

# Upadacitinib (Riesenzellarteriitis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-66

Version: 1.0

Stand: 12.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2066

DOI: 10.60584/A25-66

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Upadacitinib (Riesenzellarteriitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

15.05.2025

## Interne Projektnummer

A25-66

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-66>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Riesenzellerteriitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-66>.

### **Schlagwörter**

Upadacitinib, Temporalarteriitis, Nutzenbewertung, NCT03725202

### **Keywords**

Upadacitinib, Giant Cell Arteritis, Benefit Assessment, NCT03725202

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jana Becker, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Alfried Krupp Krankenhaus Essen

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sarah Hardebeck
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Anna-Lena Firle
- Lukas Gockel
- Gunnar Plinke
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Dorothea Sow

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Upadacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellerarteriitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Becker, Jana	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 <b>Fragestellung 1: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt</b> .....	<b>I.14</b>
I 3.1 <b>Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>I.14</b>
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien .....	I.14
I 3.1.2 Studiencharakteristika .....	I.14
I 3.2 <b>Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>I.25</b>
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.25
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.32
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.33
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.36
I 3.3 <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>I.36</b>
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.37
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.39
I 4 <b>Fragestellung 2: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt</b> .....	<b>I.40</b>
I 4.1 <b>Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>I.40</b>
I 4.2 <b>Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>I.40</b>
I 4.3 <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>I.40</b>
I 5 <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>I.41</b>
I 6 <b>Literatur</b> .....	<b>I.42</b>
I Anhang A <b>Suchstrategien</b> .....	<b>I.44</b>
I Anhang B <b>GC-Ausschleischschema in der Studie SELECT-GCA</b> .....	<b>I.45</b>
I Anhang C <b>Ergänzende Darstellung der Einzelkomponente Symptomatik des vom pU vorgelegten Endpunkts anhaltende Remission</b> .....	<b>I.47</b>
I Anhang D <b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen</b> .....	<b>I.48</b>
I Anhang E <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>I.53</b>

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	I.6
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. GC .....	I.14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC .....	I.17
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.22
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.24
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC .....	I.26
Tabelle 11: Vom pU vorgelegte Operationalisierungen der Remission und der darin berücksichtigten Einzelkomponenten .....	I.27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.32
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.34
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC .....	I.38
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu GC.....	I.39
Tabelle 16: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.41
Tabelle 17: GC-Ausschleisschemata.....	I.45
Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.47
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC .....	I.48
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC ....	I.50
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC.....	I.50

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo  
+ GC..... I.51

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGRh	Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
MCS	mental component summary
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PCS	Physical Component Summary
PGIC	Patient Global Impression of Change
PMR	Polymyalgia rheumatica
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RZA	Riesenzellarteriitis
SF-36	36 Item Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuellen Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt	eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden
2	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt <sup>b</sup>	eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA können von Fragestellung 2 RZA-Patientinnen und -Patienten mit Rezidiv, refraktäre RZA-Patientinnen und -Patienten, oder Patientinnen und Patienten, die die Glukokortikoid-Therapie nicht vertragen haben oder ein hohes Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RZA: Riesenzellarteriitis

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für beide Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **Fragestellung 1: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt**

### ***Studienpool und Studiendesign***

In die Nutzenbewertung wird die Studie SELECT-GCA eingeschlossen.

Die Studie SELECT-GCA ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische 3-armige RCT zum Vergleich von 15 mg Upadacitinib + Glukokortikoide (GC), 7,5 mg Upadacitinib + GC und Placebo + GC bei Erwachsenen mit neu aufgetretener oder rezidivierender aktiver RZA. Die Patientinnen und Patienten mussten in ihrer Vorgeschichte zu einem beliebigen Zeitpunkt mit  $\geq 40$  mg Prednison (oder Äquivalent) und zu Studienbeginn mit  $\geq 20$  mg Prednison / Prednisolon behandelt worden sein. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten gemäß Prüferärztin / Prüferarzt ausreichend klinisch stabil für das im Studienprotokoll vorgegebene GC-Ausschleichtschemata sein.

In die Studie wurden insgesamt 428 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1:1 auf die Studienarme Upadacitinib 15 mg + GC (N = 209), Upadacitinib 7,5 mg + GC (N = 107) und Placebo + GC (N = 112) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen GC-Dosis zu Studienbeginn (Prednison / Prednisolon  $> 30$  mg vs. Prednison / Prednisolon  $\leq 30$  mg), vorherige Behandlung mit einem Interleukin(IL)-6-Inhibitor (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (neu aufgetretene RZA vs. rezidivierende RZA). Nach Abschluss der 52-wöchigen doppelblinden Phase konnten Patientinnen und Patienten, die ab Woche 24 die Kriterien einer anhaltenden Remission erfüllten oder zu Woche 52 keine Symptome oder Anzeichen einer RZA aufwiesen und GC-frei waren, an einer verblindeten 52-wöchigen Extensionsphase teilnehmen. Die Ergebnisse dieser Extensionsphase sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Dosierung von 7,5 mg Upadacitinib pro Tag ist nicht von der Zulassung umfasst. Der Upadacitinib 7,5 mg + GC-Arm ist somit für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Die Therapie mit Upadacitinib im Upadacitinib 15 mg + GC-Arm (nachfolgend Interventionsarm) erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine analoge Therapie mit Placebo. In den beiden relevanten Studienarmen erfolgte das Ausschleichen der GC nach einem vorgegebenen Schema. Dabei fand zunächst abhängig von der Startdosis eine unterschiedlich lange, unverblindete erste Ausschleichphase bis zu einer täglichen Dosis von 20 mg statt. Anschließend wurden die GC in einem verblindeten Schema bis spätestens Woche 26 im Interventionsarm und Woche 52 im Vergleichsarm vollständig ausgeschlichen. Bei einem RZA-Rezidiv oder wenn die Patientin / der Patient nicht in der Lage war das Ausschleichtschemata zu befolgen, wurde das Ausschleichen unterbrochen und Prednison / Prednisolon unverblindet als Notfalltherapie verabreicht, sodass die GC-Dosis mindestens 20 mg pro Tag betrug.

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

### **Relevante Teilpopulation**

Der G-BA differenziert im vorliegenden Anwendungsgebiet nach erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RZA, für die eine alleinige systemische Therapie mit GC infrage kommt (Fragestellung 1) und jenen, für die eine alleinige systemische Therapie mit GC nicht infrage kommt (Fragestellung 2). Von Fragestellung 1 sind insbesondere Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA umfasst, die die GC-Therapie vertragen und kein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen aufweisen. Gemäß S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) und den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) liegt ein erhöhtes Risiko für GC-induzierte oder GC-aggravierte Nebenwirkungen und Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Infektionserkrankungen, kardiovaskulären Ereignissen, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz vor.

Für die Bewertung von Fragestellung 1 legt der pU in seinem Dossier eine Teilpopulation aus der Studie SELECT-GCA vor, die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA abbildet. Diese Teilpopulation umfasst 148 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 76 im Vergleichsarm. Gemäß pU sei diese Population geeignet, um den Zusatznutzen für Fragestellung 1 adäquat abzuleiten. Dies begründet der pU damit, dass in der von ihm vorgelegten Teilpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die ein Rezidiv aufwiesen und daher gemäß den Hinweisen des G-BA der Fragestellung 2 zugeordnet werden können. Gemäß pU waren außerdem Patientinnen und Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben oder bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie oder Infektionserkrankungen als Komorbiditäten aufwiesen, von der Teilnahme an der Studie SELECT-GCA ausgeschlossen. Jedoch weisen in der vom pU vorgelegten Teilpopulation insgesamt 29 % vs. 36 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine der weiteren in den Leitlinien genannten Komorbiditäten auf, die mit einem erhöhten Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen assoziiert sind (Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz). Der pU argumentiert, dass für das Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) keine Effektmodifikationen bei den Ergebnissen der relevanten Endpunkte festgestellt worden seien und die Ergebnisse der Subgruppe „Komorbidität – nein“ mit den Ergebnissen der Teilpopulation für Fragestellung 1 konsistent seien. Daher könne die vorgelegte Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens von Fragestellung 1 herangezogen werden.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die vorgelegte Teilpopulation für die Bewertung des Zusatznutzen für Fragestellung 1 herangezogen. Es besteht jedoch trotz des Fehlens von Effektmodifikationen zu dem Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

### ***Datenschnitte***

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle relevanten Endpunkte die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 06.02.2024 herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie SELECT-GCA wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist als niedrig zu bewerten. Für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie für die übrigen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Gesamtschau können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie SELECT-GCA gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

##### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

##### Remission

Für den Endpunkt Remission liegen keine geeigneten Daten vor, da die vom pU vorgelegten Operationalisierungen zu allen Remissionsendpunkten Komponenten beinhalten, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. So wird die Endpunktkomponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Ausschleischschemas“ nicht als ein adäquater Bestandteil des Remissionsendpunktes bewertet, da dadurch jegliche Abweichung vom festgelegten vorgeschriebenen Ausschleischschema zur Wertung als Non-Responder führte und damit ein Ausschlusskriterium für das Erreichen der Remission darstellte. Dies erscheint vor dem Hintergrund ggf. notwendiger Individualisierungen des GC-Schemas nicht sachgerecht.

Zudem beinhalten die Operationalisierung zu den Endpunkten komplette Remission und anhaltende komplette Remission die Laborparameter Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP), die nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einhergehen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (PGIC)

Für die Endpunkte Fatigue, erhoben mit FACIT-Fatigue, zum Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, und zur Symptomatik, erhoben mittels PGIC, liegen aufgrund potenziell inadäquater Ersetzungsstrategien keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

##### SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 erfasst. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 liegen aufgrund potenziell inadäquater Ersetzungsstrategien keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

##### SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### Infektionen (UEs), schwerwiegende Infektionen (SUEs)

Für die Endpunkte Infektionen (UEs) und schwerwiegende Infektionen (SUEs) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## **Fragestellung 2: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt**

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Der pU legt in seinem Dossier für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht in Frage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein

Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung 1: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt***

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

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

#### ***Fragestellung 2: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt***

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt	eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden
2	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt <sup>b</sup>	eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit Tocilizumab

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA können von Fragestellung 2 RZA-Patientinnen und -Patienten mit Rezidiv, refraktäre RZA-Patientinnen und -Patienten, oder Patientinnen und Patienten, die die Glukokortikoid-Therapie nicht vertragen haben oder ein hohes Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RZA: Riesenzellarteriitis

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für beide Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit Riesenzellerarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt

#### I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 24.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 18.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 27.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 27.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 26.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. GC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
M16-852 (SELECT-GCA <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der pU Sponsor war  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
GC: Glukokortikoide; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

