
	Prednison oder Prednisolon: Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Prednison oder Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich	
Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)	Tocilizumab:	5.151,39 € [1,77 €; 308,63 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^{a,b}
	TYENNE® 162 mg/0,9 ml Inj.-Lösung i.e.Fertigspr. 12 St. 162 mg PZN: 18817629 AVP: 5.461,79 €	
	<i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Lauer-Taxe vom 01.03.2025		
b: Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Apothekenabschlag nach § 130 SGB V; Herstellerabschlag nach § 130a SGB V].		
AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-8 sind zur Berechnung der Kosten die Apothekenverkaufspreise (AVP, inklusive Umsatzsteuer) des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sowohl mit als auch ohne Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Angaben beruhen hierbei auf der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2025.

Bei der Ermittlung der Kosten wurde jeweils die zweckmäßigste und für die GKV wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung ausgewählt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden [10]. Es wurden nur Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt, die im Anwendungsgebiet zugelassen und in der Lauer-Taxe gelistet waren. Packungen, die nicht verkehrsfähig waren, nicht im Vertrieb waren, nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen waren oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge (Apothekenabschlag nach § 130 Sozialgesetzbuch [SGB] V, Herstellerabschläge nach § 130a SGB V) berechnet.

Die in Tabelle 3-8 gelisteten Preise bilden die Grundlage für alle weiteren Berechnungen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des

Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib ^a (+ Prednison oder Prednisolon)	Zielpopulation (Population A/B)	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Prednison oder Prednisolon	Population A	Keine		
Tocilizumab ^a (+ Prednison oder Prednisolon)	Population B	Keine		
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen a: Kontinuierliche Therapie: nach Absetzen der GC kann die Behandlung als Monotherapie fortgeführt werden. Einmalige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vor Therapiebeginn werden daher nicht mit aufgeführt. GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-9 zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie den Arzneimitteln der ZVT [1, 3, 4, 9]. Es wurden nur regelhafte Unterschiede zwischen der zu bewertenden Therapie und der ZVT dargestellt. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA wurden ärztliche Behandlungskosten und Honorarleistungen, sowie Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht berücksichtigt.

Upadacitinib

Bei der RZA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, sodass rechnerisch eine kontinuierliche Therapie mit Upadacitinib angenommen wird (siehe Abschnitt 3.3.1). Kosten für die initiale Induktion bleiben folglich unberücksichtigt.

Für Upadacitinib fallen gemäß Fachinformation nur einmalig vor Therapiebeginn, nicht aber während der Erhaltungstherapie, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an [1]. Daher werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen dargestellt.

Prednison oder Prednisolon

Laut Fachinformation fallen keinen zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Tocilizumab

Bei der RZA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, sodass rechnerisch eine kontinuierliche Therapie mit Tocilizumab angenommen wird (siehe Abschnitt 3.3.1). Kosten für die initiale Induktion bleiben folglich unberücksichtigt.

Für Tocilizumab fallen gemäß Fachinformation nur einmalig vor Therapiebeginn, nicht aber während der Erhaltungstherapie, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an [9]. Daher werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen darzustellen.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib (+ Prednison oder Prednisolon)	Zielpopulation (Population A/B)	Keine	—
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Prednison oder Prednisolon	Population A	Keine	—
Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)	Population B	Keine	—
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib (+ Prednison oder Prednisolon)	Zielpopulation (Population A/B)	<i>Upadacitinib:</i> 14.166,34 € <i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich	—	—	<i>Upadacitinib:</i> 14.166,34 € <i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prednison oder Prednisolon	Population A	Patientenindividuell unterschiedlich	—	—	Patientenindividuell unterschiedlich
Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)	Population B	<i>Tocilizumab:</i> 22.365,62 € <i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich	—	—	<i>Tocilizumab:</i> 22.365,62 € <i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Upadacitinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann mangels belastbarer Daten keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die ZVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.03.2025) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. AbbVie Inc. (2024): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA - Clinical Study Report R&D/23/2455.
3. Merck Healthcare Germany GmbH (1989): Decortin® 5 mg/20 mg/50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 02/2022 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. acis Arzneimittel GmbH (1998): Prednisolon acis 5 mg, Tabletten | Prednisolon acis 10 mg, Tabletten | Prednisolon acis 20 mg, Tabletten | Prednisolon acis 50 mg, Tabletten; Fachinformation. Stand: 12/2024 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. (2020): 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*; 79(1):19-30.
6. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgereit F, et al. (2020): S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 79(3):67-95.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Verfahrensnummer D-747. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8513/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-747_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) – Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid) (Therapiekosten); Verfahrensnummer D-778. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8860/2022-09-27_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_TrG.pdf.
9. Roche Registration GmbH (2009): RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 01/2025 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): Herleitung der Kosten einer Upadacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anlage zu Modul 3A. Stand: 01.03.2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) von Upadacitinib entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der FI)

