Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026021200

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026021200

Datum 22 oktober 2026
Betreft Herziening pakketadvies sluisgeneesmiddel upadacitinib (Rinvoq®) voor reuscelarteriitis

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland herziet hierbij het in december 2025 (referentie: 2025028952) gegeven advies aan uw voorganger over upadacitinib (Rinvoq®) voor de behandeling van reuscelarteriitis op basis van signalen van de beroepsgroep. Aanleiding voor het advies in 2025 vormde de plaatsing van upadacitinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseerde u toen om upadacitinib voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket, omdat upadacitinib bij deze indicatie niet voldeed aan het wettelijke criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’.

Op basis van signalen van de beroepsgroep is door het Zorginstituut geconstateerd dat het eerdere negatieve pakketadvies van het Zorginstituut op een statistische foutieve aanname berust. Daarnaast is de nieuwe Europese richtlijn gepubliceerd die de gelijke plaats van upadacitinib ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met tocilizumab onderschrijft. Deze zaken tezamen resulteren in dit herziene advies: Upadacitinib voldoet *wel* aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft daarbij een gelijke waarde met tocilizumab. Het Zorginstituut adviseert u upadacitinib op te nemen in het verzekerde pakket voor patiënten met reuscelarteriitis.

Het onderliggende farmacotherapeutische rapport is aangepast met deze nieuwe informatie en er is een budgetimpactanalyse opgesteld. Hieronder volgt de volledige inhoudelijke totstandkoming van dit positieve pakketadvies.

Achtergrond aandoening

Reuscelarteriitis is een auto-immuunziekte waarbij het afweersysteem het eigen lichaam aanvalt en er sprake is van een ontsteking van de (middel)grote slagaders (‘systemische vasculitis’). Dit kan leiden tot vernauwing en zelfs afsluiting van aangedane slagaders. Er ontstaat daardoor een tekort aan zuurstof in de achterliggende weefsels. Hoofdpijn, kaakpijn bij kauwen en gezichtsverlies zijn de voornaamste klachten. Reuscelarteriitis komt voornamelijk voor bij mensen ouder dan 50 jaar en wordt langdurig2 behandeld met hoge doses corticosteroïden. In Nederland lijden naar schatting 7500 mensen aan reuscelarteriitis.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
22 oktober 2026

Onze referentie
2026021200

Geregistreerde indicatie

Upadacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van reuscelarteriitis bij volwassen patiënten.

Upadacitinib is daarnaast geregistreerd voor een aantal andere aandoeningen die hier buiten beschouwing worden gelaten. Eerder beoordeelde het Zorginstituut upadacitinib voor de ziekte van Crohn[1]. Onlangs is dit middel ook geregistreerd voor alopecia areata en ook registratie van vitiligo zal naar verwachting binnenkort volgen.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om upadacitinib op te nemen in het basispakket voor de behandeling van reuscelarteriitis. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat upadacitinib bij deze indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met tocilizumab. De lijstprijs van upadacitinib is nagenoeg gelijk aan die van tocilizumab. Indien er voor tocilizumab is onderhandeld, acht het Zorginstituut opname van upadacitinib voor deze indicatie enkel acceptabel voor maximaal dezelfde of een lagere nettoprijs. Opname van upadacitinib zal ondanks gelijke prijsstelling gepaard gaan met meerkosten, doordat patiënten die momenteel niet behandeld kunnen worden met tocilizumab door bijvoorbeeld een contra-indicatie of bijwerkingen nu mogelijk wel (weer) behandeld kunnen worden met upadacitinib. De verwachte meerkosten op basis van de lijstprijs zijn geraamd op 2,8 miljoen.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria[2]: effectiviteit[3], kosteneffectiviteit[4], noodzakelijkheid[5] en uitvoerbaarheid[6]. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces

---

[1] https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/03/01/pakketadvies-upadacitinib-rinvoq-bij-de-ziekte-van-crohn

[2] Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[3] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[4] Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[5] Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

[6] Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
22 oktober 2026

Onze referentie
2026021200

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd met upadacitinib en tocilizumab. De werkzaamheid en veiligheid van zowel upadacitinib als tocilizumab zijn onderzocht in afzonderlijke gerandomiseerde placebogecontroleerde, dubbelblinde studies (RCT's) met patiënten van ≥ 50 jaar met reuscelarteriitis met een achtergrondbehandeling van een glucocorticoïd afbouwschema. In beide studies is niet specifiek gekeken of patiënten eerder met methotrexaat behandeld waren. Deze studies zijn te verschillend qua opzet en geïncludeerde patiënten om deze indirect met elkaar te kunnen vergelijken. Het Zorginstituut concludeert, daarin gesteund door de WAR, dat de studieresultaten enkel gebruikt kunnen worden om te toetsen of er per geneesmiddel sprake is van een klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van placebo.

Het Zorginstituut heeft in dit kader de effecten van upadacitinib en tocilizumab afzonderlijk beoordeeld op de cruciale uitkomsten 'behoud van remissie', cumulatieve glucocorticoïden dosering, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Op grond van de afzonderlijke studieresultaten op deze uitkomsten kan voor beide geneesmiddelen worden gesproken van een klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van placebo. Wel dient te worden opgemerkt dat het bewijs voor upadacitinib hierin minder sterk is dan het bewijs voor tocilizumab, hoewel het niet is uit te sluiten dat dit komt door de verschillen in studieopzet. Upadacitinib en tocilizumab worden in de nieuwe Europese richtlijn op dezelfde plek in het behandelregime gezet, waarbij eveneens wordt geconcludeerd dat beide middelen de cumulatieve glucocorticoïdblootstelling verminderen en helpen bij het bereiken van remissie. Er is volgens de beroepsgroep met name plek voor behandeling met upadacitinib bij patiënten die niet uitkomen met tocilizumab of die een orale behandeling prefereren. Doordat er al meer ervaring is met tocilizumab zal dat vooralsnog het voorkeursmiddel blijven in de praktijk.

Hoewel de inzet op basis van individuele patiënten karakteristieken kan verschillen, concludeert het Zorginstituut dat upadacitinib bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met tocilizumab.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld. Hoewel wel sprake is van uitbreiding van het verzekerde pakket is niet te verwachten dat de kosteneffectiviteit bij de patiënten die in aanmerking komen voor upadacitinib substantieel anders is dan bij de patiënten die momenteel met tocilizumab behandeld worden. De kosteneffectiviteit van tocilizumab is echter nooit bepaald voor deze indicatie. Gezien de beperkte budgetimpact acht het Zorginstituut een uitgebreide analyse van de kosteneffectiviteit voor de uitbreiding van het pakket niet opportuun. Daarnaast is in de praktijk mogelijk/waarschijnlijk onderhandeld over de prijs van tocilizumab. Gezien het oordeel gelijke waarde is de nettoprijs van tocilizumab ook de maximale prijs die betaald dient te worden voor upadacitinib bij deze indicatie.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
22 oktober 2026

Onze referentie
2026021200

Uitvoerbaarheid
Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat in dat 492 patiënten per jaar met upadacitinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen op basis van de lijstprijs uit op €9.528. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 4,7 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van tocilizumab komt de budgetimpact in jaar 3 op € 2,8 miljoen.

Het is te verwachten dat de stijging in het aantal patiënten dat wordt behandeld met zowel tocilizumab als upadacitinib zal doorzetten in de jaren die hierna volgen. Er bestaat met name onzekerheid over hoeveel patiënten na tocilizumab nog behandeld zullen worden met upadacitinib. Hierdoor zou de budgetimpact in werkelijkheid mogelijk lager uit kunnen vallen. In de praktijk zijn prijsafspraken gemaakt voor tocilizumab. Upadacitinib zou gezien de gelijke waarde niet meer mogen kosten dan tocilizumab.

Gepast gebruik
Hoewel voor beide middelen kan worden gesteld dat deze voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk, is het bewijs voor upadacitinib minder sterk dan het bewijs voor tocilizumab. Het Zorginstituut acht het daarom van belang dat, in lijn met de plaatsbepaling van de beroepsgroep tocilizumab eerst overwogen dient te worden bij de behandeling van reuscelarteriitis. Voor patiënten die onvoldoende effect behalen of bijwerkingen ervaren kan upadacitinib worden overwogen. Net als bij tocilizumab dienen patiënten te stoppen met de behandeling indien deze onvoldoende effect geeft.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

K.C. Timm-van Ruitenburg
Plv. Voorzitter *Raad van Bestuur*

Bijlagen:
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van reuscelarteriitis (RCA)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 15 oktober 2026

Colofon

Zaaknummer	2025005517
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Dit is een aangepaste versie van het reeds opgestelde rapport met datum 21 november 2025. De wijzigingen hebben betrekking op de beoordeling van de studieresultaten en het verschijnen van een nieuwe Europese behandelrichtlijn.