#### I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SELECT-GCA	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 50 Jahre) mit neu aufgetretener <sup>b</sup> oder rezidivierender <sup>c</sup> aktiver RZA <sup>d, e</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung mit ≥ 40 mg Prednison (oder Äquivalent) vor Studienbeginn und Behandlung mit ≥ 20 mg/Tag Prednison / Prednisolon zu Studienbeginn</li> <li>▪ ausreichend klinisch stabil<sup>f</sup> für das im Studienprotokoll definierte GC-Ausschleichtschemata</li> </ul>	Upadacitinib 15 mg + GC <sup>g</sup> (N = 209) Upadacitinib 7,5 mg + GC <sup>g</sup> (N = 107) <sup>h</sup> Placebo + GC <sup>i</sup> (N = 112)  davon relevante Teilpopulation <sup>i</sup> : Upadacitinib 15 mg + GC (n = 148) Placebo + GC (n = 76)	Screening: maximal 35 Tage  Behandlung: ▪ Periode 1: 52 Wochen ▪ Periode 2 <sup>k</sup> : 52 Wochen  Nachbeobachtung: 30 Tage <sup>l</sup>	100 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich  02/2019 – 04/2025  Datenschnitte: 06.02.2024 <sup>m</sup> 03.04.2025 <sup>n</sup>	primär: anhaltende Remission von Woche 12 bis 52  sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Diagnose <math>\leq 8</math> Wochen vor Studienbeginn</p> <p>c. Eine rezidivierende RZA musste <math>\leq 8</math> Wochen vor Studienbeginn festgestellt werden und wurde anhand folgender Kriterien definiert: eine aktive RZA sowie mindestens ein erfolgloser Versuch die GC-Therapie auszuschleichen.</p> <p>d. Die RZA-Diagnose musste anhand folgender Kriterien erfolgt sein Alter <math>\geq 50</math> Jahre; ESR <math>\geq 50</math> mm/h oder hsCRP <math>\geq 1</math> mg/dl in der Vorgeschichte; Vorliegen von eindeutigen kraniellen RZA-Symptomen (neu auftretende lokale Kopfschmerzen, Empfindlichkeit der Kopfhaut, Empfindlichkeit der Schläfenarterie oder verminderte Pulsation, ischämiebedingter Sehverlust oder anderweitig ungeklärte Mund- oder Kieferschmerzen beim Kauen) und / oder PMR-Symptomen (Schulter- und / oder Beckengürtelschmerzen assoziiert mit entzündlicher Morgensteifigkeit); Biopsie der Schläfenarterie weist RZA-Merkmale auf und / oder Nachweis einer Großgefäßvaskulitis (mittels Angiografie, Schnittbildverfahren [z. B. MRT, CT oder PET] oder Ultraschall der Schläfenarterien, jeweils bewertet durch einen in der Beurteilung von Großgefäßvaskulitis erfahrenen qualifizierten Radiologen bzw. Arzt).</p> <p>e. Die aktive Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien definiert: ESR <math>\geq 30</math> mm/h oder einem hsCRP-Wert <math>\geq 1</math> mg/dl und dem Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Kriterien: eindeutige kraniale RZA-Symptome, PMR-Symptome oder sonstige Anzeichen eines RZA- oder PMR-Krankheitsschubs gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin</p> <p>f. gemäß Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfarztin</p> <p>g. als 26-wöchiges GC-Ausschleichtschemata; Nach dem Absetzen der GC bis zu Woche 26 wurde Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgesetzt.</p> <p>h. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>i. als 52-wöchiges GC-Ausschleichtschemata</p> <p>j. Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA</p> <p>k. Verblindete Extensionsphase für Patientinnen und Patienten, die mindestens seit Woche 24 die Kriterien einer Remission erfüllten oder zu Woche 52 keine Symptome oder Anzeichen einer RZA aufwiesen und CS-frei waren. Die Patientinnen und Patienten wurden entweder in dem bereits zugeteilten Arm weiterbehandelt oder neu randomisiert. Die Periode 2 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>l. Endpunkte der Kategorien Morbidität wurden in Periode 1 bis zu Woche 52 erhoben. Die Erhebung der Endpunkte der Kategorie UEs erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.</p> <p>m. zum Ende der Periode 1 (Woche 52)</p> <p>n. finaler Datenschnitt zu Studienende nach Abschluss von Periode 2 (Woche 104)</p> <p>CT: Computertomografie; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; GC: Glukokortikoide; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; n: relevante Teilpopulation; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RZA: Riesenzellarteriitis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SELECT-GCA	Upadacitinib 15 mg, 1-mal täglich oral	Placebo, 1-mal täglich oral
<b>Dosisanpassung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.</li> <li>▪ Behandlungsunterbrechung / -abbruch war bei Auftreten von Toxizität erlaubt.</li> <li>▪ Behandlungsabbruch war nach <math>\geq 2</math> Wochen Notfalltherapie<sup>a</sup> möglich</li> </ul>		
<b>GC-Therapie (Prednison / Prednisolon)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Startdosis zu Studienbeginn: <math>\geq 20</math> bis 60 mg, 1-mal täglich oral</li> <li>▪ ab Woche 1: schrittweises Ausschleichen bis Woche 26<sup>b, c</sup></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Startdosis zu Studienbeginn: <math>\geq 20</math> bis 60 mg, 1-mal täglich oral</li> <li>▪ ab Woche 1: schrittweises Ausschleichen bis Woche 52<sup>b, c</sup></li> </ul>		
<b>notwendige Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale GC: Prednison (oder Äquivalent) <math>\geq 40</math> mg 1-mal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Studienbeginn und 1-mal täglich <math>\geq 20</math> mg Prednison oder Prednisolon zu Studienbeginn</li> </ul>		
<b>erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prednison / Prednisolon als Notfalltherapie<sup>a</sup></li> <li>▪ Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel)</li> <li>▪ orales Kalzium (1200 mg bis 1500 mg) und Vitamin-D-Supplemente (800 bis 1000 I. E.) und / oder Bisphosphonate</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ JAK-Inhibitoren (vor Studienbeginn sowie im Studienverlauf); IL-6-Inhibitoren (<math>\leq 4</math> Wochen vor Studienbeginn)<sup>d</sup>; weitere biologische und nichtbiologische DMARDs (<math>\leq 5</math>-fachen der mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit oder ohne Einhaltung im Studienprotokoll definierter Auswaschphasen<sup>e</sup>)</li> <li>▪ starke CYP3A-Inhibitoren (ab Screening) oder starke CYP3A-Induktoren (<math>\leq 30</math> Tagen vor 1. Dosis)</li> <li>▪ systemische GC-Therapie über einen Zeitraum von <math>&gt; 4</math> Jahren vor Studienbeginn<sup>f</sup></li> <li>▪ orale GC für eine andere Indikation als RZA oder intravenöse GC (<math>\leq 4</math> Wochen vor Studienbeginn) und nicht <math>&gt; 2</math> Zyklen einer systemischen GC-Therapie in anderer Indikation (<math>\leq 1</math> Jahr vor Studienbeginn)<sup>g</sup>; intraartikuläre, Injektionen von Triggerpunkten / Tenderpunkten, intrabursale oder epidurale Verabreichung (Studienperiode 1) von GC</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe (<math>\leq 4</math> Wochen vor 1. Dosis bis 4 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation)<sup>h</sup></li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Bei einem RZA-Rezidiv oder wenn die Patientin / der Patient nicht in der Lage war das Ausschleichschema zu befolgen, erfolgte eine Unterbrechung des Ausschleichschemas und die unverblindete Einnahme von Prednison / Prednisolon als Notfalltherapie.</p> <p>b. Je nach GC-Startdosis erfolgte eine unterschiedlich lange, unverblindete erste Ausschleichphase bis zu einer Dosis von 20 mg. Anschließend erfolgte das GC-Ausschleichen verblindet. Um die Verblindung nach dem vollständigen Ausschleichen aufrechtzuerhalten, erhielten die Patientinnen und Patienten ab diesem Zeitpunkt ein Placebo.</p> <p>c. Die exakten Ausschleichschemata für Prednison / Prednisolon in beiden Studienarmen sind in I Anhang B dargestellt.</p> <p>d. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einem IL-6-Inhibitor behandelt worden waren, durfte während der Behandlung kein Krankheitsschub aufgetreten sein.</p> <p>e. Anakinra (<math>\leq 1</math> Woche vor Studienbeginn); Methotrexat, Hydroxychloroquin, Cyclosporin, Azathioprin oder Mycophenolat (<math>\leq 4</math> Wochen vor Studienbeginn); Leflunomid (<math>\geq 8</math> Wochen, sofern kein Eliminationsverfahren angewandt wurde); zelldepletierende Mittel oder Alkylierungsmittel, einschließlich Cyclophosphamid (<math>&lt; 6</math> Monaten vor Studienbeginn)</p> <p>f. Zudem durfte bei einem Zeitraum <math>\leq 4</math> Jahren gemäß Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes keine Unfähigkeit bestehen, die GC-Therapie gemäß des im Studienprotokoll festgelegten Ausschleichschemas abzusetzen.</p> <p>g. GC in anderen Indikationen (inhalative oder nasale; in stabiler Dosierung <math>\geq 4</math> Wochen vor Studienbeginn) sowie die kurzfristige Anwendung (<math>\leq 10</math> Tage) von GC (oral, inhalativ, nasal, intravenös, intramuskulär) in anderen Indikationen (kumulative Dosis <math>\leq 100</math> mg innerhalb von 52 Wochen) waren erlaubt.</p> <p>h. für Patientinnen und Patienten in Japan: <math>\leq 8</math> Wochen vor 1. Dosis bis 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation</p> <p>CYP: Cytochrom P450; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GC: Glukokortikoide; HWZ: Halbwertszeit; I. E.: Internationale Einheit; IL: Interleukin; JAK: Janus-assoziierte Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RZA: Riesenzellerarthritis</p>	

## Studiendesign

Die Studie SELECT-GCA ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische 3-armige RCT zum Vergleich von 15 mg Upadacitinib + Glukokortikoide (GC), 7,5 mg Upadacitinib + GC und Placebo + GC bei Erwachsenen mit neu aufgetretener oder rezidivierender aktiver RZA. Die Patientinnen und Patienten mussten in ihrer Vorgeschichte zu einem beliebigen Zeitpunkt mit  $\geq 40$  mg Prednison (oder Äquivalent) und zu Studienbeginn mit  $\geq 20$  mg Prednison / Prednisolon behandelt worden sein. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten gemäß Prüffärztin / Prüfarzt ausreichend klinisch stabil für das im Studienprotokoll vorgegebene GC-Ausschleichschema sein. Patientinnen und Patienten mit bestimmten im Studienprotokoll festgelegten Infektionserkrankungen, unkontrollierter arterieller Hypertonie oder kardiovaskulären Ereignissen (innerhalb der letzten 6 Monate) waren aus der Studie ausgeschlossen. Zudem durften die Patientinnen und Patienten keine Allergie bzw. Unverträglichkeit gegenüber GC, einem Bestandteil der Studienmedikation und / oder anderen Produkten in derselben Substanzklasse aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 428 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1:1 auf die Studienarme Upadacitinib 15 mg + GC (N = 209), Upadacitinib 7,5 mg + GC (N = 107) und Placebo + GC (N = 112) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen GC-Dosis zu Studienbeginn (Prednison / Prednisolon > 30 mg vs. Prednison / Prednisolon ≤ 30 mg), vorherige Behandlung mit einem Interleukin(IL)-6-Inhibitor (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (neu aufgetretene RZA vs. rezidivierende RZA). Davon abweichend gibt der pU an, dass aufgrund der geringen Patientenzahl die Randomisierung in Japan nicht stratifiziert erfolgte. Nach Abschluss der 52-wöchigen doppelblinden Phase konnten Patientinnen und Patienten, die ab Woche 24 die Kriterien einer anhaltenden Remission (siehe Tabelle 11) erfüllten oder zu Woche 52 keine Symptome oder Anzeichen einer RZA aufwiesen und GC-frei waren, an einer verblindeten 52-wöchigen Extensionsphase teilnehmen. Dafür wurden die Patientinnen und Patienten entweder in dem bereits zugeteilten Arm weiterbehandelt oder neu randomisiert. Die Ergebnisse dieser Extensionsphase sind für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der erneuten Randomisierung und damit einhergehenden Selektion der Patientinnen und Patienten nicht relevant.