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Dosierung

Riesenzellarteriitis

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich in Kombination mit einer Ausschleichtherapie der Kortikosteroide. Upadacitinib-Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Aufgrund der chronischen Natur der Riesenzellarteriitis kann Upadacitinib 15 mg einmal täglich nach Absetzen der Kortikosteroide als Monotherapie fortgesetzt werden. Eine Behandlung über 52 Wochen hinaus sollte anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden (s. Tabelle 3-13). Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.

Tabelle 3-13: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz^a

Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis (einmal täglich)
Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis), Riesenzellerteriitis, atopische Dermatitis	15 mg
Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	Anfangsdosis: 30 mg
	Erhaltungsdosis: 15 mg
^a : Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 15 bis < 30 ml/min/1,73m ²	

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern unter 12 Jahren mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis), Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt in der Indikation Riesenzellerteriitis keinen relevanten Nutzen von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

RINVOQ ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI)
- Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)

Upadacitinib sollte nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen:

- bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter;
- bei Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie Raucher oder ehemalige Langzeitraucher);
- bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen)

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

In Anbetracht des in einer großen randomisierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer Januskinase (JAK)-Inhibitor) beobachteten erhöhten Risikos für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Gesamtmortalität bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter besteht bei 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher beträgt die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung bei dieser Patientengruppe 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der FI).

Immunsuppressiva

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, wurden schwere Infektionen, darunter auch solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen, die unter Upadacitinib berichtet wurden, umfassten Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8 der FI) und Cellulitis. Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis und Sepsis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale / ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen,
- bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose,
- bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese,
- bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder
- bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind.

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, vollständigen diagnostischen Abklärung zu unterziehen; eine entsprechende Antibiotikatherapie ist einzuleiten, die Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Behandlung mit Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an schwerwiegenden Infektionen beobachtet.

Da Infektionen bei älteren Patienten und bei Diabetikern häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Tuberkulose

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die Konsultation eines in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arztes ist empfehlenswert, wenn entschieden werden soll, ob eine Anti-TB-Therapie im Einzelfall geeignet ist.

Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Das Risiko für Herpes zoster scheint bei Patienten japanischer Herkunft, die mit Upadacitinib behandelt werden, erhöht zu sein. Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-C-Antikörper und Hepatitis-C-Virus-RNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Falls während der Behandlung mit Upadacitinib Hepatitis-B-Virus-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

Impfung

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Behandlung vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Upadacitinib wird nicht empfohlen. Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfleitlinien zu überprüfen und alle erforderlichen Impfungen nachzuholen; dazu zählt auch die prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster (siehe Abschnitt 5.1 der FI).

Maligne Erkrankungen

Lymphome und andere maligne Erkrankungen wurden bei Patienten, die JAK-Inhibitoren einschließlich Upadacitinib erhielten, berichtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren) eine höhere Rate an malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom und nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) beobachtet.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an malignen Erkrankungen beobachtet.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen

(z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen) sollte Upadacitinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC)

NMSCs wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Unter 30 mg Upadacitinib wurde eine höhere Rate an NMSC beobachtet als unter 15 mg Upadacitinib. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird bei allen Patienten empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l und ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Gastrointestinale Perforationen

Fälle von Divertikulitis und gastrointestinalen Perforationen wurden in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Upadacitinib sollte bei Patienten mit Risiko für eine gastrointestinale Perforation mit Vorsicht angewendet werden (z. B. Patienten mit divertikulärer Erkrankung, mit Divertikulitis in der Anamnese oder Patienten, die nicht steroidale Antirheumatika [NSAR], Kortikosteroide oder Opioide anwenden). Patienten mit aktivem Morbus Crohn haben ein erhöhtes Risiko, eine intestinale Perforation zu entwickeln. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen und Symptomen sind zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis oder einer gastrointestinalen Perforation umgehend zu untersuchen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von MACE beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Daher sollte Upadacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Lipide