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**4**
	Samenvatting	**5**
1	**Inleiding**	**7**
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**11**
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	11
2.1.3	Uitkomstmaten	11
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	**Resultaten**	**15**
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	17
3.4	Ongunstige effecten	20
3.5	Ervaring	21
3.6	Toepasbaarheid	22
3.7	Gebruiksgemak	22
4	**Eindbeoordeling**	**23**
4.1	Bespreking relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	25
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**26**
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	**27**
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	**28**
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	**29**
	Bijlage 5: Risico op bias	**30**
	Literatuur	**31**

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
BI	*Betrouwbaarheidsinterval*
BIA	*Budgetimpactanalyse*
bsDMARDs	*biosimilar Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
csDMARDs	*conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*
E2W	*Elke twee weken*
EMA	*European Medicines Agency*
EPAR	*European public assessment report*
FACIT-Fatigue	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale*
FU	*Follow up*
GC	*Glucocorticoïd*
HR	*Hazard ratio*
MACE	*Major adverse cardiovascular event*
MCID	*Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)*
MTX	*Methotrexaat*
NNH	*Number needed to harm*
RCA	*Reuscelarteriitis*
RCT	*Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek*
RR	*Relatief risico (risk ratio)*
SAE	*Serious adverse event*
SF-36	*Short Form Health Survey 36*
SmPC	*Samenvatting van productkenmerken*
WAR	*Wetenschappelijke Adviesraad*

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van reuscelarteriitis (RCA). RCA is een ontsteking van de grote en middelgrote bloedvaten. Volgens de beroepsgroep is er een plek voor upadacitinib bij patiënten die voorkeur hebben voor een oraal middel en bij patiënten die niet reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de behandeling van RCA bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of een contra-indicatie hebben voor methotrexaat (MTX), of bijwerkingen ervaren als gevolg van MTX. Upadacitinib is daarbij vergeleken met tocilizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd met upadacitinib en tocilizumab. De werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib en tocilizumab zijn onderzocht in afzonderlijke placebogecontroleerde, gerandomiseerde dubbelblinde fase 3 studies (RCT's) met patiënten van ≥ 50 jaar met RCA met achtergrondbehandeling van een glucocorticoïd (GC (prednison of prednisolon)) afbouwschema. In deze studies is niet specifiek gekeken naar patiënten die eerder behandeld zijn met MTX.

De beroepsgroep heeft tijdens de consultatie aangegeven dat er veel onzekerheden zijn in de haar voorgelegde indirecte vergelijking door verschillen in de studies. Het Zorginstituut, daarin gesteund door de WAR, is van mening dat de studies te verschillend zijn om op basis van een naïeve indirecte vergelijking betrouwbaar te kunnen vaststellen of er sprake is van een gelijke waarde van upadacitinib en tocilizumab. Deze studies kunnen enkel gebruikt worden om afzonderlijk van elkaar de klinische relevantie vast te stellen van de effecten van deze middelen t.o.v. placebo.

Bij de beoordeling van de gelijke waarde van upadacitinib aan tocilizumab waren hun effecten op de volgende cruciale uitkomstmaten het uitgangspunt: behouden remissie, cumulatieve GC dosering, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Behoud van remissie was hierbij uiteindelijk klinisch het meest relevant in verband met de veelal langdurige behandeling van RCA; meestal langer dan 5 jaar. Dat geldt in principe ook voor kwaliteit van leven (KvL). De daarvoor in de studies gebruikte vragenlijsten bleken echter niet gevalideerd voor RCA. Daardoor kon de klinische relevantie van de KvL-resultaten niet beoordeeld worden.
Hoewel er een relatie is tussen vermindering van cumulatieve GC-dosering en GC-gerelateerde toxiciteit, is niet duidelijk hoe groot de reductie in cumulatieve GC-dosering moet zijn om GC-gerelateerde toxiciteit klinisch relevant te verminderen. Het Zorginstituut hanteert "behouden remissie" en "ongunstige effecten" als de klinisch meest relevante en betrouwbare cruciale uitkomstmaten om de effecten van deze middelen te beoordelen.

Volgens de beroepsgroep ligt de MID voor "behouden remissie" tussen de 10% en 20%. De beroepsgroep heeft dit tijdens de consultatie echter niet klinisch toegelicht en ook geen data overgelegd om deze range te onderbouwen. Het Zorginstituut heeft ook zelf in de literatuur geen wetenschappelijke rationale daarvoor gevonden. Er wordt daarom een relatief risico van 1,25 aangehouden als klinische relevantiegrens voor 'behouden remissie'. Deze uitgangswaarde weerspiegelt een matig tot redelijk effect. De door het Zorginstituut berekende relatieve risico's van upadacitinib en tocilizumab voor het behouden van remissie voldoen aan dit uitgangspunt en worden door het Zorginstituut gezien als klinisch relevant.

De kans op ernstige ongunstige effecten bij behandeling met upadacitinib en placebo (GC-kuur van 52 weken) lijkt gelijk, terwijl de cumulatieve GC-dosering daarbij significant lager is in de upadacitinib-arm. Daarentegen lijkt de kans op ernstige ongunstige effecten bij behandeling met tocilizumab af te nemen t.o.v. placebo (GC-kuur van 52 weken). Volgens zowel de vakliteratuur als informatie van de beroepsgroep wordt een aanzienlijk deel (>40%) van de patiënten 5 jaar of langer behandeld met GC. Een studieduur van 52 weken is daarom volgens de beroepsgroep

mogelijk te kort om op bijwerkingen betrouwbaar een voordeel vast te stellen van upadacitinib t.o.v. een volledige GC-kuur. Daarentegen erkent zij dat bij tocilizumab in dezelfde tijd wel een reductie in bijwerkingen is waargenomen vergeleken met een volledige GC-kuur. Wel merkt de beroepsgroep op dat de middelen niet direct vergeleken zijn en dat er verschillen zijn tussen de wijze van rapporteren van bijwerkingen in beide studies.

Er is behoefte aan een alternatieve behandeloptie voor patiënten die een oraal middel prefereren (i.v.m. prikangst) en patiënten die niet reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren.

Het Zorginstituut heeft in dit kader de effecten van upadacitinib en tocilizumab afzonderlijk beoordeeld op de cruciale uitkomsten 'behoud van remissie', cumulatieve glucocorticoïden dosering, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Op grond van de afzonderlijke studieresultaten op deze uitkomsten kan voor beide geneesmiddelen worden gesproken van een klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van placebo. Daarbij worden upadacitinib en tocilizumab in de nieuwe Europese richtlijn op dezelfde plek in het behandelregime gezet, waarbij eveneens wordt geconcludeerd dat beide middelen de cumulatieve glucocorticoïdblootstelling verminderen en helpen bij het bereiken van remissie. Er is volgens de beroepsgroep met name plek voor behandeling met upadacitinib bij patiënten die niet uitkomen met tocilizumab of die een orale behandeling prefereren. Doordat er al meer ervaring is met tocilizumab zal dat vooralsnog het voorkeursmiddel blijven in de praktijk.

Hoewel de inzet op basis van individuele patiënten karakteristieken kan verschillen, concludeert het Zorginstituut dat upadacitinib bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling behandeling met tocilizumab.

De bespreking van de initiële versie van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 oktober 2025. De herziening van dit farmacotherapeutisch rapport is niet opnieuw besproken met de Wetenschappelijke Adviesraad, maar wel ter consultatie voorgelegd aan de relevante partijen.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van upadacitinib bij reuscelarteriitis (RCA) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