Die Dosierung von 7,5 mg Upadacitinib pro Tag ist nicht von der Zulassung umfasst. Der Upadacitinib 7,5 mg + GC-Arm ist somit für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter aufgeführt. Die Therapie mit Upadacitinib im Upadacitinib 15 mg + GC-Arm (nachfolgend Interventionsarm) erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [6]. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine analoge Therapie mit Placebo. In den beiden relevanten Studienarmen erfolgte das Ausschleichen der GC nach einem vorgegebenen Schema (siehe I Anhang B). Dabei fand zunächst abhängig von der Startdosis eine unterschiedlich lange, unverblindete erste Ausschleichphase bis zu einer täglichen Dosis von 20 mg statt. Anschließend wurden die GC in einem verblindeten Schema bis spätestens Woche 26 im Interventionsarm und Woche 52 im Vergleichsarm vollständig ausgeschlichen. Um die Verblindung nach dem vollständigen Ausschleichen aufrechtzuerhalten, erhielten die Patientinnen und Patienten ab diesem Zeitpunkt ein Placebo. Bei einem RZA-Rezidiv oder wenn die Patientin / der Patient nicht in der Lage war das Ausschleichschema zu befolgen, wurde das Ausschleichen unterbrochen und Prednison / Prednisolon unverblindet als Notfalltherapie verabreicht, sodass die GC-Dosis mindestens 20 mg pro Tag betrug.

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

## Relevante Teilpopulation

Der G-BA differenziert im vorliegenden Anwendungsgebiet nach erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RZA, für die eine alleinige systemische Therapie mit GC infrage kommt (Fragestellung 1) und jenen, für die eine alleinige systemische Therapie mit GC nicht infrage kommt (Fragestellung 2). Gemäß den Hinweisen des G-BA können Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, refraktäre RZA-Patientinnen und -Patienten, oder Patientinnen und Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben oder ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen aufweisen, von Fragestellung 2 umfasst sein. Dementsprechend sind von Fragestellung 1 insbesondere Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA umfasst, die die GC-Therapie vertragen und kein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen aufweisen. Gemäß S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) und den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) liegt ein erhöhtes Risiko für GC-induzierte oder GC-aggravierte Nebenwirkungen und Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Infektionserkrankungen, kardiovaskulären Ereignissen, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz vor [7,8].

In die Studie SELECT-GCA wurden Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener oder rezidivierender aktiver RZA eingeschlossen. Für die Bewertung von Fragestellung 1 legt der pU in seinem Dossier eine Teilpopulation vor, die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA abbildet. Diese Teilpopulation umfasst 148 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 76 im Vergleichsarm. Gemäß pU sei diese Population geeignet, um den Zusatznutzen für Fragestellung 1 adäquat abzuleiten. Dies begründet der pU damit, dass in der von ihm vorgelegten Teilpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die ein Rezidiv aufwiesen und daher gemäß den Hinweisen des G-BA der Fragestellung 2 zugeordnet werden können. Da der Erkrankungsstatus (neu aufgetretene RZA vs. rezidivierende RZA) in der Studie SELECT-GCA als Stratifizierungsfaktor verwendet wurde, argumentiert der pU, dass durch dieses Vorgehen die Randomisierung nicht gebrochen werde. Gemäß pU waren außerdem Patientinnen und Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben oder bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie oder Infektionserkrankungen als Komorbiditäten aufwiesen, von der Teilnahme an der Studie SELECT-GCA ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen oder aufgrund dieser Komorbiditäten nicht für eine alleinige Therapie mit GC geeignet sind, sind daher größtenteils nicht in der Studienpopulation enthalten. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation weisen jedoch insgesamt 29 % vs. 36 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine der weiteren in den Leitlinien genannten Komorbiditäten auf, die mit einem erhöhten Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen assoziiert sind (Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz). Der pU argumentiert, dass für das Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) keine Effektmodifikationen bei den Ergebnissen der relevanten Endpunkte festgestellt worden seien und die Ergebnisse der Subgruppe

„Komorbidität – nein“ mit den Ergebnissen der Teilpopulation für Fragestellung 1 konsistent seien. Daher könne die vorgelegte Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens von Fragestellung 1 herangezogen werden.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die vorgelegte Teilpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 1 herangezogen. Es besteht jedoch trotz des Fehlens von Effektmodifikationen zu dem Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Einzelne Aspekte zur Argumentation des pU werden im Folgenden kommentiert:

### **Arterielle Hypertonie**

Der pU gibt an, dass in der Studie SELECT-GCA Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie ausgeschlossen waren. In der Gesamtpopulation weisen gemäß Studienunterlagen hingegen 56 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 46 % im Vergleichsarm eine Hypertonie bzw. essenzielle Hypertonie in der Krankengeschichte auf. Entsprechende Anteile für die vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich diese Anteile nicht relevant von den Anteilen der Gesamtpopulation unterscheiden. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie SELECT-GCA wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie ausgeschlossen. Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie bestehen gemäß Zulassung von Prednison / Prednisolon besondere Warnhinweise. Die Behandlung mit Prednison / Prednisolon wird bei diesen Patientinnen und Patienten nur unter strenger Indikationsstellung und Überwachung empfohlen [9,10]. Aufgrund der vorliegenden Informationen wird insgesamt angenommen, dass die in der Studie SELECT-GCA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine kontrollierte Hypertonie aufweisen. Da keine besonderen Warnhinweise für Patientinnen und Patienten mit kontrollierter Hypertonie bestehen, wird davon ausgegangen, dass für diese eine alleinige Therapie mit GC geeignet ist.

### **Gewichtszunahme**

Der pU argumentiert, dass es in den Leitlinien keine Empfehlungen für bestimmte BMI-Werte gibt, bei denen eine alleinige Therapie mit GC nicht mehr infrage kommt. Außerdem würden in der Studie SELECT-GCA nur die Gewichts- und BMI-Daten zu Studienbeginn vorliegen und das Auftreten einer Gewichtszunahme in der Studie SELECT-GCA sei nicht erhoben worden. Daher sei die Gewichtszunahme keine relevante Komorbidität. Während der Behandlung mit den GC sollte das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten überwacht werden [11]. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten trotz einer

Gewichtszunahme auch für eine alleinige Therapie mit GC geeignet sein können. Der potenzielle Einschluss dieser Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation und ihre fehlende Berücksichtigung in der Subgruppenanalyse des pU bleibt daher ohne Konsequenz.

### **Zusammenfassung**

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener RZA ist für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevant. Es verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob für alle Patientinnen und Patienten eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

### **Datenschnitte**

Für die Studie SELECT-GCA liegen gemäß Angabe des pU in Modul 4 A 2 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt: 06.02.2024, zum Ende von Periode 1 (Woche 52)
- Datenschnitt: 03.04.2025, finaler Datenschnitt zu Studienende nach Abschluss von Periode 2 (Woche 104)

In der vorliegenden Bewertung wird der Datenschnitt vom 06.02.2024 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **Charakterisierung der relevanten Teilpopulation**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie SELECT-GCA.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Upadacitinib + GC</b>	<b>Placebo + GC</b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>N = 148</b>	<b>N = 76</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>SELECT-GCA</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (7)	72 (7)
Geschlecht [w / m], %	76 / 24	64 / 36
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	6 (4)	7 (9)
Westeuropa	100 (68)	37 (49)
Osteuropa	8 (5)	8 (11)
Asien	9 (6)	4 (5)
Ozeanien	25 (17)	20 (26)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
Krankheitsdauer seit Diagnose [Wochen], MW (SD)	5,7 (4,2) <sup>a</sup>	5,2 (2,1) <sup>a</sup>
ischämiebedingter Visusverlust <sup>b</sup> , n (%)		
ja	18 (12)	22 (29)
nein	130 (88)	54 (71)
GC-Dosis zu Studienbeginn [mg]		
MW (SD)	37,9 (11,9)	37,9 (10,5)
≤ 30 mg, n (%)	61 (41)	30 (39)
> 30 mg, n (%)	87 (59)	46 (61)
Vorgeschichte eindeutiger Symptome einer PMR ohne kraniale RZA-Symptome, n (%)		
ja	10 (7)	11 (14)
nein	138 (93)	65 (86)
ESR zu Studienbeginn [mm/h], MW (SD)	17,9 (16,5)	22,2 (29,5)
CRP zu Studienbeginn [mg/l] <sup>c</sup> , MW (SD)	6,9 (13,6)	5,8 (9,4)
Komorbiditäten <sup>d</sup> , n (%)		
ja	43 (29)	27 (36)
nein	105 (71)	49 (64)
Therapieabbruch, n (%) <sup>e</sup>	38 (26)	25 (33)
Studienabbruch, n (%) <sup>f</sup>	24 (16)	17 (22)
<p>a. eigene Berechnung  b. innerhalb von acht Wochen vor Baseline  c. unplausible Angabe in Modul 4 A; es wird davon ausgegangen, dass es sich nicht um Werte in der Einheit mg/dl, sondern in der Einheit mg/l handelt.  d. folgende Komorbiditäten sind inbegriffen: Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz  e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (17 % vs. 20 %), fehlende Wirksamkeit (3 % vs. 8 %).  f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (10 % vs. 13 %), Wunsch der Patientin / des Patienten (4 % vs. 4 %).</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; GC: Glukokortikoid; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PMR: Polymyalgia rheumatica; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RZA: Riesenzellerarteriitis; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen beiden Behandlungsarmen der Studie SELECT-GCA überwiegend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 71 Jahre alt, mehrheitlich weiblich (72 %) und wurden größtenteils in Westeuropa (68 % vs. 49 %) und

Ozeanien (17 % vs. 26 %) eingeschlossen. Ein ischämiebedingter Visusverlust trat im Interventionsarm seltener auf als im Vergleichsarm (12 % vs. 29 %). Die GC-Dosis zu Studienbeginn betrug in beiden Studienarmen 37,9 mg/Tag. Eine Vorgeschichte eindeutiger Symptome einer Polymyalgia rheumatica (PMR) ohne kraniale RZA-Symptome wiesen im Interventionsarm 7 % und im Vergleichsarm 14 % der Patientinnen und Patienten auf. Im Interventionsarm wiesen die Patientinnen und Patienten insgesamt seltener eine Komorbidität auf als im Vergleichsarm (29 % vs. 36 %).

Die Therapie wurde seltener im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (26 % vs. 33 %). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch waren in beiden Studienarmen UEs (17 % vs. 20 %). Insgesamt 16 % vs. 22 % der Patientinnen und Patienten haben die Studie abgebrochen. Auch hier waren der häufigste Grund für den Studienabbruch UEs (10 % vs. 13 %).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SELECT-GCA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GC: Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie SELECT-GCA wird als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studienpopulation zu ca. 61 % aus Studienteilnehmern aus Westeuropa bestand. Aufgrund der Strukturgleichheit insbesondere hinsichtlich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet, sei laut pU davon auszugehen, dass die in der Studie SELECT-GCA beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten. Daher seien die Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext übertragbar. Zudem führt der pU an, dass er keine Hinweise identifizieren könne, die einer Übertragung widersprächen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### **I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Remission
  - Fatigue, erhoben mit dem Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
  - Symptomatik, erhoben mit dem Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem Short Form 36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Infektionen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
  - schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Remission	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Infektionen (SOC, UEs)	Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs)	Weitere spezifische UEs
SELECT-GCA	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>

a. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.  
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext  
d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## Anmerkungen zu den Endpunkten

### Remission

#### Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Remission

Der pU legt in Modul 4 A 4 verschiedene Auswertungen zum Endpunkt Remission vor, welche sich zum einen durch die eingehenden Endpunktkomponenten und zum anderen durch den betrachteten Auswertungszeitpunkt unterscheiden. Patientinnen und Patienten wurden dabei gemäß Operationalisierung nur dann als Responder gewertet, wenn jeweils alle eingehenden Endpunktkomponenten erfüllt waren. Eine zusammenfassende Darstellung der vom pU vorgelegten Operationalisierungen der Remission und der darin berücksichtigten Endpunktkomponenten ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Vom pU vorgelegte Operationalisierungen der Remission und der darin berücksichtigten Einzelkomponenten