Die Behandlung mit Upadacitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der Lipidwerte verbunden. Es wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des Low-Density-Lipoproteins (LDL) und des High-Density-Lipoproteins (HDL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Erhöhungen des LDL-Cholesterins ließen sich mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn senken, wobei die Evidenzlage begrenzt ist. Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht (zur Überwachung siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Anstieg der Lebertransaminasen

Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Lebertransaminasen müssen vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten bestimmt werden. Es wird empfohlen, unverzüglich die Ursache der Leberwerterhöhungen zu ermitteln, um eine mögliche arzneimittelinduzierte Leberschädigung zu erkennen.

Falls im Rahmen von routinemäßigen Untersuchungen des Patienten ein ALT- oder AST-Anstieg beobachtet und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, sollte Upadacitinib abgesetzt werden, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Venöse Thromboembolie

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate an VTE, einschließlich TVT und LE, beobachtet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 der FI "Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse" und "Maligne Erkrankungen") sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Upadacitinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, gehören frühere VTE, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen müssen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie vererbte Gerinnungsstörungen. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sollten umgehend untersucht werden, und Upadacitinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis abgesetzt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem wurden bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, berichtet. Wenn eine klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Behandlung mit Upadacitinib abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der FI).

Hypoglykämie bei Patienten, die wegen Diabetes behandelt werden

Es liegen Berichte über Hypoglykämie nach Beginn der Gabe von JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, bei Patienten vor, die Medikamente gegen Diabetes erhielten. Falls eine Hypoglykämie auftritt, kann eine Dosisanpassung der Antidiabetika erforderlich sein.

Medikamentenrückstände im Stuhl

Bei Patienten, die Upadacitinib einnahmen, wurde über Arzneimittelrückstände im Stuhl oder über Stomaausgänge berichtet. In den meisten Berichten wurden anatomische (z. B. Ileostomie, Kolostomie, Darmresektion) oder funktionelle gastrointestinale Erkrankungen mit verkürzten gastrointestinalen Transitzeiten beschrieben. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn wiederholt Arzneimittelrückstände beobachtet werden. Die Patienten sollten klinisch überwacht werden und eine alternative Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn das therapeutische Ansprechen unzureichend ist.

Riesenzellarteritis

Upadacitinib-Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden, da die Wirksamkeit in diesem Setting nicht untersucht wurde. Kortikosteroide sollen gemäß medizinischer Beurteilung und Behandlungsleitlinien gegeben werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)

Potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib

Upadacitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Upadacitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark hemmen oder induzieren.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin und Grapefruit) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der C_{max} von Upadacitinib um 70 % und der AUC um 75 %. 15 mg Upadacitinib einmal täglich ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. 30 mg Upadacitinib wird bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die eine dauerhafte Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal täglich und die empfohlene Erhaltungsdosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen. Nahrungsmittel oder Getränke, die Grapefruit enthalten, müssen während der Behandlung mit Upadacitinib vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer abgeschwächten Wirkung von Upadacitinib führen kann. In einer klinischen Prüfung führte die Anwendung von Upadacitinib zusammen mit mehrfacher Gabe von Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Abnahme der C_{\max} von Upadacitinib um ca. 50 % und der AUC um ca. 60 %. Veränderungen der Krankheitsaktivität von Patienten sollten überwacht werden, wenn Upadacitinib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Methotrexat und den pH-Wert modifizierende Arzneimittel (z. B. Antacida oder Protonenpumpeninhibitoren) haben keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von Upadacitinib.

Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die mehrfache Anwendung von 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und C_{\max} von Midazolam um 24 – 26 %), was darauf hindeutet, dass 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von 30 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33 % und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der C_{\max} von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die C_{\max} von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Die mehrfache Anwendung von 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine begrenzte Zunahme der AUC und C_{\max} von Dextromethorphan (sensitives CYP2D6-Substrat) um 30 % bzw. 35 % zur Folge, was darauf hindeutet, dass 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen inhibitorischen Effekt auf CYP2D6 hat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten, CYP2D6-Substraten, Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

Upadacitinib hat keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmaexposition von Ethinyl-estradiol, Levonorgestrel, Methotrexat oder Arzneimitteln, die als Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 oder CYP2C19 metabolisiert werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen sind zu informieren, dass sie sich mit dem

behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der FI). Upadacitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen und hatte bei Exposition in utero bei Rattenföten Auswirkungen auf die Knochen und bei Kaninchenföten Auswirkungen auf das Herz.

Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollten die Eltern über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Upadacitinib oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Upadacitinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Upadacitinib verzichtet werden soll / die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Upadacitinib auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)

Upadacitinib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, weil ein Schwindelgefühl und Drehschwindel bei der Behandlung mit RINVOQ auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Upadacitinib wurde in klinischen Studien in Dosierungen eingesetzt, die in Bezug auf die AUC äquivalent zu einer Dosierung von bis zu 60 mg einmal täglich als Retardtablette sind. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigerer Dosierung, und es wurden

keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Etwa 90 % von Upadacitinib im systemischen Kreislauf werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung ausgeschieden (innerhalb des in klinischen Studien untersuchten Dosisbereichs). Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation von Upadacitinib entnommen [2]. Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Upadacitinib wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) entnommen und sind in Tabelle 3-14 aufgeführt [3].

Tabelle 3-14: Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ol style="list-style-type: none"> 1) Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) fasst das Risiko zusammen und weist auf Möglichkeiten der Risikominimierung hin. 2) Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) enthält eine Erklärung zur Dosisabhängigkeit von Upadacitinib bei Berichten über schwerwiegende Infektion. 3) Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) gibt eine höhere Inzidenz von Infektionen bei älteren Menschen und Diabetikern an. 4) Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, wann Patienten ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ aufsuchen sollten und beschreibt das Risiko einer Virusreaktivierung. 5) Die Packungsbeilage empfiehlt Patienten mit aktiver TB RINVOQ nicht einzunehmen und sie enthält einen Warnhinweis für Patienten mit vorangegangener TB-Infektion oder für Patienten mit Kontakt zu TB-Patienten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ zu konsultieren. 6) Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Grenzwerte für die Lymphozyten- und Neutrophilenzahl und ab welchem Grenzwert eine Upadacitinib-Therapie nicht begonnen werden sollte. 7) Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Richtlinien für eine Therapieunterbrechung, die auf der ALC und der ANC basieren. 8) Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit aktiver TB oder aktiver, schwerer Infektion kontraindiziert ist. 9) Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer sich neu entwickelnden Infektion während und nach der Behandlung mit Upadacitinib genau überwacht werden sollten und dass die Therapie mit Upadacitinib bei Auftreten einer schweren oder opportunistischen Infektion unterbrochen werden soll.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>10) Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen.</p> <p>11) Patienten, bei denen während einer Upadacitinib-Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten einer sofortigen und vollständigen diagnostischen Untersuchung unterzogen werden, die für immunsupprimierte Patienten geeignet ist. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte begonnen werden, der Patient sollte genau überwacht werden und falls der Patient nicht auf die Therapie anspricht, sollte die Upadacitinib-Behandlung unterbrochen werden.</p> <p>12) Vor Therapiebeginn wird eine Voruntersuchung auf eine TB-Infektion empfohlen und Upadacitinib sollte bei einer diagnostizierten aktiven TB nicht verabreicht werden. Eine TB-Therapie sollte vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion in Betracht gezogen werden.</p> <p>13) Abschnitt 4.4 der FI präzisiert die Patientenpopulationen, für die Upadacitinib mit Vorsicht angewendet werden sollte.</p> <p>14) Abschnitt 4.4 der FI präzisiert die Patientenpopulationen, für die Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeignete Behandlungsalternativen verfügbar sind.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) • Einmalige Verteilung eines Rote-Hand-Briefs in der EU <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Herpes zoster	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Herpes zoster. • Abschnitt 4.8 der FI beschreibt die Ergebnisse klinischer Studien zu Upadacitinib. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Infektion oder einer wiederkehrenden Infektion ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollen und beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Herpes zoster Infektion (Gürtelrose) bei Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Blasenbildung ihren Arzt informieren sollen, da dies Anzeichen einer Gürtelrose sein können. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass vor Einleitung von Upadacitinib die Patienten ihre Impfungen aktualisierten sollten einschließlich Herpes Zoster, gemäß aktueller Impfleitlinien. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass bei Patienten mit auftretendem Herpes zoster bis zum Abklingen eine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Unterbrechung der Upadacitinib-Therapie in Betracht gezogen wird.