***Stofnaam:* upadacitinib *(Rinvoq®)*[1]**
Type toedieningsvorm: oraal tablet
Geregistreerde indicatie: Upadacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van reuscelarteriitis (RCA) bij volwassen patiënten.
Claim van de registratiehouder: Upadacitinib heeft een gelijke therapeutische waarde t.o.v. de huidige behandeling met tocilizumab (de standaardbehandeling in Nederland) voor de behandeling van RCA bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of een contra-indicatie hebben voor methotrexaat (MTX), of bijwerkingen ervaren als gevolg van MTX
Doseringsadvies: 15 mg eenmaal daags in combinatie met een afbouwende corticosteroïdenkuur Op basis van de chronische aard van RCA kan na stopzetting van de behandeling met glucocorticoïd (GC) de behandeling met upadacitinib 15 mg eenmaal daags worden voortgezet als monotherapie. Of de behandeling langer dan 52 weken wordt voortgezet, dient te worden gebaseerd op de ziekteactiviteit, het oordeel van de arts en de keuze van de patiënt.
Samenstelling: Elke tablet met verlengde afgifte bevat upadacitinib-hemihydraat, overeenkomend met 15 mg upadacitinib. *(Tabletten met 30 mg en 45 mg upadacitinib zijn niet geïndiceerd voor RCA)*
Werkingsmechanisme: Upadacitinib is een selectieve en reversibele remmer van Janus-kinase (JAK). JAK's zijn intracellulaire enzymen die cytokine of groeifactorsignalen overbrengen die betrokken zijn bij een breed scala aan celprocessen, waaronder inflammatoire responsen, hematopoëse en immuunsurveillance. Upadacitinib remt o.a. de signalering van JAK-1 welke belangrijk is voor inflammatoire cytokine-signalen. Daardoor neemt de productie van ontstekingsfactoren af en wordt de natuurlijke afweerreactie van het lichaam onderdrukt.
Bijzonderheden: Op 1 mei 2023 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport upadacitinib in de 'sluis' geplaatst[2]. Upadacitinib is reeds vergoed voor matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, actieve artritis psoriatica, actieve niet-radiografische axiale spondyloartritis, actieve spondylitis ankylopoetica, matige tot ernstige atopische dermatitis, matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa en matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn. Het Zorginstituut heeft upadacitinib tot nu toe alleen voor de ziekte van Crohn beoordeeld.[3]

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Vasculitis is een ontsteking van de bloedvaten, die zowel in grote als kleine bloedvaten in het lichaam kan voorkomen. Deze ontsteking kan leiden tot vernauwing of verstopping van de bloedvaten. Daardoor krijgen organen en weefsels minder bloed en zuurstof, en kunnen zij beschadigd raken. De ontstekingen zijn het gevolg van een overactief afweersysteem dat lichaamseigen cellen aanvalt (auto-immuunziekte). Er wordt onderscheid gemaakt tussen vasculitis van kleine, middelgrote en grote bloedvaten. Reuscelarteriitis (RCA) is de meeste

voorkomende vorm van grote-vatenvasculitis[4]. Eerder beoordeelde het Zorginstituut al avacopan voor twee vormen van kleine-vatenvasculitis[5] en benralizumab voor een vorm van kleine/middelgrote-vatenvasculitis[6].

Bij RCA zijn de grote en middelgrote bloedvaten ontstoken. Vaak zijn dit slagaders die vanuit de aorta naar het hoofd en naar de armen lopen. In andere gevallen zijn slagaders aangedaan die naar de buik en benen lopen. De oorzaak van deze ontstekingen is nog niet duidelijk [7, 8].

Bij RCA wordt onderscheid gemaakt tussen een 'cranieel' RCA (C-RCA) subtype, waarbij de slagaders naar het hoofd zijn aangedaan, en een *'large vessel'* RCA (LV-RCA) subtype, waarbij de aorta en zijtakken daarvan zijn aangedaan. Meer dan de helft van de RCA patiënten heeft beide subtypen. Ook is er veel overlap met Polymyalgia Rheumatica (PMR)[7]. PMR is eveneens een auto-immuunziekte waarbij het afweersysteem het eigen lichaam aanvalt. Dit leidt tot ontstekingsreacties in slijmbeurzen, peesschedes, en schouder- en heupgewrichten. Hierdoor hebben PMR-patiënten last van spierpijn en stijfheid in de nek, schouders en bekken[9]. Van de RCA-patiënten heeft 40 - 60% ook PMR[7].

RCA komt voornamelijk voor boven de 50 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar. Vrouwen hebben een 2 tot 3 maal hoger risico op RCA dan mannen[7]. Volgens de beroepsgroep (Nederlandse Vereniging voor Reumatologie) heeft in de klinische praktijk 75 - 80% van de patiënten terugkerende ziekte.

1.2.2 Symptomen en ernst

Als gevolg van de ontsteking ontstaat er een verdikking van de vaatwand (intima hyperplasie) en daardoor een vernauwing van het bloedvat. Dit kan leiden tot afsluiting van de slagader (arteriële occlusie) en daarmee tot een tekort aan zuurstof in de achterliggende weefsels (ischemie). De voornaamste klacht bij C-RCA is hoofdpijn. Andere symptomen zijn kaakpijn bij kauwen (kaakclaudicatio), gevoeligheid van de hoofdhuid, haarkampijn en stoornissen van het zicht. Ernstige gevolgen van C-RCA zijn verlies van het gezichtsvermogen (bijna altijd irreversibel) en herseninfarcten. Bij LV-RCA zijn de klachten minder specifiek: koorts, nachtzweten, algehele malaise, gewichtsverlies en pijn in de armen en/of benen bij inspanning. LV-RCA kan leiden tot verwijding van de aorta in de borstkas (thoracaal aorta-aneurysma). Als het aneurysma scheurt kan een levensbedreigende bloeding ontstaan[7].

Volgens de beroepsgroep is er geen goede definitie voor de ernst van RCA bij aanvang van de ziekte. Ernstige ziekte wordt meestal gedefinieerd o.b.v. complicaties zoals blindheid of CVA die bij presentatie van de ziekte optreden. Dit betreft echter maar 5 – 15% van de patiënten.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

RCA lijkt vaker voor te komen bij mensen van Noord-Europese afkomst[10, 11]. Volgens de internationale literatuur varieert de incidentie van 14,6 - 43,6 per 100.000 inwoners > 50 jaar[11]. Met > 7,3 miljoen inwoners > 50 jaar (2024) komt dit in Nederland neer op ongeveer 1.079 - 3.221 incidente patiënten[12]. De prevalentie in Nederland wordt geschat op ongeveer 7.500 patiënten[7].

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De Nederlandse richtlijn *"Diagnostiek en behandeling reuscelarteriitis"* is in 2023 herzien[7]. Aanvullend is er bij de beroepsgroep navraag gedaan naar de Nederlandse behandelpraktijk. Deze kwam overeen met de aanbevelingen in de richtlijn. Recent zijn de 2025 European Alliance of Associations for Reumatology (EULAR) aanbevelingen voor de behandeling van *polymyalgia rheumatica and primary large vessel vasculitis* gepubliceerd.[13]

Na de RCA diagnose start de behandeling met een hoge dosis glucocorticoïd (GC (prednison of prednisolon)), voornamelijk prednisolon. Vervolgens wordt aanbevolen dit af te bouwen tot nul over 12 - 18 maanden. De voorwaarde hierbij is dat de ziekte onder controle is, oftewel dat de patiënt in remissie blijft en er geen opvlammingen optreden. Volgens de beroepsgroep heeft de meerderheid van de patiënten terugkerende ziekte (75-80%), en moeten de meeste patiënten

vaak langer dan 5 jaar behandeld worden. Patiënten met (risicofactoren voor) co-morbiditeiten zoals diabetes mellitus of osteoporose kunnen baat hebben bij GC-sparende medicatie. Bij opvlammingen (en herstarten van de GC-kuur) of bij bijwerkingen van GC kan een immunosuppressieve behandeling worden overwogen. Bij een hogere ziekteactiviteit wordt gestart met *conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (csDMARDs) in combinatie met GC (afbouwschema). In de Nederlandse behandelpraktijk wordt de csDMARD methotrexaat (MTX) off-label ingezet. Het behandeldoel is het reduceren of stoppen van GC, en het voorkomen van opvlammingen[7]. In sommige gevallen wordt MTX direct als initiële behandeling gestart naast GC op het moment van diagnosestelling. Dit betreft patiënten met een hoog risico op bijwerkingen van GC. Volgens de beroepsgroep worden steeds meer patiënten al kort na de start van de therapie met een tweede immunosuppressief middel (tocilizumab) behandeld.

Bij onvoldoende effect op ten minste één csDMARD kan overgestapt worden op een 'biologic DMARD' (bDMARD). De bDMARD tocilizumab kan in combinatie met GC (afbouwschema 26 weken) overwogen worden bij patiënten met:
- een opvlamming na onvoldoende respons op een maximaal getolereerde dosis MTX of bij contra-indicaties voor of bijwerkingen van MTX;
- een hoog risico op, of reeds optreden van GC toxiciteit, na onvoldoende respons op een maximaal getolereerde dosis MTX of bij contra-indicaties voor of bijwerkingen van MTX[7].