	Remission	Komplette Remission	Anhaltende Remission	Anhaltende komplette Remission
<b>Auswertungszeitpunkt</b>	zu Woche 52	zu Woche 52	von Woche 12 bis Woche 52	von Woche 12 bis Woche 52
<b>Symptomatik</b>	Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA <sup>a</sup>			
<b>GC-Therapie</b>	Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Ausschleichtschemas, d. h. Wertung als Non-Responder bei der Initiierung einer Notfalltherapie mit GC oder dem Erhalt von mehr als 100 mg zusätzlicher systemischer GC (Prednison-Äquivalentdosis) für die Indikation RZA, ohne dass diese als Notfalltherapie identifiziert wurden.			
<b>Laborparameter</b>		Normalisierung der ESR (< 30 mm/h) <sup>b</sup> , Normalisierung des CRPs (< 1 mg/dl)		Normalisierung der ESR (< 30 mm/h) <sup>b</sup> , Normalisierung des CRPs (< 1 mg/dl) und keine Erhöhung auf $\geq 1$ mg/dl an 2 aufeinanderfolgenden Visiten
<p>a. Einzelkomponente kann nicht isoliert als Remissionsendpunkt herangezogen werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Abwesenheit von RZA-Symptomen oder -Anzeichen mit einer erhöhten GC-Dosis, und damit mit einem erhöhten Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen, einhergeht. Die Auswertungen zur Einzelkomponente Symptomatik sind in I Anhang C ergänzend dargestellt.</p> <p>b. Das Kriterium kann auch erfüllt sein, wenn für Werte <math>\geq 30</math> mm/h nicht die RZA ursächlich ist.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; GC: Glukokortikoide; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RZA: Riesenzellarteriitis</p>				

*Endpunktkomponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Ausschleichtschemas“*

In der Studie SELECT-GCA mussten die Patientinnen und Patienten ein im Studienprotokoll vorgegebenes Ausschleichtschemas zum Absetzen der GC-Therapie einhalten (siehe I Anhang B), um für die Operationalisierungen des Endpunkts Remission als Responder gewertet zu werden. Dieses vorgeschriebene Ausschleichtschemas sah, ausgehend von der jeweiligen patientenindividuellen Startdosis (20 mg bis 60 mg pro Tag), für den Interventionsarm ein vollständiges Absetzen der GC-Therapie im Zeitraum von Woche 20 bis Woche 26 vor. Im Vergleichsarm lag dieser Zeitraum zwischen Woche 46 und Woche 52. Die patientenindividuelle Startdosis von 20 mg bis 60 mg GC pro Tag und das vorgesehene Ausschleichtschemas entsprechen weitestgehend den Empfehlungen in den Leitlinien. Die Reduktion der GC-Dosis erfolgt in der Studie SELECT-GCA jedoch etwas schneller als in den Leitlinien beschrieben, bei denen zu Woche 52 eine Zieldosis von  $\leq 5$  mg/Tag beschrieben wird [7,8].

Die Endpunktkomponente „Einhaltung des im Studienprotokoll festgelegten GC-Ausschleichtschemas“ wird nicht als ein adäquater Bestandteil des Remissionsendpunktes bewertet, da jegliche Abweichung vom vorgeschriebenen Ausschleichtschemata zur Wertung als Non-Responder führte und damit ein Ausschlusskriterium für das Erreichen der Remission darstellte. Auch die S2k-Leitlinie beschreibt, dass die GC-Reduktion und das vollständige Ausschleichen unter klinischen und laborchemischen Kontrollen patientenindividuell festgelegt werden sollten [8]. Die Möglichkeit einer patientenindividuellen Anpassung der Dosierung während des GC-Ausschleichts bestand in der Studie SELECT-GCA zwar in Form des Einsatzes von GC im Rahmen einer Notfalltherapie ( $\geq 20$  mg GC pro Tag) beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen der RZA oder wenn die Patientinnen und Patienten aus anderen Gründen das vorgegebene GC-Ausschleichtschemata nicht einhalten konnten. Diese patientenindividuelle Anpassung führte jedoch dazu, dass die Patientinnen und Patienten als Non-Responder gewertet wurden und folglich die Kriterien der Remission (siehe Tabelle 11) nicht mehr erfüllten. Die durch die Operationalisierungen des pU implizit getroffene Annahme, dass Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie erhalten haben, keine Remission von Woche 12 bis Woche 52 erreichen können und daher letztlich als Non-Responder gewertet werden, ist nicht sachgerecht. Insbesondere bei einer früh im Studienverlauf verabreichten Notfalltherapie ist das Erreichen einer Remission für diese Patientinnen und Patienten weiterhin möglich.

Um die Reduktion des GC-Bedarfs in Auswertungen zur Remission zu adressieren, ist es grundsätzlich sinnvoll das Erreichen eines relevanten Steroidschwellenwertes neben der Symptomatik als Komponente des Endpunkts Remission zu berücksichtigen. Die Wahl eines Steroidschwellenwertes sollte begründet werden und so gewählt sein, dass es für nahezu alle Patientinnen und Patienten möglich ist diesen zum betrachteten Auswertungszeitraum zu erreichen. So schließt z. B. auch die EULAR das Erreichen einer individuellen GC-Zieldosis und nicht die Einhaltung eines festgelegten Ausschleichtschemas in ihre Definition der anhaltenden Remission ein [7].

#### *Endpunktkomponente „Normalisierung der ESR und Normalisierung des CRPs“*

Die Endpunkte zur kompletten Remission und zur anhaltenden kompletten Remission beinhalten die Laborparameter Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP), die nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einhergehen [7,8]. Erhöhte Entzündungsparameter können z. B. auch auf das Vorliegen von Infektionskrankheiten hindeuten. Darüber hinaus berichteten Kermani et al., dass in der von ihnen durchgeführten prospektiven Kohortenstudie bei 21 % der symptomatischen RZA-Rezidive keine Erhöhung der ESR- und CRP-Werte vorlag [12]. Auch in der Studie GiACTA wurde bei 34 % der mit Prednisolon behandelten Patientinnen und Patienten ein symptomatisches Rezidiv ohne erhöhte ESR- und CRP-Werte beschrieben. Dagegen wurden in derselben Studie bei über 50 % der mit Prednisolon behandelten

Patientinnen und Patienten auch ohne das Vorliegen eines Rezidivs erhöhte CRP-Werte nachgewiesen [13].

Darüber hinaus können Akut-Phase-Proteine wie CRP unabhängig von der klinischen Verbesserung reagieren, wenn Antikörper gegen IL-6-Rezeptoren, Janus-assoziierte-Kinase(JAK)-Inhibitoren oder Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren eingesetzt werden [14-17]. Daher spiegelt eine Verbesserung der Laborparameter nicht zwangsläufig eine klinische Verbesserung der Symptome der Patientin / des Patienten wider. Wird die Normalisierung des CRP-Wertes in die Endpunktdefinition der Remission eingeschlossen, könnte aufgrund einer möglichen, durch Upadacitinib bedingten Reduktion des CRP-Wertes eine Remission im Interventionsarm potenziell leichter erreicht werden, als im Vergleichsarm. Die Einbeziehung der Laborparameter in die Remissionsdefinition führt potenziell zu einem unfairen Vergleich zugunsten des Interventionsarms. Die vorgelegten Auswertungen, welche die Normalisierung der ESR bzw. des CRPs umfassen, sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

#### *Vom pU gewählte Ersetzungsstrategie*

Gemäß pU werden für die in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zur Remission Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abbrechen, als Non-Responder imputiert. Für Patientinnen und Patienten, die mehr als 100 mg systemische GC für eine andere Erkrankung als die RZA erhielten, war eine multiple Imputation vorgesehen. Zudem führt der pU auf, dass Patientinnen und Patienten bei einem fehlenden Wert dennoch als Responder gewertet werden, sofern sie jeweils zur Visite vor und nach dem betreffenden Zeitpunkt als Responder eingestuft wurden. Es liegen darüber hinaus nur eingeschränkt Informationen zu den fehlenden und ersetzten Werten sowie zu den Gründen der Ersetzungen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation vor. Somit bleibt abschließend unklar, inwieweit die gewählte Ersetzung fehlender Werte für die vorliegende Auswertung sachgerecht ist. Grundsätzlich sollten Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie erhalten haben, nicht ersetzt werden, sondern mit ihren beobachteten Werten in die Auswertung gehen.

#### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend war in der Studie SELECT-GCA keine geeignete Operationalisierung zur Erfassung des Endpunkts Remission prädefiniert. Alle vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Remissionsendpunkten können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine geeignete Auswertung zur Remission sollte die Symptomatik erfassen und könnte auch einen Steroidschwellenwert bzw. Steroidfreiheit berücksichtigen (siehe z. B. A24-113, [18]). Dabei sollte die Höhe des gewählten Steroidschwellenwertes begründet werden und der Schwellenwert, basierend auf dem vorgegebenen Dosisreduktionsschema, ab dem gewählten Zeitpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten unterschritten werden können. Steroidreduktionen (unter einen relevanten Schwellenwert) sollten dabei möglichst für einen relevanten Zeitraum und nicht lediglich zu einem einzelnen Zeitpunkt

unterschritten werden. Eine geeignete Auswertung zur Remission sollte vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegt werden.

### **Rezidiv**

Der pU legt in seinem Dossier 3 Auswertungen zum Endpunkt Rezidiv vor. In der Studie SELECT-GCA war ein Rezidiv definiert als ein Vorkommnis, das aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der RZA oder die RZA-bedingte Erhöhung der ESR auf > 30 mm/h darstellt und eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich macht. Eine Erhöhung der GC-Dosis war definiert als eine vom Prüferarzt initiierte Notfalltherapie für eine RZA oder der Erhalt von zusätzlichen systemischen GC für die Indikation RZA, die als Begleitmedikation verabreicht wurden, jedoch keine Notfalltherapie darstellten. Aus den oben beschriebenen Gründen zum Endpunkt Remission sind die Veränderung des Laborparameters ESR und die Erhöhung der GC-Dosis, die mit einer Abweichung des vorgeschriebenen GC-Ausschleichtschemas einhergeht, nicht patientenrelevant. Da Patientinnen und Patienten entweder eine Remission oder ein Rezidiv aufweisen können, wird zur Vermeidung einer doppelten Erhebung desselben Effekts für diese Nutzenbewertung nur der Endpunkt Remission betrachtet.

### **Patientenberichtete Endpunkte**

#### *Allgemeine Anmerkung zu den vorgelegten Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte*

Für die patientenberichteten Endpunkte in der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS, PGIC und SF-36 erhoben wurden, legt der pU in M4 Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik vor. Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendeten Responsekriterien entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [19] beschriebenen Anforderungen für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung Responderanalysen zu bevorzugen. Für die vorliegende Nutzenbewertung erscheint jedoch eine alleinige Betrachtung von Responderanalysen zur Verbesserung nicht adäquat, da für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung möglich und patientenrelevant ist. Aus diesem Grund sollten in der vorliegenden Therapiesituation Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung betrachtet werden. Darüber hinaus liegen außer für den Endpunkt PGIC stetige Auswertungen zur relevanten Teilpopulation im Studienbericht [2] vor. Stetige Auswertungen sind grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet, jedoch wurden in den im Studienbericht vorliegenden Auswertungen Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie mit GC erhielten, als Non-Responder gewertet. Dies ist nicht sachgerecht, da auch diese Patientinnen und Patienten weiterhin mit relevanten Daten zur Erhebung der Endpunkte beitragen können (zur Ersetzungsstrategie siehe unten).

