

## 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

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.