In de 2025 EULAR richtlijn wordt aanvullende behandeling met tocilizumab of upadacitinib als GC-sparende medicatie aanbevolen bij patiënten met recidiverende of refractaire ziekte en bij patiënten met een verhoogd risico op GC-gerelateerde bijwerkingen. De Europese richtlijn stelt dat MTX kan worden ingezet als alternatief wanneer bovenstaande middelen niet geschikt of niet beschikbaar zijn. Hierbij wordt aangegeven dat tocilizumab de voorkeur heeft bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie of een voorgeschiedenis van een maligniteit, omdat voor JAK-remmers zoals upadacitinib nog minder langetermijnveiligheidsdata beschikbaar zijn. Upadacitinib kan geschikt zijn voor patiënten die een orale behandeling verkiezen boven wekelijkse injecties. De Europese richtlijn stelt daarbij dat zowel tocilizumab als upadacitinib de cumulatieve glucocorticoïdblootstelling verminderen en helpen bij het bereiken van remissie. Deze middelen staan op dezelfde plek in het behandelalgortime.[13]

De EULAR richtlijn positioneert MTX anders dan in de Nederlandse richtlijn, waarin wordt gesteld dat effectieve, veilige en goedkope GC-sparende geneesmiddelen, zoals csDMARDs noodzakelijk zijn voor de behandeling van patiënten met RCA. Er is uitgebreide ervaring met het voorschrijven van MTX, ook in de 50+ populatie in andere reumatische aandoeningen. De kosten van de behandeling met MTX zijn laag. In deze beoordeling wordt uitgegaan het Nederlandse behandelalgoritme, waarbij eerst een csDMARD wordt ingezet en bij onvoldoende effect overgestapt kan worden op een bDMARD.

De beroepsgroep merkt op dat gebruik van tocilizumab gepaard gaat met hoge kosten. Ook leidt tocilizumab tot normalisatie van de bezinkingssnelheid en C-reactief proteïne (CRP). Daardoor is CRP niet meer geschikt als biomarkers voor RCA en andere ziektes zoals infecties. Tenslotte kan tocilizumab bijwerkingen veroorzaken in de oudere RCA-patiëntenpopulatie waaronder infecties, diverticulitis, bloedbeeldafwijkingen en hypercholesterolemie[7].

De beroepsgroep ziet een beperkte plek voor upadacitinib in het behandelalgoritme. Volgens haar zal tocilizumab het voorkeursmiddel blijven na MTX, gezien de iets hogere werkzaamheid. Wel ziet de beroepsgroep een mogelijke plek voor upadacitinib bij patiënten met een voorkeur voor een oraal middel en bij patiënten die niet (voldoende) reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren. Volgens de beroepsgroep heeft upadacitinib een geringer effect op CRP dan tocilizumab. Dit is een voordeel bij patiënten bij wie het monitoren van CRP van groot klinisch belang is. Bijvoorbeeld doordat de (meestal bejaarde) patiënt terugkerende infecties heeft, die hij of zij zelf niet goed opmerkt.

De registratiehouder claimt voor upadacitinib een gelijke waarde met tocilizumab. De voorgestelde plaats van upadacitinib is voor de behandeling van RCA bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op MTX, een contra-indicatie hebben voor MTX, of bijwerkingen ervaren als gevolg van MTX. De beroepsgroep ziet daarbij met name een plek voor upadacitinib bij patiënten met een voorkeur voor een oraal middel en bij patiënten die niet (voldoende) reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren. In deze beoordeling wordt tocilizumab als de vergelijkende behandeling gezien.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van upadacitinib (Rinvoq®) bij RCA t.o.v. tocilizumab?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen (≥18 jaar) met een diagnose RCA die een contra-indicatie hebben voor, bijwerkingen ervaren van, of niet reageren op MTX
Interventie	Upadacitinib 15 mg/dag i.c.m. 26 weken GC afbouwschema
Controle-interventie	Tocilizumab 162 mg/week i.c.m. 26 weken GC afbouwschema
Cruciale uitkomsten	RCA-gerelateerde orgaanschade Behoud van remissie Glucocorticoïd sparend effect Kwaliteit van leven Ernstige bijwerkingen Stakers als gevolg van bijwerkingen
Relevante follow-up duur	52 weken[a]

a Het doel van upadacitinib (en tocilizumab) is opvlammingen voorkomen en GC-gebruik reduceren. Hierbij is een vergelijking met het standaard afbouwschema GC (52 weken) van belang. Ook de beroepsgroep heeft aangegeven dat de minimale follow-up duur 52 weken dient te zijn.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten een gerandomiseerde gecontroleerde klinische trial is (RCT) waarin upadacitinib met een actieve behandeling zoals tocilizumab wordt vergeleken. Blindering van patiënten en behandelaars is lastig omdat er sprake is van verschillen in de toedieningswijze van de interventie (upadacitinib, oraal) en de controle-interventie (tocilizumab, subcutane injectie). Eénzijdige blindering van de effectbeoordelaars is mogelijk.

2.1.3 Uitkomstmaten

RCA-gerelateerde orgaanschade

Alle RCA-patiënten starten met een hoge dosis GC om schade door vaatafsluiting te voorkomen. Met name het verminderen en voorkomen van blijvende ischemische schade is een behandeldoel bij RCA[14]. Ook het Zorginstituut beschouwt de mate van RCA-gerelateerde orgaanschade als een cruciale uitkomstmaat, omdat blijvende orgaanschade leidt tot een verhoogde kans op ernstige complicaties en ziekenhuisopnames[15]. De mate van orgaanschade bij vasculitis (waaronder RCA) kan worden vastgesteld met de Vasculitis Damage Index (VDI) score. De vragenlijst van de VDI-score bestaat uit een lijst van 64 complicaties van vasculitis. De VDI-score varieert van 0 tot 64. Een hogere score betekent meer orgaanschade. De VDI-score is een cumulatieve score die alle complicaties van orgaanschade meet sinds het begin van de eerste klachten. Deze complicaties kunnen zijn veroorzaakt door de ziekte, door de bijwerkingen van de behandeling of door andere co-morbiditeiten. De VDI score kan alleen gelijk blijven of verder achteruitgaan[16]. Hogere VDI scores zijn geassocieerd met een hogere kans op sterfte en ziektelast. Aanvullend is de Large-Vessel Vasculitis Index of Damage (LVVID) ontwikkeld om specifiek schade bij RCA (en Takayasu's arteritis) te meten. Vergeleken met de VDI bevat de LVVID extra items in de categorieën oculair, cardiaal en perifeer arterieel. Deze zijn van belang voor patiënten met RCA en ontbreken op de VDI. De interpretatie van de LVVID-score (range van 0-85) is vergelijkbaar met de VDI-score[17].

MID: Er zijn geen klinische relevantiegrenzen voor deze uitkomstmaten vastgesteld bij RCA.

Behoud van remissie

Percentage patiënten met 'behoud van remissie'[7]

Behoud van remissie is een cruciale uitkomst. Dit houdt in dat patiënten geen opvlammingen (RCA-symptomen) ervaren gedurende afbouw van GC en na stopzetten van GC. Tijdens een opvlamming ervaart een patiënt meer klachten van de ziekte. De Nederlandse richtlijn omschrijft een opvlamming of terugkeer van ziekteactiviteit als: één symptoom passend bij actieve RCA dan wel PMR die niet anders te verklaren is, al dan niet in samenhang met het oplopen van de bezinkingssnelheid (> 30 mm/uur (♀) of > 20 mm/uur (♂)) of een verhoogd CRP (≥ 5 mg/L). Het optreden van opvlammingen wordt beoordeeld door de arts[7]. Remissie wordt meestal behaald in de eerste 12 weken. De beroepsgroep heeft aangegeven dat met name de periode van 12 - 52 weken van belang is voor bepaling van 'behouden remissie'. Gezien het langdurig klinisch beloop van de ziekte, lijkt behoud van remissie het belangrijkste behandeldoel. In de gerandomiseerde studies van upadacitinib en tocilizumab is de naleving van het in het protocol gedefinieerde GC-afbouwschema ook onderdeel van 'behouden remissie'[18, 19]. Oftewel een patiënt is na 52 weken in 'behouden remissie' indien er geen klachten zijn passend bij actieve RCA dan wel PMR, en GC afgebouwd is volgens het afbouwschema. Bij de uitkomstmaat 'complete behouden remissie' moet er tevens sprake zijn van een normale bezinkingssnelheid en een normaal CRP. De uitkomstmaat 'complete behouden remissie' is minder bruikbaar voor de beoordeling van de effectiviteit van upadacitinib en tocilizumab omdat beide middelen kunnen leiden tot een normalisatie van deze biomarkers.