### *Symptomatik (PGIC)*

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mit der die Patientin oder der Patient auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“) die gesamte Änderung der RZA-bedingten Symptomatik (Schmerzen) seit Beginn der Behandlung bewerten soll. Die Erhebung des PGIC erfolgte zu Woche 8, 12, 24 und 52. Der pU legt in seinem Dossier nicht-präspezifizierte Responderanalysen zur Bewertung jeglicher Verbesserung und ergänzend präspezifizierte Auswertungen zur starken Verbesserung („sehr stark verbessert“ und „stark verbessert“) vor. Für die vorliegende Bewertung scheint die alleinige Betrachtung von Responderanalysen zur Verbesserung nicht adäquat, da für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung möglich und patientenrelevant ist. Es sollten daher sowohl die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine starke Verbesserung aufweisen, als auch die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine starke Verschlechterung aufweisen, vorgelegt werden.

### *Anteil fehlender Werte und vom pU gewählte Ersetzungsstrategie*

Für die Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand, der Symptomatik und zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen im Interventionsarm 36 bis 43 % und im Vergleichsarm 54 bis 62 % fehlende bzw. ersetzte Werte vor. Der Anteil der fehlenden und ersetzten Werte übersteigt in beiden Behandlungsarmen den durch die fehlenden Fragebögen (18 % vs. 29 bis 30 %) bzw. durch einen Studienabbruch (16 % vs. 22 %) erklärbaren Anteil. Dieser zusätzliche Anteil der fehlenden und ersetzten Werte könnte durch die Non-Responder-Imputation (NRI) derjenigen Patientinnen und Patienten erklärt werden, die eine durch den Prüfarzt initiierte Notfalltherapie (23 % vs. 42 %) begonnen haben. Diese Ersetzungsstrategie ist nicht sachgerecht. Insbesondere, wenn die Patientinnen und Patienten im frühen Behandlungsverlauf eine Notfalltherapie erhalten haben, ist eine Verbesserung der Symptomatik bis zu Woche 52 weiterhin möglich. Aufgrund des potenziell hohen Anteils der Ersetzungen von Patientinnen und Patienten, die nur aufgrund des Beginns einer Notfalltherapie als Non-Responder gewertet wurden, sowie aufgrund des in den Studienarmen unterschiedlichen Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie begonnen haben (23 % vs. 42 %), können die Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus liegen nur eingeschränkt Informationen zu den fehlenden und ersetzten Werten sowie zu den Gründen der Ersetzungen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation vor. Somit bleibt abschließend unklar, inwieweit die gewählte Ersetzung fehlender Werte für die vorliegende Auswertung sachgerecht ist.

### ***Nebenwirkungen***

In die Auswertungen der Endpunkte schwere UEs und Abbrüche wegen UEs geht der bevorzugte Begriff (PT) RZA ein. Dies ist nicht sachgerecht. Da jedoch davon ausgegangen

werden kann, dass dadurch keine signifikanten Effekte (insbesondere zuungunsten der Intervention) überdeckt werden, können die Auswertungen dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Des Weiteren gehen in den Endpunkt Abbruch wegen UEs Ereignisse wie beispielsweise die PTs Kopfschmerzen und Polymyalgia rheumatica oder die Systemorganklasse (SOC) Augenerkrankungen ein, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch die Progression der Grunderkrankung abbilden können. Inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind, lässt sich nicht abschließend klären. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

### I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie	Endpunkte												
	Studienebene	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Remission	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Infektionen (SOC, UEs)	Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs)	Weitere spezifische UEs
SELECT-GCA	N	H <sup>c</sup>	L <sup>d</sup>	L <sup>d</sup>	L <sup>d</sup>	L <sup>d</sup>	L <sup>d</sup>	H <sup>c, e</sup>	H <sup>c, e</sup>	N	H <sup>c, e</sup>	H <sup>c, e</sup>	-

a. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.  
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3  
c. hoher Anteil an Therapieabbruchern in den Behandlungsarmen und großer Unterschied im Anteil an Therapieabbruchern zwischen den Behandlungsarmen  
d. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund dafür ist der hohe Anteil an Therapieabbruchern in den Behandlungsarmen und der große Unterschied im Anteil an Therapieabbruchern zwischen den Behandlungsarmen, da unklar ist, ob diese Patientinnen und Patienten bis zu Woche 52 nachbeobachtet wurden.

Für die übrigen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Dies begründet sich zum einen aus unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Zum anderen liegt ein hoher Anteil an Therapieabbruchern in beiden Behandlungsarmen und ein großer Unterschied im Anteil an Therapieabbruchern zwischen den Behandlungsarmen vor.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Wie bereits in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben besteht eine Unsicherheit in der vom pU vorgelegten Teilpopulation hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation. In der vorgelegten Teilpopulation weisen insgesamt 29 % vs. 36 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine Komorbidität auf, die mit einem erhöhten Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen assoziiert ist (Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz). Dabei besteht trotz des Fehlens von Effektmodifikationen durch das Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) eine Unsicherheit, ob alle Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation für eine alleinige Therapie mit GC infrage kommen und somit der Fragestellung 1 zugeordnet werden können. Die Aussagesicherheit ist daher für alle Endpunkte eingeschränkt. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie SELECT-GCA gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **I 3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib + GC mit Placebo + GC bei Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretener aktiver RZA zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>SELECT-GCA</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	148	2 (1,4)	76	2 (2,6)	0,51 [0,07; 3,57]; 0,597
<b>Morbidität</b>					
Remission			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
Fatigue (FACIT-Fatigue)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
Symptomatik (PGIC)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
psychischer Summenscore (MCS)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	148	147 (99,3)	76	72 (94,7)	–
SUEs	148	36 (24,3)	76	19 (25,0)	0,97 [0,60; 1,58]; 0,923
schwere UEs <sup>d</sup>	148	51 (34,5)	76	23 (30,3)	1,14 [0,76; 1,71]; 0,615
Abbruch wegen UEs	148	26 (17,6)	76	19 (25,0)	0,70 [0,42; 1,19]; 0,194
Infektionen (SOC, UEs)	148	96 (64,9)	76	42 (55,3)	1,17 [0,93; 1,48]; 0,172
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs)	148	9 (6,1)	76	8 (10,5)	0,58 [0,23; 1,44]; 0,309
<p>a. eigene Berechnungen von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [20])</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Gründe hierfür sind im Abschnitt I 3.2.2 im Abschnitt Relevante Teilpopulation beschrieben.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Remission***

Für den Endpunkt Remission liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (PGIC)***

Für die Endpunkte Fatigue, erhoben mit FACIT-Fatigue, zum Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, und zur Symptomatik, erhoben mittels PGIC, liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 erfasst. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Infektionen (UEs), schwerwiegende Infektionen (SUEs)***

Für die Endpunkte Infektionen (UEs) und schwerwiegende Infektionen (SUEs) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu GC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### **I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

Zusätzlich zu den oben genannten potenziellen Effektmodifikatoren ist aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Teilpopulation zu Fragestellung 1 (siehe auch Abschnitt I 3.1.2) auch die Betrachtung des Merkmals Komorbiditäten (ja vs. nein) sinnvoll. Der pU legt für seine vorgelegte Teilpopulation Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, bei denen eine oder mehrere Komorbiditäten vorlagen. Als relevante Komorbidität definiert der pU Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom und Nebennierenrindeninsuffizienz. Für das Merkmal Komorbiditäten (ja vs. nein) ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, ebenfalls keine Effektmodifikationen.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

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

### **I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	1,4 vs. 2,6 RR: 0,51 [0,07; 3,57]; p = 0,597	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Remission	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIC)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36 (körperlicher Summenscore)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 (psychischer Summenscore)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	24,3 vs. 25,0 RR: 0,97 [0,60; 1,58]; p = 0,923	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	34,5 vs. 30,3 RR: 1,14 [0,76; 1,71]; p = 0,615	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	17,6 vs. 25,0 RR: 0,70 [0,42; 1,19]; p = 0,194	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	64,9 vs. 55,3 RR: 1,17 [0,93; 1,48]; p = 0,172	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen (SUEs)	6,1 vs. 10,5 RR: 0,58 [0,23; 1,44]; p = 0,309	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p>		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. GC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; KI <sub>o</sub> : obere Grenze des Konfidenzintervalls; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

### I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu GC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Es liegen keine geeigneten Daten zu den Endpunkten in der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.	
GC: Glukokortikoide	

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

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

## **I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 24.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 18.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 27.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 27.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 26.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für Erwachsene mit Riesenzellarteriitis, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AbbVie. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA; study M16-852; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. AbbVie Deutschland. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis [online]. 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505476-29-00>.
4. AbbVie. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA) [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03725202>.
5. Blockmans D, Penn SK, Setty AR et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413449>.
6. AbbVie. RINVOQ 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten [online]. 04.2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2020; 79(1): 19-30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
8. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al. S2k Leitlinie Management der Großgefäßvaskulitiden [online]. 2020 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-007I\\_S2k\\_Management\\_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden\\_2020-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-007I_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf).
9. acis Arzneimittel. Prednison acis [online]. 03.2022 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. acis Arzneimittel. Prednisolon acis [online]. 12.2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2007; 66(12): 1560-1567. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.072157>.

12. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D et al. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *J Rheumatol* 2015; 42(7): 1213-1217. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141347>.
13. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(8): 1329-1338. <https://doi.org/10.1002/art.40876>.
14. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
15. Reisch M, Dejaco C. [Methods for assessment of disease activity of polymyalgia rheumatica]. *Z Rheumatol* 2023; 82(5): 368-379. <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01358-x>.
16. Chikhoun L, Poggi C, Moreau J et al. JAK inhibitors (JAKi): Mechanisms of action and perspectives in systemic and autoimmune diseases. *Rev Med Interne* 2025; 46(2): 89-106. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2024.10.452>.
17. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(4): 728-734. <https://doi.org/10.1002/art.39996>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
20. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
21. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
arteritis [Condition/disease] AND upadacitinib OR ABT-494 [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(arterit*) AND (upadacitinib* ABT-494 OR (ABT 494) OR ABT494)

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Contain all of these terms: arteritis
Contain any of these terms: upadacitinib, ABT-494, ABT494

**I Anhang B GC-Ausschleischschema in der Studie SELECT-GCA**

Tabelle 17: GC-Ausschleischschemata (mehreseitige Tabelle)

SELECT-GCA Woche	Tägliche Prednison / Prednisolon-Dosis in mg									
	Upadacitinib-Arm					Placebo-Arm				
0	20 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>
1	15	25 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>	17	25 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
2	12	20 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	17	20 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>
3	12	15	25 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	15	17	25 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>
4	10	12	20 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	15	17	20 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>
5	9	12	15	20 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	12	15	17	20 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>
6	8	10	12	15	20 <sup>a</sup>	10	15	17	17	20 <sup>a</sup>
7	7	9	12	12	15	10	12	15	17	17
8	6	8	10	12	12	10	10	15	15	17
9	6	7	9	10	12	10	10	12	15	15
10	5	6	8	9	10	9	10	10	12	15
11	5	6	7	8	9	9	10	10	10	12
12	4	5	6	7	8	9	9	10	10	10
13	4	5	6	6	7	9	9	10	10	10
14	3	4	5	6	6	8	9	9	10	10
15	3	4	5	5	6	8	9	9	9	10
16	2	3	4	5	5	8	8	9	9	9
17	2	3	4	4	5	8	8	9	9	9
18	1	2	3	4	4	7	8	8	9	9
19	1	2	3	3	4	7	8	8	8	9
20	0	1	2	3	3	7	7	8	8	8
21	0	1	2	2	3	7	7	8	8	8
22	0	0	1	2	2	6	7	7	8	8
23	0	0	1	1	2	6	7	7	7	8
24	0	0	0	1	1	6	6	7	7	7
25	0	0	0	0	1	6	6	7	7	7
26	0	0	0	0	0	5	6	6	7	7
27	0	0	0	0	0	5	6	6	6	7
28	0	0	0	0	0	5	5	6	6	6
29	0	0	0	0	0	5	5	6	6	6
30	0	0	0	0	0	4	5	5	6	6
31	0	0	0	0	0	4	5	5	5	6
32	0	0	0	0	0	4	4	5	5	5
33	0	0	0	0	0	4	4	5	5	5
34	0	0	0	0	0	3	4	4	5	5
35	0	0	0	0	0	3	4	4	4	5