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Nichtmelanozytärer Hautkrebs	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, wann Patienten ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. • Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass nichtmelanozytären Hautkrebs bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt, berichtet wurde und enthält einen Hinweis zur Dosisabhängigkeit • Abschnitt 4.4 der FI enthält Informationen über Risiken eines anderen JAK-Inhibitor (Tofacitinib) mit Ergebnissen aus der Oral Surveillance (eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie in Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor). • Abschnitt 4.2 der FI weist darauf hin, wann eine Dosis von 15 mg empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung. • Abschnitt 4.4 der FI präzisiert die Patientenpopulationen, für die Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeignete Behandlungsalternativen verfügbar sind. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) • Einmalige Verteilung eines Rote-Hand-Briefs in der EU <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Gastrointestinale Perforation	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI weist auf Fälle von Divertikulitis und gastrointestinale Perforation in klinischen Studien und nach Markteinführung hin. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, wann Patienten ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine vorsichtige Anwendung in Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben, eine gastrointestinale Perforation zu entwickeln, und eine umgehende Untersuchung bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Wichtige potenzielle Risiken	
<p>Malignität außer nichtmelanozytärer Hautkrebs</p>	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Malignitäten bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt, berichtet wurde und enthält einen Hinweis zur Dosisabhängigkeit • Abschnitt 4.4 der FI enthält Informationen über Risiken eines anderen JAK-Inhibitor (Tofacitinib) mit Ergebnissen aus der Oral Surveillance (eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie in Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor). • Abschnitt 4.2 der FI gibt an, wann eine Dosis von 15 mg empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der FI präzisiert die Patientenpopulationen, für die Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeignete Behandlungsalternativen verfügbar sind. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) • Einmalige Verteilung eines Rote-Hand-Briefs in der EU <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
<p>Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE)</p>	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf den Lipidstoffwechsel und dass die Auswirkungen einer Upadacitinib-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht ermittelt wurden. • Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Warnhinweis, dass Fälle von MACE in klinischen Studien von Upadacitinib beobachtet wurden. • Abschnitt 4.4 der FI enthält Informationen über Risiken eines anderen JAK-Inhibitor (Tofacitinib) mit Ergebnissen aus der Oral Surveillance (eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie in Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor). • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, wann Patienten ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Überwachung der Lipidparameter nach Beginn von Upadacitinib.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI gibt an, wann eine Dosis von 15 mg empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der FI präzisiert die Patientenpopulationen, für die Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeignete Behandlungsalternativen verfügbar sind. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) • Einmalige Verteilung eines Rote-Hand-Briefs in der EU <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Fälle von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie in klinischen Studien zu Upadacitinib beobachtet wurden. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, wann Patienten ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten und empfiehlt, dass Patienten ihren Arzt informieren, falls sie bestimmte Symptome bekommen. • Abschnitt 4.4 der FI enthält Informationen über Risiken eines anderen JAK-Inhibitor (Tofacitinib) mit Ergebnissen aus der Oral Surveillance (eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie in Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor). • Abschnitt 4.2 der FI gibt an, wann eine Dosis von 15 mg empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, mit Vorsicht angewendet werden soll. Beispiele für Risikofaktoren, wodurch ein Patient einem höheren Risiko für VTE ausgesetzt sein kann, werden erläutert. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Patienten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden sollten, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sollten umgehend untersucht werden, und Upadacitinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis abgesetzt werden. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) • Einmalige Verteilung eines Rote-Hand-Briefs in der EU <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Medikamenteninduzierte Leberschäden	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf Transaminasen. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine sofortige Untersuchung der Ursache für erhöhte Leberenzymwerte, um mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden zu identifizieren. • Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass falls bei einer routinemäßigen Patientenuntersuchung erhöhte Alanin-Transaminase- oder Aspartat-Transaminase-Werte beobachtet werden und ein Verdacht auf medikamentenbedingte Leberschäden besteht, Upadacitinib abgesetzt werden sollte, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der FI beschreibt die teratogenen Wirkungen von Upadacitinib in Labortieren, und gibt an, dass es keine oder nur sehr begrenzte Daten hinsichtlich der Verwendung von Upadacitinib bei schwangeren Frauen gibt. • Die Packungsbeilage weist darauf hin, dass RINVOQ nicht von Schwangeren eingenommen werden darf und dass Patientinnen, die während der Behandlung mit RINVOQ schwanger werden, ihren Arzt umgehend konsultieren sollen. • Die Abschnitte 4.3 und 4.6 der FI weisen darauf hin, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. • Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung. • Abschnitt 4.6 der FI rät, dass Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen zu informieren sind, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet. • Die Packungsbeilage informiert betreuende Personen, dass sie ihren behandelnden Arzt wissen lassen, falls ihr Kind seine erste Menstruationsblutung während der Behandlung mit RINVOQ bekommt. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Frakturen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Information	
Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre alt)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI erklärt, dass es nur begrenzte Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gibt. • Abschnitt 4.4 der FI weist auf ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen mit Upadacitinib 30 mg bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter hin. • Abschnitt 4.4 der FI weist auf ein erhöhtes Risiko von MACE, Malignitäten, schwere Infektionen und Gesamtmortalität bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, wie in der großen randomisierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor), hin. • Abschnitt 4.2 der FI gibt an, dass Upadacitinib 15 mg in Patienten im Alter von 65 Jahren und älter empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der FI präzisiert die Patientenpopulationen, für die Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeignete Behandlungsalternativen verfügbar sind. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. • Die Packungsbeilage enthält den Warnhinweis, dass Patienten, die jemals mit Hepatitis B oder C infiziert waren, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Anwendung bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz eingesetzt werden soll. • Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert ist. • Die Packungsbeilage empfiehlt, dass Patienten mit schweren Leberproblemen kein RINVOQ einnehmen sollten und enthält den Warnhinweis, dass Patienten vor und während der Behandlung mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker konsultieren sollten, falls ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und weist darauf hin, dass Upadacitinib bei schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden ist. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass bei RA, PsA, AS, nr-axSpA und AD 15 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen ist und bei UC und CD 30 mg einmal täglich als Anfangsdosis und 15 mg als Erhaltungsdosis einmal täglich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen ist. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langfristige Sicherheit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI gibt an, dass die klinischen Daten zu Upadacitinib im Zusammenhang mit Malignität aktuell begrenzt sind, aber Langzeitstudien dazu laufen. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langfristige Sicherheit in Jugendlichen mit AD	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
AD: Atopische Dermatitis; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCP: health care provider; JAK: Januskinase; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; NSAR: Nicht steroidale Antirheumatika; PAC: Patientenpass (Patient Alert Card); MC: Morbus Crohn; TB: Tuberkulose; VTE: Venöse thromboembolische Ereignisse	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 wurden der FI und dem aktuellen RMP für Upadacitinib entnommen [1, 3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2025): RINVOQ: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 22.04.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. AbbVie Inc. (2025): EU Risk Management Plan for Rinvoq™ (Upadacitinib) - Version 16.0 / Data lock point 6 Feb 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI). Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI).	ja
2	Hepatitis-Screening: GOP 32612 HAV-Antikörper GOP 32781 Hepatitis B-Oberflächenantigen	Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI).	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	GOP 32614 HBc-Antikörper GOP 32617 HBs-Antikörper GOP 32618 HCV-Antikörper GOP 32817 Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA (Diagnostik HBV-Reaktivierung)		
3	Blutstatus: GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	<p>Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden. [...]. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die [...]</p> <p>Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind (S. 2, Abschnitt 4.2 der FI).</p> <p>Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten (S. 2, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter).</p>	ja
4	Leberwerte: GOP 32071 Gamma-GT GOP 32068 Alkalische Phosphatase GOP 32070 GPT GOP 32069 GOT Kontrolle leberbezogener Enzyme	<p>Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden. (S. 4, Abschnitt 4.4 der FI)</p> <p>Lebertransaminasen müssen vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten bestimmt werden (S. 4, Abschnitt 4.4 der FI;).</p> <p>Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		bestimmen (S. 2, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter)	
5	Cholesterin: GOP 32060 Cholesterin gesamt GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. (S. 2, Abschnitt 4.2 der FI) Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Überwachung: Bestimmung der Werte zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie (S. 2, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter).	ja
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2025/Q1 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2025. [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2025.pdf.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend,								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.