MID: Volgens de beroepsgroep ligt de MID voor 'behouden remissie' tussen de 10% en 20%. De beroepsgroep heeft dit tijdens de consultatie echter niet klinisch toegelicht en ook geen data overgelegd om deze range te onderbouwen. Het Zorginstituut heeft ook zelf in de ter zake relevante vakliteratuur geen wetenschappelijke onderbouwing daarvoor gevonden. Het Zorginstituut hanteert onder deze omstandigheden en dus ook bij de voorliggende beoordeling voor dichotome uitkomstmaten standaard een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

Tijd tot opvlammingen

Tijd tot opvlamming wordt berekend vanaf het moment dat een patiënt in remissie is totdat deze een opvlamming ervaart[19, 18]. Opvlammingen zijn onderdeel van de uitkomstmaat 'behouden remissie'. Om deze reden ziet het Zorginstituut, daarin gesteund door de WAR, tijd tot opvlammingen als surrogaatuitkomstmaat voor behouden remissie. Tijd tot opvlamming is in dit kader ondergeschikt aan de uitkomstmaat "behouden remissie".

MID: Er is geen klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat vastgesteld.

Cumulatieve GC dosering[7]

Bij de diagnose RCA start een patiënt met een hoge GC dosering om de ziekte snel onder controle te krijgen. Langdurig gebruik van een (hoge) dosering GC leidt echter tot bijwerkingen zoals hypertensie, diabetes mellitus, slaapstoornissen, infecties, osteoporose, cataract, gewichtstoename en psychische bijwerkingen. GC-besparende middelen worden ingezet om behandeling met GC te reduceren (stoppen) zonder het optreden van opvlammingen. Hierbij wordt het verlagen van de cumulatieve GC dosering, en daarmee GC-gerelateerde bijwerkingen, als cruciale uitkomstmaat gezien.

MID: Volgens de beroepsgroep is een vermindering van minimaal 25% van de cumulatieve GC dosering klinisch relevant[1]. Dit is echter noch klinisch toegelicht noch onderbouwd met data of met ter zake relevante wetenschappelijke publicaties in de vakliteratuur.

Kwaliteit van leven

Volgens de beroepsgroep is het beoordelen van kwaliteit van leven van belang, maar is dit om methodologische redenen nog niet toegepast bij RCA. Data omtrent kwaliteit van leven binnen

de RCA-indicatie is zeer beperkt aanwezig, waardoor de klinische relevantie niet goed is in te schatten en dus onzeker is. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D en de Short Form Health Survey (SF-36). Deze bestaat uit 36 vragen verdeeld over acht domeinen[20]. De SF-36 is niet gevalideerd voor RCA. Volgens de beroepsgroep is het onzeker of deze vragenlijst een behandeleffect betrouwbaar kan meten. Kwaliteit van leven gerelateerd aan vermoeidheid bij een chronische aandoening kan worden gemeten door middel van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT-Fatigue) vragenlijst. Dit instrument bestaat uit 13 items die de zelf-gerapporteerde vermoeidheid en de impact op dagelijkse activiteit en functioneren beoordelen. De validiteit van de FACIT-Fatigue is niet vastgesteld voor RCA maar wél voor reumatoïde artritis (RA)[21]. De symptomen van RCA en RA zijn echter niet vergelijkbaar. RA is volgens de beroepsgroep een heel andere ziekte met andere manifestaties en dynamiek, en treft een andere leeftijdsgroep. Tenslotte is er voor RCA inmiddels een specifiek instrument beschikbaar: de GCA-PRO. Deze vragenlijst bestaat uit 30 items waarmee zelf-gerapporteerde RCA-symptomen, psychische impact, impact op dagelijkse activiteiten en participatie in de samenleving worden beoordeeld[22]. De vragenlijst wordt momenteel in de Nederlandse setting vertaald en gevalideerd, en kan nog niet gebruikt worden om effecten van interventies betrouwbaar te evalueren. Alles tezamen genomen is de klinische relevantie van resultaten op kwaliteit van vragenlijsten nog niet te beoordelen.

MID: Er zijn geen klinische relevantiegrenzen bekend van kwaliteit van leven instrumenten bij RCA.

Ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseert het Zorginstituut de incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE) en de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten.

MID: Er is geen klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat vastgesteld.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

Relevantie van uitkomstmaten

Het primaire behandeldoel van RCA is het voorkomen van opvlammingen en daarmee ook RCA-gerelateerde schade. Oftewel het primaire behandeldoel is het behoud van remissie. Volgens de beroepsgroep keert de ziekte na behandeling terug bij de meerderheid van de patiënten met RCA (75 – 80%), waarbij meer dan 50% van de patiënten in Nederland langer dan 5 jaar behandeld moet worden. Uit de meta-analyse van Moreel *et al.,* 2023 blijkt dat meer dan 40% van de patiënten met RCA na 5 jaar nog behandeld wordt met GC[23]. De inzet van GC-besparende middelen beoogt de cumulatieve GC-dosering te reduceren. Het Zorginstituut, daarin gesteund door de WAR, erkent de relatie tussen een vermindering in cumulatieve GC-dosering en GC-gerelateerde toxiciteit. Echter is niet duidelijk hoe groot de reductie in cumulatieve GC-dosering moet zijn om tot een klinisch relevante vermindering in GC-gerelateerde toxiciteit te leiden. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het tijdspunt van 52 weken na start van de behandeling te kort is om een verschil in GC-gerelateerde bijwerkingen betrouwbaar vast te stellen. Met enkel gegevens tot 52 weken, kan niet met zekerheid gesteld worden dat het GC-besparende effect op de langere termijn aanhoudt en daadwerkelijk resulteert in een klinisch relevante verlaagde GC-gerelateerde toxiciteit. Indien na 52 weken een opvlamming optreedt wordt de GC-kuur herstart en zou de cumulatieve GC dosering daardoor toenemen. Verder is de omvang van de reductie in cumulatieve GC dosering deels een direct gevolg van de verschillen in de geprotocolleerde afbouwschema's van de interventie- en placebo-armen. Het Zorginstituut beschouwt om deze redenen, daarin gesteund door de WAR,

dat enkel een reductie in cumulatieve GC dosering niet voldoende is om de gelijkwaardigheid van deze middelen te bepalen. Het Zorginstituut hanteert "behouden remissie" en "ongunstige effecten" als de klinisch meest relevante en betrouwbare cruciale uitkomstmaten om de effecten te beoordelen van deze middelen.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juni 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over upadacitinib en tocilizumab bij RCA. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde studies/meta-analyses die voldoen aan de PICO*

Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen/ case studies
- Niet-Engelstalige artikelen

**Indien er geen RCT's zijn die voldoen aan de PICO, wordt er gezocht naar RCT's van de interventie en de controle apart.*

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 7 referenties. Daarvan voldeed 1 gepubliceerde studie aan de inclusiecriteria (*Blockmans et al.*, 2025)[19]. Aanvullend is de registratiestudie van tocilizumab geïncludeerd (*Stone et al.,* 2017)[18].

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er is geen (in)directe vergelijking beschikbaar van upadacitinib en tocilizumab. De werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib en tocilizumab zijn onderzocht in afzonderlijke placebogecontroleerde, gerandomiseerde dubbelblinde fase 3 studies (RCT's) met patiënten van ≥ 50 jaar met RCA. In deze studies is niet specifiek gekeken naar patiënten die eerder behandeld zijn met MTX.

De meeste baselinekarakteristieken van de patiënten in de SELECT-GCA (upadacitinib) en GiACTA (tocilizumab) studie lijken vergelijkbaar. Zo waren de patiëntpopulaties ongeveer even oud (69 jaar t.o.v. 71 jaar). Echter was de gemiddelde bezinkingssnelheid (20-22 mm/uur t.o.v. 24-28 mm/uur) en het percentage patiënten met terugkerende ziekte (29-32% t.o.v. 53-55%) lager in de SELECT-GCA studie met upadacitinib[19, 18]. Volgens de beroepsgroep is het niet duidelijk of deze verschillen van invloed zijn op de uitkomsten.

In de SELECT-GCA studie zijn 428 patiënten gerandomiseerd (2:1:1-verhouding) naar eenmaal daags 15 mg upadacitinib, eenmaal daags 7,5 mg upadacitinib of placebo. In de GiACTA-studie zijn 251 patiënten gerandomiseerd (2:1:1:1-verhouding) naar wekelijks 162 mg subcutaan tocilizumab, om de week 162 mg subcutaan tocilizumab of een van de twee placebo-armen. Alle patiënten kregen een achtergrondbehandeling met GC (prednison of prednisolon). In de interventie-armen werd de vooraf gespecificeerde GC-kuur in 26 weken afgebouwd naar 0 mg. De afbouwschema's van beide studies zijn vergelijkbaar: de GC-kuur wordt iets sneller afgebouwd bij upadacitinib dan bij tocilizumab. In beide studies werden patiënten na 26 weken doorbehandeld met upadacitinib of tocilizumab. In beide studies werd de placebo-arm met de vooraf gespecificeerde GC-kuur in 52 weken afgebouwd naar 0 mg. Ook hierbij werd GC iets sneller afgebouwd in de controle-arm van upadacitinib (placebo-arm) dan die van tocilizumab. De tocilizumab-studie (GiACTA) bevat een tweede placebo-arm waarbij de GC-kuur afgebouwd werd in 26 weken.