Tabelle 17: GC-Ausschleichtschemata (mehrsseitige Tabelle)

SELECT-GCA	Tägliche Prednison / Prednisolon-Dosis in mg									
	Woche	Upadacitinib-Arm					Placebo-Arm			
36	0	0	0	0	0	3	3	4	4	4
37	0	0	0	0	0	3	3	4	4	4
38	0	0	0	0	0	2	3	3	4	4
39	0	0	0	0	0	2	3	3	3	4
40	0	0	0	0	0	2	2	3	3	3
41	0	0	0	0	0	2	2	3	3	3
42	0	0	0	0	0	1	2	2	3	3
43	0	0	0	0	0	1	2	2	2	3
44	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
45	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
46	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
47	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2
48	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
49	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
50	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a. unverblindete erste Phase des Ausschleichens  
GC: Glukokortikoide

## I Anhang C Ergänzende Darstellung der Einzelkomponente Symptomatik des vom pU vorgelegten Endpunkts anhaltende Remission

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib + GC		Placebo + GC		Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>SELECT-GCA</b>					
<b>Morbidität</b>					
Remission (Woche 12 bis Woche 52)					
Einzelkomponente Symptomatik <sup>b, c</sup>	148	69 (46,6)	76	28 (36,8)	1,27 [0,90; 1,78]; 0,174
Remission (zu Woche 52)					
Einzelkomponente Symptomatik <sup>c, d</sup>	148	99 (66,9)	76	45 (59,2)	1,13 [0,91; 1,41]; 0,309
<p>a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [20])</p> <p>b. operationalisiert als Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA von Woche 12 bis Woche 52</p> <p>c. Einzelkomponente kann nicht isoliert herangezogen werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Abwesenheit von RZA-Symptomen oder -Anzeichen mit einer erhöhten GC-Dosis, und damit mit einem erhöhten Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen, einhergeht.</p> <p>d. operationalisiert als Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen der RZA zu Woche 52</p> <p>GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RZA: Riesenzellarteriitis</p>					

## I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>SELECT-GCA</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	147 (99,3)	72 (94,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (35,8)	13 (17,1)
Ermüdung	12 (8,1)	4 (5,3)
Peripheres Ödem	12 (8,1)	3 (4,0)
Augenerkrankungen	43 (29,0)	18 (23,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (25,7)	11 (14,5)
Husten	10 (6,8)	2 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	43 (29,0)	15 (19,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (8,8)	10 (13,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (11,5)	3 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (41,9)	24 (31,6)
Diarrhö	11 (7,4)	7 (9,2)
Erkrankungen des Nervensystems	61 (41,2)	21 (27,6)
Kopfschmerzen	26 (17,6)	7 (9,2)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (8,8)	4 (5,3)
Gefäßerkrankungen	62 (41,9)	29 (38,2)
Hypertonie	24 (16,2)	10 (13,2)
Riesenzellerteriitis	33 (22,3)	20 (26,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (8,8)	6 (7,9)
Herzerkrankungen	16 (10,8)	10 (13,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96 (64,9)	42 (55,3)
COVID-19	17 (11,5)	7 (9,2)
Harnwegsinfektion	12 (8,1)	9 (11,8)
Nasopharyngitis	16 (10,8)	6 (7,9)
Zystitis	11 (7,4)	3 (4,0)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (10,8)	9 (11,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	85 (57,4)	35 (46,0)
Arthralgie	18 (12,2)	11 (14,5)
Muskelspasmen	12 (8,1)	7 (9,2)
Osteoarthrose	12 (8,1)	4 (5,3)
Rückenschmerzen	21 (14,2)	9 (11,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (12,8)	12 (15,8)
Untersuchungen	26 (17,6)	18 (23,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (21,6)	14 (18,4)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei <math>\geq 10</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>GC: Glukokortikoide; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>SELECT-GCA</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	36 (24,3)	19 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,0)	4 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (6,1)	8 (10,5)
Pneumonie	0 (0)	4 (5,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.  
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

GC: Glukokortikoide; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>SELECT-GCA</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	51 (34,5)	23 (30,3)
Gefäßerkrankungen	9 (6,1)	6 (7,9)
Riesenzellarteriitis	4 (2,7)	5 (6,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (6,8)	8 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (4,0)	4 (5,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.  
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GC: Glukokortikoide; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
<b>SELECT-GCA</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	26 (17,6)	19 (25,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,0)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,7)	0 (0)
Peripheres Ödem	1 (0,7)	0 (0)
Tod	1 (0,7)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Makulaödem	1 (0,7)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Cushing-Syndrom	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,0)	2 (2,6)
Lungenembolie	3 (2,0)	2 (2,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,7)	0 (0)
Zervixdysplasie	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	1 (1,3)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (0,7)	0 (0)
Pankreatitis akut	0 (0)	1 (1,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,7)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	1 (1,3)
Entmarkung	0 (0)	1 (1,3)
Kopfschmerzen	1 (0,7)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	7 (4,7)	5 (6,6)
Aortenthrombose	1 (0,7)	0 (0)
Periphere Embolie	1 (0,7)	0 (0)
Riesenzellarteriitis	3 (2,0)	5 (6,6)
Tiefe Venenthrombose	2 (1,4)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,0)	2 (2,6)
Bösartige Neubildung der Ampulla vateri	1 (0,7)	0 (0)
Fibrom	1 (0,7)	0 (0)
Krebs der Tonsillen metastatisch	0 (0)	1 (1,3)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,7)	0 (0)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (1,3)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + GC vs. Placebo + GC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib + GC N = 148	Placebo + GC N = 76
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,4)	6 (7,9)
COVID-19	1 (0,7)	0 (0)
Diszitis	1 (0,7)	0 (0)
Herpes zoster	1 (0,7)	0 (0)
Ophthalmischer Herpes zoster	1 (0,7)	0 (0)
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie	1 (0,7)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	3 (4,0)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	1 (1,3)
Sepsis	0 (0)	1 (1,3)
Sepsis durch Staphylokokken	0 (0)	1 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	2 (2,6)
Akute Hepatitis	0 (0)	1 (1,3)
Cholangitis sklerosierend	0 (0)	1 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,4)	0 (0)
Substanzbedingte psychotische Störung	2 (1,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,7)	1 (1,3)
Arthralgie	1 (0,7)	0 (0)
Muskuloskelettale Steifigkeit	1 (0,7)	0 (0)
Polymyalgia rheumatica	0 (0)	1 (1,3)
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,3)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	1 (1,3)

a. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
GC: Glukokortikoide; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der  
Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl  
ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

## I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) von Upadacitinib entnommen.*

### **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 1-14). Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.*

*Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz<sup>a</sup>*

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Empfohlene Dosis (einmal täglich)</b>
Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis), Riesenzellarteriitis, 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 <sup>2</sup>	

### *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 Riesenzellarteriitis 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 und Cellulitis (siehe Abschnitt 4.8 der FI). 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 Krypto-kokkose 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  $\leq 1$  % 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, ist Upadacitinib abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (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.*

#### Riesenzellarteriitis

*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 CYP3A4-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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.14
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.15</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.20</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Herangezogene Quellen für die Ermittlung der Anteile der Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen 1 und 2 in der Übersicht.....	II.9
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.14
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.17

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RZA	Riesenzellararteriitis

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der Riesenzellarteriitis (RZA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Upadacitinib [1]. Demnach wird Upadacitinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung der RZA bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene mit RZA, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden (GC) infrage kommt (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit RZA, für die für eine alleinige Therapie mit GC nicht infrage kommt (Fragestellung 2)

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass von Fragestellung 2 RZA-Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, refraktäre RZA-Patientinnen und Patienten, oder Patientinnen und Patienten, die die Glukokortikoidtherapie nicht vertragen haben oder ein hohes Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein können.

Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] ist zu entnehmen, dass Upadacitinib bei Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, Patientinnen und Patienten mit einer artherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie Raucher oder ehemalige Langzeitraucher) und Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Zu der sich hieraus ergebenden Einschränkung der Zielpopulation finden sich keine konkreten Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

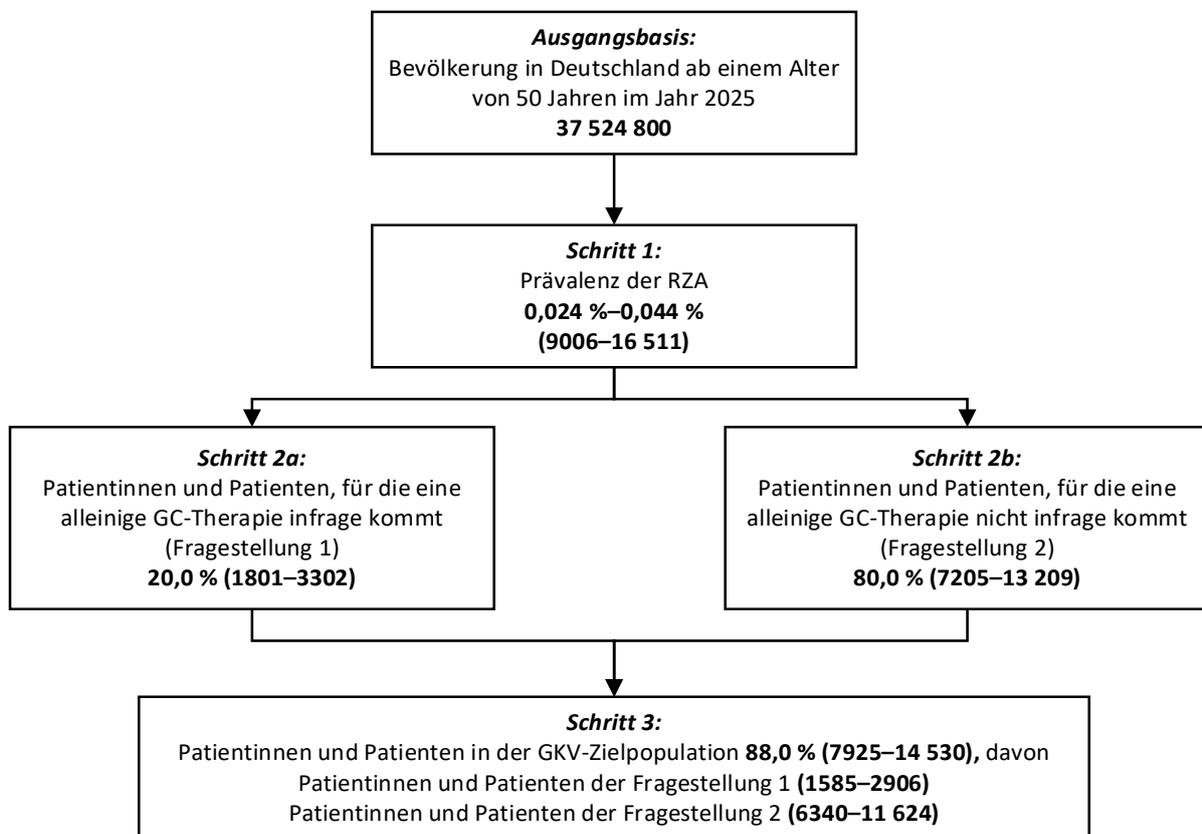
Laut pU besteht die bisherige Standardtherapie der RZA meist aus einer langfristige GC-Therapie. Diese führe jedoch häufig nur zu einer unzureichenden Kontrolle der Erkrankung

und gehe zudem mit einem hohen Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen einher. Um eine anhaltende Remission zu erreichen, Folgekomplikationen und GC-assoziierten Komorbiditäten zu vermeiden und somit die Lebensqualität zu verbessern, besteht laut pU ein hoher medizinischer Bedarf an neuen und wirksamen Therapieoptionen mit GC-einsparender Wirkung, die sich auch für einen kontinuierlichen Einsatz eignen.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
GC: Glukokortikoide; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RZA:  
Riesenzellarteriitis

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland ab dem Alter von 50 Jahren im Jahr 2025

Der pU weist für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 37 524 800 Personen im Alter ab 50 Jahren in Deutschland für das Jahr 2025 aus. Die Angabe basiert auf den Ergebnissen der 15.

Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W2 [moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos]) für Deutschland des Statistischen Bundesamtes [2].

### **Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit RZA**

Für die Prävalenzangaben greift der pU auf 2 Publikationen [3,4] zurück. Für die untere Grenze zieht er eine Publikation von Reinhold-Keller et al. [4] aus dem Jahr 2000 heran. Es wurde die Prävalenz von primären systemischen Vaskulitiden in einem jeweils ausgewählten Gebiet in Nord- und Süddeutschland im Jahr 1994 untersucht. Um Patientinnen und Patienten mit primären systemischen Vaskulitiden zu ermitteln, wurden Fragebögen an alle Krankenhausabteilungen, alle niedergelassenen Ärzte, Kranken- und Rentenversicherungen, die immunologischen Referenzlaboratorien der regionalen Universitätskliniken und Sterberegister in den betrachteten Einzugsgebieten verschickt. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten mit einer primären systemischen Vaskulitis, die im Betrachtungsjahr in den befragten Institutionen erfasst wurden und in den Einzugsgebieten gemeldet waren [4]. Für die untere Grenze entnimmt der pU die Ergebnisse für die nördliche Population. In der Teilpopulation mit einem Alter ab 50 Jahren wurde hier eine Prävalenz der RZA von 240 (95%-Konfidenzintervall [KI]: [164; 315]) pro 1 000 000 Einwohnerinnen und Einwohner ermittelt (Süden: 300 (95 %-KI: [207; 393]) pro 1 000 000 Einwohnerinnen und Einwohner [4]).

Für die obere Grenze zieht er eine Publikation von Herlyn et al. [3] aus dem Jahr 2014 heran. Hierbei handelt es sich um eine Replikation der oben beschriebenen Studie von Reinhold-Keller et al. Betrachtet wurde ausschließlich das Einschlussgebiet in Norddeutschland. Das methodische Vorgehen der Studie von Herlyn et al. entspricht dem von Rheinhold-Keller et al. Zusätzlich zu den Daten der oben beschriebenen Einrichtungen wurden die Daten des Vaskulitis Registers Schleswig-Holstein ausgewertet [3]. Für die Teilpopulation mit einem Alter ab 50 Jahren wurde eine Prävalenz der RZA von 440 (95 %-KI: [399; 481]) pro 1 000 000 Einwohnern für das Jahr 2006 ermittelt [3].

Auf Basis der beschriebenen Ergebnisse berechnet der pU eine Spanne von 0,024 % bis 0,044 % für die Prävalenz der Riesenzellarteriitis in der Bevölkerung ab 50 Jahren. Übertragen auf die Ausgangsbasis ergibt sich eine Anzahl von 9006 bis 16 511 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit Riesenzellarteriitis im Jahr 2025.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige GC-Therapie in Frage kommt (2a) oder für die eine alleinige GC-Therapie nicht in Frage kommt (2b)**

Für die Herleitung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 führt der pU insgesamt 6 Quellen an, die in Tabelle 1 aufgeführt sind und anschließend kurz beschrieben werden. Diesen entnimmt er Informationen zu den Kriterien, die die

Patientengruppen in den Fragestellungen definieren (zu Behandlungsmodalitäten, Rezidivraten und GC-induzierten Nebenwirkungen bei RZA-Patientinnen und Patienten).

Der pU geht zusammenfassend davon aus, dass für einen Anteil von 20 % der Patientinnen und Patienten mit RZA eine alleinige GC-Therapie infrage kommt (Schritt 2a) und für ein Anteil von 80 % eine alleinige GC-Therapie nicht infrage kommt (Schritt 2b). Durch Übertragung auf das Ergebnis aus Schritt 1 weist er eine Anzahl von 1801 bis 3302 Patientinnen für Fragestellung 1 und eine Anzahl von 7205 bis 13 209 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 aus.

Tabelle 1: Herangezogene Quellen für die Ermittlung der Anteile der Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen 1 und 2 in der Übersicht

Quelle	Beschreibung der Quelle / Studie	Entnommener Anteilswert	Beschreibung der anteiligen Patientenpopulation
Wallmeier et al. 2024 [5]	Registerdatenanalyse von 195 Patientinnen und Patienten mit RZA im deutschsprachigen Raum	19 % / 81 %	Patientinnen und Patienten mit GC-Monotherapie/ GC-Kombinationstherapie
Schirmer et al. 2020 [6]	S2k-Leitlinie „Management der Großgefäßvaskulitiden“	70 %	Patientinnen und Patienten mit RZA und mit Rezidiv“
Labarca et al. 2015 [7]	Monozentrische retrospektive Kohortenstudie (USA) an 286 Patientinnen und Patienten mit RZA	79 %	Patientinnen und Patienten mit Rezidiv
Alba et al. 2014 [8]	Monozentrische prospektive Kohortenstudie (Spanien) an 106 Patientinnen und Patienten mit RZA	64 %	Patientinnen und Patienten mit Rezidiv
Moosig et al. 2019 [9]	Fachartikel	80 %	Patientinnen und Patienten mit RZA und mit Rezidiv
		86 %	Patientinnen und Patienten mit RZA und mit GC-induzierten Nebenwirkungen
Hellmich et al. 2021 [10]	Fachartikel	bis 90 %	Patientinnen und Patienten mit RZA und mit GC-induzierten Nebenwirkungen bzw. einem unerwünschten Ereignis

GC: Glukokortikoide; RZA: Riesenzellerarteriitis

Wallmeier et al. (2024) [5] stellen eine Auswertung eines Registers dar. Diese umfasst eine Anzahl von 195 Patientinnen und Patienten mit RZA, die seit Juni 2019 bis April 2023 im gemeinsamen Vaskulitis Register im deutschsprachigen Raum registriert wurden. Ein Anteil von 79 % hatte eine neu diagnostizierte RZA und ein Anteil von 21 % ein Rezidiv. Bei Aufnahme in das Register wurde unter anderem die bestehende Therapie erfasst [5]. Der pU entnimmt einen Anteil von 19 % für jene, die zum Zeitpunkt der Aufnahme im Register eine

GC-Monotherapie erhielten und von 81 % für jene, die eine Kombination aus GC und einem konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD) oder Biologikum erhielten [5].

Der S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [6] zum Management der Großgefäßvaskulitiden aus dem Jahr 2020 entnimmt der pU einen Anteil von bis zu 70 % für Patientinnen und Patienten mit RZA und einem rezidivierendem Verlauf der Erkrankung [6].

Zudem gibt der pU an, dass 3 weiteren Quellen [7-9] Anteile von bis zu 80 % für Patientinnen und Patienten mit RZA zu entnehmen sind, die innerhalb von 5 Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit einer GC-Monotherapie einen rezidivierenden Verlauf entwickeln. Eine Quelle stellt eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie von Labarca et al. [7] aus dem Jahr 2015 dar. Diese analysiert 286 Patientinnen und Patienten mit RZA und mit einem Alter ab 50 Jahren, die im Zeitraum von 1998 bis 2013 an der Mayo Klinik in Rochester in den USA diagnostiziert und mit unterschiedlichen GC-Therapie-Schemata behandelt wurden. Ein Anteil von 79 % der Patientinnen und Patienten erlitt bis 5 Jahre nach der Diagnose ein oder mehrere Rezidive [7]. Darüber hinaus zitiert der pU eine prospektive monozentrische Kohortenstudie von Alba et al. [8] aus dem Jahr 2014. Diese untersucht die Daten von 106 Patientinnen und Patienten mit RZA, die im Zeitraum von 1995 bis 2007 an einer Klinik in Barcelona diagnostiziert und mit einem GC behandelt wurden. Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 7,8 Jahren entwickelten 68 Patientinnen und Patienten (64 %) ein Rezidiv [8]. Eine weitere Quelle, die der pU anführt, ist ein Artikel von Moosig et al. [9] aus dem Jahr 2019. In diesem findet sich die Angabe, dass fast 80 % der RZA-Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Beginn einer GC-Monotherapie ein Rezidiv erleiden [9].

Im Hinblick auf GC-induzierte Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen verweist der pU zum einen erneut auf den Artikel von Moosig et al. [9]. Diesem ist ein Anteil von 86 % für -Patientinnen und Patienten mit RZA zu entnehmen, die innerhalb von 10 Jahren GC-induzierte Nebenwirkungen entwickeln [9]. Zudem zieht er einen Artikel von Hellmich et al. [10] aus dem Jahr 2021 heran. Diesem entnimmt er zum einen die Angabe, dass bis zu 85 % aller Patientinnen und Patienten mit RZA als Konsequenz einer oft mehrjährigen und wiederholt hochdosierten Gabe von GC damit assoziierte Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen entwickeln und zum anderen, dass bis zu 90 % der mit GC behandelten Patientinnen und Patienten mindestens 1 unerwünschtes Ereignis erleiden [10].

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten gerundeten GKV-Anteils von 88 % [2,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 7925 bis 14 530 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 1585 bis 2906 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 und
- 6340 bis 11 624 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere für die untere Grenze unterschätzt und die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Fragestellung mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe werden im Folgenden erläutert.

#### **Zu Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit RZA**

Upadacitinib ist für Erwachsene zugelassen. Der pU ermittelt die Anzahl an Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren. Der S2k-Leitlinie ist zu entnehmen, dass eine RZA nahezu ausschließlich ab dem 50. Lebensjahr auftritt [6]. Auch in den zugrunde gelegten Erhebungen der Prävalenz [3,4] gibt es keine Patientinnen und Patienten mit RZA unter 50 Jahren. Vor diesem Hintergrund ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Der pU greift im Rahmen der Prävalenzermittlung auf 2 Studien [3,4] zurück. Die dort erhobene Prävalenz weist regionale Unterschiede auf [4] und die Übertragbarkeit auf Gesamtdeutschland ist somit mit Unsicherheit verbunden.

Es ist zudem unklar, weshalb die älteren Daten als Untergrenze herangezogen werden, obwohl die Prävalenz zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb derselben Region deutlich angestiegen ist. Die Autorinnen und Autoren führen dies unter anderem auf einen höheren Anteil der über 50-Jährigen in der Bevölkerung sowie eine höhere Dichte an Ärztinnen und Ärzten und ein gesteigertes Bewusstsein für die Erkrankung zurück [3]. Daher ist es angebrachter, die aktuellere höhere Prävalenz inklusive Konfidenzintervall heranzuziehen, auch wenn diese mit Unsicherheit aufgrund der regionalen Beschränkung verbunden ist: 440 (95 %-KI: [399; 481]) pro 1 000 000 Einwohnerinnen und Einwohner.

Es ist nicht auszuschließen, dass durch eine verbesserte Diagnostik und weiterhin gesteigertes Bewusstsein für diese Erkrankung die Prävalenz seit 2006 weiterhin angestiegen ist. Auch der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2020 ist zu entnehmen, dass die Erkenntnisse zur Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden in den vergangenen Jahren gewachsen sind [6].