In beide studies was het primaire eindpunt het percentage patiënten met een behouden remissie in week 52. Patiënten moesten geen tekenen en/of symptomen van RCA vertonen van week 12 t/m 52, en therapietrouw zijn aan het GC afbouwschema. In de tocilizumab-studie is 'behouden remissie' gedefinieerd als afwezigheid van RCA-symptomen én een normalisatie van CRP (< 1 mg/dL). In de upadacitinib-studie is dit gedefinieerd als enkel de afwezigheid van klinische symptomen. Klinische remissie én een normalisatie van CRP zijn meegenomen als secundaire uitkomstmaten in de upadacitinib-studie. Verder wordt het primaire eindpunt in de tocilizumab-studie berekend t.o.v. de placebo-arm met GC afbouw in 26 weken en in de upadacitinib-studie t.o.v. de placebo-arm met GC afbouw in 52 weken. In de tocilizumab-studie bestond de belangrijkste secundaire uitkomst uit de vergelijking t.o.v. de placebo-arm met GC afbouw in 52 weken. Hiermee komt de studieopzet van de tocilizumab-studie beter overeen met de studieopzet van de upadacitinib-studie. Aanvullend werden de volgende relevante secundaire eindpunten gemeten: tijd tot terugval, cumulatieve GC dosis, kwaliteit van leven (FACIT-score, SF-36-score). De totale onderzoeksduur van de upadacitinib-studie bedraagt maximaal 2 jaar[19]. De tocilizumab-studie bestaat uit een 52 weken durende geblindeerde periode (deel 1), gevolgd door een open-label extensie van 104 weken (deel 2)[18].

Vergelijkbaarheid van studies
Deze studies zijn lastig te vergelijken door verschillen in de studieopzet, definities van uitkomstmaten (waaronder de definitie van "klinische activiteit") en patiëntkarakteristieken. Het Zorginstituut is, daarin gesteund door de WAR, dan ook '*overall*' van mening dat de studies te verschillend zijn om betrouwbaar te kunnen vaststellen of er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen upadacitinib en tocilizumab. De resultaten uit de klinische studies zijn gebruikt om afzonderlijk hun effect t.o.v. placebo te beoordelen. Om deze reden is er geen naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd en worden de resultaten enkel t.o.v. placebo beschreven.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. In tabel 2 worden de gunstige effecten van upadacitinib en tocilizumab weergegeven.

RCA-gerelateerde orgaanschade
RCA-gerelateerde orgaanschade is in beide studies niet gemeten.

Behouden van remissie (week 52)
In de upadacitinib-studie hadden 97 van de 209 patiënten (46,4%) in de upadacitinib-arm en 33 van de 112 patiënten (29,0%) van de placebo-arm een 'behouden remissie' in week 52. In de tocilizumab-studie had 56% (56/100 patiënten) van de tocilizumab-arm en 18% (9/51 patiënten) van de placebo-arm een 'behouden remissie' in week 52. Het absolutebehandelverschil t.o.v. placebo was 17,1% (95% BI: 6,3 tot 27,8) voor upadacitinib en 38% (99,5% BI: 18 tot 59) voor tocilizumab[19, 18]. Op basis van deze gegevens komt de door het Zorginstituut berekende relatieve risico op een 'behouden remissie' bij behandeling met upadacitinib uit op 1,6 (95% BI: 1,1 tot 2,2) ten opzichte van placebo. Het relatieve risico voor tocilizumab ten opzichte van placebo was 3,2 (95% BI: 1,7 tot 5,9). Er is geen MID vastgesteld voor deze uitkomstmaat door de beroepsgroep en/of in de literatuur. Daarom wordt een relatief risico (RR) van 1,25 aangehouden door het Zorginstituut als klinische relevantiegrens voor 'behouden remissie'. Deze uitgangswaarde weerspiegelt een matig tot redelijk effect. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico van zowel upadacitinib als tocilizumab voldoet aan het uitgangspunt van 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie.

Cumulatieve GC dosering
De cumulatieve GC dosis was lager in de upadacitinib-arm dan in de placebo-arm (1615 mg t.o.v. 2882 mg). Behandeling met tocilizumab leidde ook tot een reductie van de cumulatieve GC dosis (1862 mg t.o.v. 3817 mg)[19, 18]. Echter is niet bekend welke mate van reductie in cumulatieve GC leidt tot een klinisch relevante reductie in GC-toxiciteit. Oftewel, het is onzeker of de geobserveerde reductie van cumulatieve GC dosering zich vertaalt in een klinisch relevant effect op GC-toxiciteit. Verder wordt in de upadacitinib-studie gekeken naar het gemiddeld aantal bijwerkingen gerelateerd aan GC. Deze zijn gecorrigeerd naar de blootstelling per patiënt per jaar. Het gemiddeld aantal GC-gerelateerde bijwerkingen in de upadacitinib-arm en placebo-arm bedroeg respectievelijk 2,0 (95% BI: 1,7 tot 2,4) en 1,7 (95% BI: 1,3 tot 2,3). Er is niet specifiek gekeken naar GC-gerelateerde bijwerkingen in de tocilizumab-studie. Verder is het opvallend dat de placebo-arm in de tocilizumab-studie een hogere cumulatieve GC dosering heeft dan de placebo-arm in de upadacitinib-studie (3817 mg t.o.v. 2882 mg).

Kwaliteit van leven
In de upadacitinib-studie werd een stabilisering/lichte toename aangetoond met de FACIT-Fatigue score. Behandeling met upadacitinib resulteerde in een toename van 1,7 punten t.o.v. baseline, en een afname van 2,4 punten met placebo[19]. In de tocilizumab-studie resulteerde behandeling met tocilizumab in een toename van 5,6 punten, en placebo in een afname van 1,6 punten[18]. In beide studies is kwaliteit van leven ook gemeten middels de SF-36 PCS vragenlijst. Deze vragenlijst is minder geschikt voor RCA omdat deze weinig rekening houdt met specifieke RCA-symptomen, waaronder verlies van gezichtsvermogen en pijn in ledematen[24].

Ook met de SF-36 PCS score werden vergelijkbare resultaten aangetoond. Zo resulteerde behandeling met upadacitinib in een toename van 2,5 punten t.o.v. baseline, en placebo in een afname van 1,3 punten[19]. Behandeling met tocilizumab resulteerde in een toename van 4,1 punten, en placebo in een afname van 1,5 punten[25]. Aangezien er geen klinische relevantiegrenzen zijn van deze instrumenten voor RCA, is de klinische relevantie van deze resultaten niet bekend.

Tabel 2: Gunstige effecten van upadacitinib en tocilizumab bij patiënten met RCA

	SELECT-GCA (*Blockmans et al.,* 2025)			**GiACTA (*Stone et al.,* 2017)**		
	upadacitinib (n = 209)	*placebo (n = 112)*	*Verschil*	*Tocilizumab (n = 100)*	*placebo (n = 51)*	*Verschil*
Behouden remissie (n)	97 (46,4%)	33 (29,0%)	17,1% (95% BI: 6,3 tot 27,8) p=0,002 RR: 1,6 (95% BI: 1,1 tot 2,2)*	56 (56%)	9 (18%)	38% (95% BI: 18 tot 59) p < 0,001 RR: 3,2 (95% BI: 1,7 tot 5,9)*
Tijd tot opvlamming	Niet bereikt (Niet bereikt-niet bereikt)	323 dagen (249 tot niet bereikt)	HR: 0,57 (95% BI: 0,40 tot 0,83) p=0,003	NE	295 dagen (168 tot niet bereikt)	HR: 0,39 (99% BI:, 0,18 tot 0,82) p=0,001
Mediane GC cumulatieve dosis (mg)	1615 mg (95% BI: 1615 tot 1635)	2882 mg (95% BI: 2762 tot 3253)	−1267 (95% BI: −1587 tot −1133) p<0,001	1862 mg (range**: 630 tot 6602)	3817 mg (range**: 822 tot 10.698)	p <0,001
Δ FACIT-Fatigue score	1,7 (95% BI: 0,2 tot 3,1)	−2.4 (95% BI: −4,7 tot −0,1)	4,0 (95% BI: 1,33 tot 6,76) p=0,004	5,61 [10,12**]	-1,63 [6,75**]	Niet gespecificeerd
Δ SF-36*** PCS score (BI)	2,5 (95% BI: 1,2 tot 3,8) N=123	−1,3 (95% BI: −3,3 tot 0,7) N=44	3,8 (95% BI: 1,4 tot 6,1) p=0,002	4,10** n=85	−1,49** N=41	5,59 (99% BI: 0,86 tot 10,32) P=0.002

**Berekend door het Zorginstituut.*

*** Geen betrouwbaarheidsinterval (BI) beschikbaar*

*** Δ MCS score enkel beschikbaar in de GiACTA studie (tocilizumab-arm= 7,28, placebo-arm= 2,84, verschil= 4,44 (99% BI: –0,69 tot 9,56, P=0,025)

3.3.1 Overige overwegingen

Tijd tot opvlammingen

In zowel de studie van upadacitinib als tocilizumab werd de tijd berekend van complete remissie tot opvlamming. Zoals eerder beschreven in 2.1, wordt de uitkomstmaat "tijd tot opvlammingen" gezien als surrogaatuitkomstmaat voor behouden remissie. Deze uitkomst wordt echter niet betrokken in de eindbeoordeling omdat het Zorginstituut deze uitkomstmaat ondergeschikt vindt aan "behouden remissie". Opvlamming werd gedefinieerd als het opnieuw optreden van tekenen of symptomen van RCA of een verhoging van de bezinkingssnelheid (boven 30 mm/uur), en het moeten verhogen van de GC-dosis. In de upadacitinib-arm is de

mediane tijd tot opvlamming na behalen van remissie niet bereikt (niet bereikt tot niet bereikt[1]). In de placebo-arm bedraagt de mediane tijd tot opvlamming na behalen van remissie 323 dagen (249 tot niet bereikt). Er is geen informatie beschikbaar over het exacte aantal patiënten wat een opvlamming ervaarde na remissie. De HR voor de kans op opvlamming bedraagt 0,57 (95% BI: 0,40 tot 0,83, p=0,003) in het voordeel van upadacitinib. In de tocilizumab-arm hadden 23 patiënten (23%) een opvlamming, en werd de mediane tijd tot opvlamming na behalen van remissie niet bereikt. In de placebo-arm hadden 25 patiënten (49%) een opvlamming, en was de mediane tijd tot opvlamming na behalen van remissie 295 dagen (168 tot niet bereikt). De HR voor de kans op opvlamming bedraagt 0,39 (99% BI: 0,18 tot 0,82, p=0,001) in het voordeel van tocilizumab. Voor beide studies is de mediane tijd tot opvlamming van de interventie-armen in week 52 nog niet bereikt.

Studieopzet
De opzet van de upadacitinib-studie komt niet overeen met de gewenste studieopzet uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst (*zie 2.1.2*). De controle-interventie bestond uit een GC-kuur (afbouwschema van 52 weken) en niet uit tocilizumab. De EMA is akkoord gegaan met deze studieopzet. Het verlagen van de cumulatieve GC dosis is een behandeldoel van upadacitinib en tocilizumab. Dit kan een reden zijn voor het kiezen van GC-kuur die afgebouwd wordt over 52 weken. Het Zorginstituut vindt de opzet van de upadacitinib-studie niet passend aangezien tocilizumab breed geïndiceerd is. Het is niet duidelijk waarom er geen direct vergelijkende studie is uitgevoerd. De registratiehouder heeft ook aangegeven dat er geen plannen zijn om een dergelijke studie uit te voeren. Het Zorginstituut neemt aan dat dit met name berust op de relatief zeldzame aard en het verloop van deze aandoening.

Representativiteit voor Nederlandse behandelpraktijk
Volgens de beroepsgroep is de patiëntenpopulatie uit deze studies vergelijkbaar met de Nederlandse patiëntenpopulatie bij wie tocilizumab ingezet wordt en bij wie upadacitinib ingezet zou worden. Namelijk Kaukasisch, hoofdzakelijk vrouwen, rond de 70 jaar, en reeds eerder behandeld met GC. In de Nederlandse behandelpraktijk zullen upadacitinib en tocilizumab worden ingezet na falen op MTX (dus bij therapieresistente patiënten) of bij contra-indicatie op MTX. In beide studies ontbreekt informatie over eerdere behandeling met MTX. Wel wordt beschreven of patiënten een eerdere GC-kuur hadden ontvangen. In de upadacitinib-studie had 29 - 32% van de patiëntenpopulatie gefaald op het afbouwen van minimaal een eerdere GC-kuur en 53 - 55% in de tocilizumab-studie[19, 18]. In beide studies was niet bekend wat de cumulatieve GC dosering was van de eerder behandelde patiënten voor aanvang van de studie. Overige patiënten waren binnen 8 weken voor de studie gediagnosticeerd met RCA en gestart op een GC-kuur. Op basis van deze gegevens is het onzeker wat de effectiviteit van beide middelen is na falen op MTX. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de plaatsbepaling van tocilizumab berust op de hoge kosten en niet op effectiviteit.

Verschillen tussen de studies
Zoals beschreven in *3.2* zijn er belangrijke verschillen tussen de studies waardoor een naïeve indirecte vergelijking niet goed bruikbaar is om betrouwbaar vast te stellen of er klinisch relevante verschillen bestaan tussen upadacitinib en tocilizumab. Dit blijkt ook uit verschillen tussen de placebo-armen van beide studies. Zo was de cumulatieve GC-dosering in de placebo-arm van de tocilizumab-studie hoger dan in de placebo-arm van de upadacitinib-studie (3817 mg t.o.v. 2882 mg)[19, 18]. Deze verschillen in cumulatieve GC-doseringen kunnen mogelijk verklaard worden door verschillen in GC-afbouwschema's tussen de studies en/of door verschillen in het percentage patiënten met terugkerende ziekte: 53-55% in tocilizumab-studie t.o.v. 29-32% in upadacitinib-studie. Ook is het opmerkelijk dat 29,0% van de placebo-arm in de upadacitinib-studie 'behouden remissie' behaalt t.o.v. 18,0% in de placebo-arm van de tocilizumab-studie. Dit kan verklaard worden door een verschil in de definitie van 'behouden remissie' zoals beschreven in *3.2*. In de upadacitinib-studie is de secundaire uitkomstmaat klinisch "aanhoudende complete remissie" gemeten: remissie én een normalisatie van CRP. In de upadacitinib-arm behaalde 37,1% en in de placebo-arm 16,1% van de patiënten zowel klinische remissie als normalisatie van CRP. Het effect in de placebo-arm (16,1%) van de

[1] Zowel de ondergrens als de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval zijn niet bereikt.

upadacitinib-studie is hierbij vergelijkbaar met de 18% in de placebo-arm van de tocilizumab-studie. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat het verschil in de placebo-armen dus berust op verschillen in de definitie van 'behouden remissie'. Volgens de beroepsgroep heeft tocilizumab een groter farmacologisch effect op de normalisatie van CRP dan upadacitinib. Dit zou een direct gevolg zijn van het verschil werkingsmechanisme (zie volgende alinea). Normalisatie van CRP bij tocilizumab heeft op zich geen samenhang met de effectiviteit op inflammatie op weefselniveau.

Werkingsmechanisme
Interleukine-6 (IL-6) is een cytokine dat o.a. immuunreacties stimuleert. Bij ontstekingsziektes zoals RCA is er ook sprake van overmatige IL-6 productie. Zowel upadacitinib als tocilizumab remmen IL-6-gemedieerde signalering. Tocilizumab (IL-6 remmer) doet dit door direct aan de IL-6 receptor te binden. Upadacitinib (JAK-remmer) grijpt eerder aan in de ontstekingscascade door remming van met name JAK-1. Daardoor worden bepaalde eiwitten later in de ontstekingscascade niet gefosforyleerd, met remming van o.a. type-I-interferon, IL-2/4/6/7/15/21 en interferon gamma (IFN-γ)- gemedieerde signalering als gevolg[26].

Sequentiële inzet
De beroepsgroep geeft aan o.a. een plek voor upadacitinib te zien bij patiënten die onvoldoende reageren op of teveel bijwerkingen ervaren bij behandeling met tocilizumab. Het verschil in werkingsmechanisme van beide middelen kan een biologische rationale zijn voor deze sequentiële inzet. Echter zijn daarover weinig gegevens gepubliceerd. *Loricera et al*. (2024) beschrijven de effectiviteit van JAK-remmers bij RCA. Deze publicatie bespreekt de resultaten uit een retrospectieve observationele studie van baricitinib gecombineerd met case studies van meerdere JAK-remmers, waaronder upadacitinib. Op basis van een literatuursearch werden 10 patiënten geïncludeerd die behandeld waren met upadacitinib. Hiervan waren 9 patiënten eerder behandeld met tocilizumab. Er wordt niet beschreven waarom deze patiënten behandeling met tocilizumab staakten. Van deze 9 patiënten behaalden 4 patiënten volledige remissie (31%) op behandeling met upadacitinib. De effectiviteit van behandeling met upadacitinib na tocilizumab is onzeker[27].