Des Weiteren konnten in den Befragungen nur sehr niedrige Rücklaufquoten bei den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte erreicht werden. Ob und wie diese methodisch bei der Berechnung der Prävalenzangaben durch die Autorinnen und Autoren berücksichtigt wurden, ist der Quelle nicht zu entnehmen.

## **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige GC-Therapie in Frage kommt (2a) oder für die eine alleinige GC-Therapie nicht in Frage kommt (2b)**

Auf Basis der herangezogenen Quellen legt der pU pauschal Anteilswerte in Höhe von 20 % bzw. 80 % zugrunde. Aus den vom pU angegebenen Quellen [6-9] ergibt sich eine Spanne der Anteilswerte zwischen 64 % bis 80 % für eine rezidivierende Erkrankung. Allerdings handelt es sich bei 2 Quellen [6,9] nicht um Primärstudien sondern es wird für die angegebenen Anteilswerte wiederum auf andere Publikationen verwiesen. Laut S2k-Leitlinie wird bei rezidivierenden Großgefäßvaskulitiden, die auch die RZA umfassen, in der Regel eine GC-einsparende Therapie (Kombination von GC mit Tocilizumab oder Methotrexat) initiiert und / oder eine bereits bestehende GC-einsparende Therapie angepasst [6]. Somit kann ein Großteil der Patientengruppe mit Rezidiv der Fragestellung 2 zugeordnet werden. Patientinnen und Patienten mit weiteren Kriterien (gegebenenfalls gleichzeitig auftretend) können ebenfalls von Fragestellung 2 umfasst sein, siehe auch Abschnitt II 1.1:

- refraktäre Patientinnen und -Patienten
- Patientinnen und Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben
- Patientinnen und Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben

Für die beiden letzteren Patientengruppen extrahiert der pU anhand der Quellen Anteilswerte von 85 % bis 90 % [9,10]. Inwieweit die Unverträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der GC-Therapie zu einem Wechsel auf eine Kombinationstherapie und damit zu einer Zuordnung zu Fragestellung 2 führt, bleibt offen. Anteilswerte für die refraktäre Patientengruppe weist der pU nicht aus. Aufgrund der jeweils hohen separat ermittelten Anteilswerte ist davon auszugehen, dass der Überschneidungsgrad dieser Patientengruppen hoch ist. Jedoch lässt er sich anhand der Quellen und der Herleitung des pU nicht quantifizieren.

Der Quelle von Wallmeier et. al [5] lassen sich Anteilswerte zum tatsächlichen Therapiemanagement entnehmen. Rund 80 % der Patientinnen und Patienten haben bei Aufnahme in das Register eine Kombination aus GC und DMARD erhalten. Gleichzeitig weist die eingeschlossene Patientengruppe einen hohen Anteil mit einer neu diagnostizierten Erkrankung auf (ca. 80 %). Es kann davon ausgegangen werden, dass die prävalente Population mit RZA aus Schritt 1 tendenziell einen höheren Anteil als 80 % aufzeigt, der eine Kombinationstherapie erhält, da insbesondere Rezidive häufig auftreten und bei diesen davon auszugehen ist, dass sie mit einer Kombinationstherapie behandelt werden (siehe oben).

Zudem sind die entnommenen Anteilswerte und ihre Übertragbarkeit auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 (prävalente Patientinnen und Patienten mit RZA) mit Unsicherheit behaftet. Beispielsweise basieren die Anteilswerte auf sehr langen Nachbeobachtungszeiträumen von bis zu 10 Jahren (Moosig et al.: 86 % GC-induzierte

Nebenwirkungen; Alba et al.: 64 % Rezidive) [8,9]. Zusätzliche Unsicherheiten bestehen unter anderem aufgrund der teilweise monozentrischen Studiendesigns mit sehr geringen Patientenzahlen und unterschiedlichen Definitionen von Rezidiven [7,8,12].

### **Gesamtfazit:**

Insbesondere in der Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen, da die Prävalenzdaten der RZA auf einer lang zurückliegenden Erhebung basieren. Die Aufteilung der Patientinnen und Patienten in die Fragestellungen 1 (20 %) und 2 (80 %) ist mit Unsicherheit verbunden. Tendenziell können sich die Anteile zugunsten von Fragestellung 2 verschieben.

Für die Prävalenz der RZA (Schritt 1) ist es angemessener die aktuelleren Daten von Herlyn et al. aus dem Jahr 2014 [3] inklusive 95 %-KI zugrunde zu legen. Im Jahr 2006 betrug sie somit für die Altersgruppe der > 50-Jährigen 399 bis 481 pro 1 000 000 Einwohnerinnen und Einwohner. Übertragen auf die Anzahl der Bevölkerung in derselben Altersgruppe (siehe Ausgangsbasis der Herleitung des pU) und unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88 % (siehe Schritt 3 der Herleitung des pU) ergibt sich eine Anzahl von 13 176 bis 15 884 prävalenten Patientinnen und Patienten mit RZA in der GKV (pU: 7925 bis 14 530). Es ist darauf hinzuweisen, dass die Prävalenz seit dem Jahr 2006 weiterhin angestiegen sein könnte und die Anzahl somit aktuell auch höher liegen kann, siehe dazu Ausführung zu Schritt 1. Werden die Anteile des pU zu den Teilpopulationen des Anwendungsgebietes (20 % bzw. 80 %) zugrunde gelegt, ergibt sich eine Anzahl von

- 2635 bis 3177 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (pU: 1585 bis 2906)
- 10 541 bis 12 707 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 (pU: 6340 bis 11 624)

Die Anteile zu den Teilpopulationen sind mit Unsicherheit verbunden und es ist tendenziell von einer Verschiebung zugunsten Fragestellung 2 auszugehen.

Zudem ist auf folgendes hinzuweisen: Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ergeben sich weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe hierzu Abschnitt II 1.1). Angaben hierzu fehlen in Modul 3 A.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass keine Prognosen für die Inzidenz oder Prävalenz der RZA in Deutschland vorliegen und geht daher von der in Schritt 1 zugrunde gelegten Prävalenz bis zum Jahr 2030 aus. Er prognostiziert für das Jahr 2030 eine geringe Zunahme der Patientenzahlen auf 1588 bis 2911 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 und 6350 bis 11 642 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2. Diese Zunahme ergibt sich aus der Veränderung der Bevölkerung im Alter ab 50 Jahren auf Basis der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2).

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Upadacitinib	Erwachsene mit Riesenzellarteriitis,	7925–14 530	Die Anzahl ist insbesondere für die untere Grenze unterschätzt, da die Prävalenzdaten auf einer lang zurückliegenden Erhebung basieren. Die Aufteilung der Patientinnen und Patienten in die Fragestellung 1 und 2 ist aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet.  Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4. der Fachinformation [1] definierten Einschränkungen ergeben sich niedrigere Patientenzahlen. Dies wird vom pU bei der Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation nicht berücksichtigt. Weitere Daten wären für die Abschätzung erforderlich.
	für die eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt (Fragestellung 1)	1585–2906	
	für die eine alleinige Therapie mit GC nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	6340–11 624	
a. Angaben des pU GC: Glukokortikoide; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Upadacitinib benannt:

- für Erwachsene mit RZA, für die eine alleinige Therapie mit GC infrage kommt (Fragestellung 1)
  - eine Therapie mit systemischen GC
- für Erwachsene mit RZA, für die eine alleinige Therapie mit GC nicht infrage kommt (Fragestellung 2)
  - eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1 gibt der pU an, dass die Therapie mit systemischen GC patientenindividuell unterschiedlich ist. Er macht keine konkreten Angaben zu den Kosten. Laut S2k-Leitlinie „Management der Großgefäßvaskulitiden“ [6] soll nach Erreichen einer Remission unter einer initialen Dosis von einer Monotherapie mit GC die Dosierung schrittweise reduziert werden. „Die Glukokortikoid-Reduktion sollte unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden“ [6].

Sowohl Tocilizumab (als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2) als auch Upadacitinib (zu bewertendes Arzneimittel) werden laut Fachinformationen [1,13] in Kombination mit einer Ausschleichtherapie der GC verabreicht. Angaben zu den Kosten für GC macht der pU jeweils nicht, da sie patientenindividuell unterschiedlich seien. Laut S2k Leitlinie sind weitere Studien erforderlich, um ein GC-Reduktions-Regime zu definieren [6]. Nach Absetzen der GC können Tocilizumab und Upadacitinib jeweils als Monotherapie angewendet werden, jedoch nicht bei akuten Rezidiven [1,13]. Der pU macht Angaben zu den Kosten für Tocilizumab bzw. Upadacitinib.

Die Aussagen des pU zu einer patientenindividuellen Reduktion des GC-Regimes sind nachvollziehbar.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Angaben zur Monotherapie von Upadacitinib und Tocilizumab bewertet.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen [1,13] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert wird, wird in der vorliegenden Bewertung für Upadacitinib und Tocilizumab rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Upadacitinib und Tocilizumab entsprechen den Fachinformationen [1,13].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Upadacitinib und Tocilizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Upadacitinib und Tocilizumab veranschlagt der pU jeweils keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es können Kosten für folgende zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen gemäß Fachinformationen angesetzt werden [1,13]:

Für Upadacitinib sollte vor Beginn und während einer Therapie ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden.

Für Upadacitinib und Tocilizumab ist eine Überwachung bestimmter Blutwerte notwendig. Zudem müssen die Patientinnen und Patienten bei Upadacitinib und Tocilizumab hinsichtlich Tuberkulose vor der Behandlung untersucht werden und bei Upadacitinib zusätzlich engmaschig während der Behandlung überwacht werden.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für die Monotherapie mit Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 14 166,34 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Tocilizumab als Monotherapie gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 22 365,62 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU erläutert, dass eine Therapie mit systemischen GC im Rahmen der Behandlung mit Upadacitinib (zu bewertendes Arzneimittel) und mit Tocilizumab (siehe Fragestellung 2) als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1 patientenindividuell ist. Dies ist nachvollziehbar. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten für eine Therapie mit systemischen GC.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Upadacitinib	Erwachsene mit RZA	14 166,34	0	0	14 166,34	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
+ systemische Glukokortikoide		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
systemische Glukokortikoide	Erwachsene mit RZA, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden infrage kommt (Fragestellung 1)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Tocilizumab	Erwachsene mit RZA, für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	22 365,62	0	0	22 365,62	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
+ systemische Glukokortikoide		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RZA: Riesenzellarteriitis						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass mangels belastbarer Daten keine verlässliche Aussage zu den Versorgungsanteilen erfolgen kann.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

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

1. AbbVie Deutschland. RINVOQ 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten. 2025.
2. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2) [online]. 2025 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>.
3. Herlyn K, Buckert F, Gross WL et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 882-889. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev440>.
4. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J et al. 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)* 2000; 39(12): 1396-1402. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1396>.
5. Wallmeier P, Arnold S, Tais A et al. The Joint Vasculitis Registry in German-speaking countries (GeVas): subgroup analysis of 195 GCA patients. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42(4): 895-904. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/d3o0gu>.
6. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al. S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Z Rheumatol* 2020; 79(3): 67-95. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00893-1>.
7. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(2): 347-356. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev348>.
8. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(5): 194-201. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000033>.
9. Moosig F, Schmalzing M, Aries PM et al. Aktuelle Optionen zur Behandlung der Riesenzellarteriitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144(09): 595-600. <https://doi.org/10.1055/a-0832-3563>.
10. Hellmich B. Glukokortikoide in der Therapie der Riesenzellarteriitis. *Z Rheumatol* 2021; 80(4): 322-331. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-00975-8>.

11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Februar 2025 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 4. März 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 21.03.2025].

URL:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Februar\\_2025.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2025.pdf).

12. Proven A, Gabriel SE, Orces C et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003; 49(5): 703-708.

<https://doi.org/10.1002/art.11388>.

13. Roche Registration. RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.