Langere termijn data
Inmiddels zijn er langere termijn data beschikbaar van behandeling met tocilizumab (open label extensie studie).[28] Van de 85 patiënten in tocilizumab-arm die deelnamen aan de vervolgstudie waren er 81 in remissie in week 52 van de geblindeerde periode (deel 1). Van de 81 patiënten kregen 59 patiënten geen tocilizumab en/of GC in week 52 (deel 1) en het vervolg van de studie. Hiervan bleven 25 patiënten (42%) in remissie na 2 jaar (deel 2). Op basis van deze gegevens lijkt het effect van tocilizumab over tijd aan te houden voor een deel van de patiënten. Recent is een langetermijn studie gepubliceerd over de effecten van upadacitinib na 52 weken.[29] Patiënten die in de initiële studie een periode van 24 weken in remissie waren bij week 52, werden opnieuw gerandomiseerd tussen voortzetten van de behandeling met upadacitinib of (overstappen naar) placebo. Van de 103 patiënten die bij week 52 in remissie waren en behandeld werden met upadacitinib, zetten 68 patiënten de behandeling voort en stapten 35 patiënten over naar placebo. Van week 52 tot 104 hadden patiënten die de behandeling voortzetten tegenover de placebo groep minder opvlammingen (7,4% vs. 59,5%), grotere GC-vrije remissie (71,7% vs. 31,4%) en lagere GC-blootstelling (0 mg vs. 1048 mg). Op basis van deze gegevens kan worden gesteld dat ook bij een deel van de patiënten (31,4%) het effect van upadacitinib over tijd lijkt aan te houden.

Overig
Verder dient opgemerkt te worden dat een significant aantal patiënten de upadacitinib-studie vroegtijdig heeft gestaakt[2]. In de placebo-arm staakte 36,6% de studie en in de upadacitinib-arm 25,8% van de patiënten. Dit kan leiden tot bias in de interpretatie van de resultaten omdat mogelijk de fittere patiënten de studie hebben voortgezet. In de tocilizumab-studie staakte 15% van de patiënten de behandeling met tocilizumab en 9,8% behandeling met placebo. Verdere

[2] De registratiehouder heeft aangegeven dat de COVID-pandemie hier mogelijk invloed op had. Dit wordt ook als hypothese beschreven in Blockmans *et al.,* 2025.

uitwerking voor het staken van behandeling als gevolg van ongunstige effecten is te vinden in *3.4*.

3.4 Ongunstige effecten

De algemene bijwerkingenprofielen van beide geneesmiddelen lijken op basis van de SmPC vergelijkbaar. Hun voornaamste bijwerkingen betreffen bovenste luchtweginfecties[1, 25]. Verder kent upadacitinib een *black box warning* voor patiënten ouder dan 65 jaar. Zij dienen upadacitinib enkel te gebruiken als er geen andere behandelingsalternatieven (meer) beschikbaar zijn. Zij lopen namelijk een verhoogde risico op *major adverse cardiovascular events* (MACE), maligniteiten, ernstige infecties en overlijden. Dit is aangetoond in een groot gerandomiseerd onderzoek naar tofacitinib [een andere Janus-kinaseremmer (JAK-remmer)] bij oudere patiënten van ≥ 50 jaar [30, 1]. Aangezien de gemiddelde leeftijd van RCA-patiënten 72 jaar is, zou deze waarschuwing gelden voor het grootste gedeelte van de patiëntenpopulatie. De beroepsgroep relativeert deze *black box warning* echter voor RCA-patiënten. Ook tocilizumab kent een verhoogd cardiovasculair risico. Volgens de beroepsgroep berust de *black box warning* op data over gebruik van tofacitinib bij patiënten met reumatoïde artritis. Tenslotte zijn er onderzoeken die het verhoogde risico op MACE van JAK-remmers tegen spreken. Verlengde GC-behandeling met hoge cumulatieve doses zou ook een verhoogd cardiovasculair risico geven. De *black box warning* is voor de beroepsgroep geen reden om het gebruik van upadacitinib per definitie te beperken tot patiënten die niet uitkomen met MTX en tocilizumab. Op basis van de consultatiereactie van de beroepsgroep beschouwt het Zorginstituut de cardiovasculaire risico's van upadacitinib en tocilizumab als vergelijkbaar.

In tabel 3 zijn de ongunstige effecten van upadacitinib en tocilizumab weergegeven. In de upadacitinib-studie lijken evenveel ongunstige effecten op te treden bij behandeling met upadacitinib als met placebo. Zo ervaarden 47 van de 209 patiënten (22,5%) in de upadacitinib-arm een ernstig ongunstig effect, en 24 van de 112 patiënten (21,4%) in de placebo-arm[3]. Behandeling met upadacitinib leidde in 2 patiënten (1%) tot ongunstige effecten met dodelijke afloop. Hiervan was één geval mogelijk interventiegerelateerd. De puntschatter (RR: 0,96) voor de kans op ernstige ongunstige effecten van upadacitinib t.o.v. placebo ligt boven de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 0,75. Er lijken minder ongunstige effecten op te treden bij behandeling met tocilizumab dan bij placebo. In de tocilizumab-studie ervaarden 15 van de 100 patiënten (15%) in de tocilizumab-arm en 13 van de 51 patiënten (25%) in de placebo-arm een ernstig ongunstig effect. Geen van hen overleed aan ongunstige effecten. De puntschatter (RR: 0,59) voor de kans op ernstige ongunstige effecten van tocilizumab t.o.v. placebo ligt onder de MID van 0,75. Een mogelijke verklaring voor het lagere aantal ernstige ongunstige effecten met tocilizumab dan placebo is de relatief hoge cumulatieve GC-dosering in de placebo-arm (3817 mg t.o.v. 1862 mg).

Tabel 3: Ongunstige effecten van upadacitinib en tocilizumab bij patiënten met RCA

	SELECT-GCA (*Blockmans et al.,* 2025)			**GiACTA (*Stone et al.,* 2017)**		
	upadacitinib (n = 209)	*placebo (n = 112)*	*Verschil*	*Tocilizumab (n = 100)*	*placebo (n = 51)*	*Verschil*
SAE, n (%)	47 (22,5%)	24 (21,4%)	RR: 0,96 (95% BI: 0,62-1,48)*	15 (15%)	13 (25%)	RR: 0,59 (95% BI: 0,30–1,14)*
Stakers als gevolg van ongunstige effecten n=(%)	31 (14,8%)	22 (19,6%)		6 (6%)	0 (0%)	

[3] De EPAR bevat geen informatie over interventiegerelateerde SAE's.

**Berekend door het Zorginstituut. Er zijn verschillen in de cumulatieve GC-dosering tussen de interventie- en placebo-armen. Deze kunnen van invloed zijn op de ongunstige effecten. (GiACTA: tocilizumab-arm 1862 mg en placebo-arm 3817 mg. SELECT-GCA: upadacitinib-arm 1615 mg en placebo-arm 2882 mg)*
SAE: Serious adverse event

Verder staakten 31 van de 209 patiënten (14,8%) de behandeling met upadacitinib, en 22 van de 112 patiënten (19,6%) de behandeling met placebo als gevolg van ongunstige effecten[19]. Van de 100 patiënten staakten 6 patiënten (6%) de behandeling met tocilizumab en 0 patiënten de behandeling met placebo als gevolg van ongunstige effecten[18]. Het valt op dat het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten hoger is in de interventie-arm van de upadacitinib-studie (14,8%) dan in de interventie-arm van de tocilizumab-studie (6%). Hetzelfde wordt opgemerkt voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten in de placebo-arm van de upadacitinib-studie (19,6%) en de placebo-arm van de tocilizumab-studie (0%). Dit verschil lijkt onwaarschijnlijk gezien de hogere cumulatieve GC-dosis in de placebo-arm van de tocilizumab-studie dan in placebo-arm van de upadacitinib-studie (respectievelijk 3817 mg en 2882 mg). Ten tijde van de tocilizumab-studie was er geen alternatieve behandeling beschikbaar voor RCA. De upadacitinib-studie werd uitgevoerd na marktautorisatie van tocilizumab. Hierdoor was er wel een alternatieve behandeling beschikbaar voor deze patiënten. Mogelijk beïnvloedt dit de kans op staken bij ongunstige effecten. Om deze reden is de uitkomstmaat stakers als gevolg van ongunstige effecten minder betrouwbaar.

De beroepsgroep vindt infecties en cardiovasculair risico belangrijk bij JAK-remmers zoals upadacitinib. Het aantal infecties en cardiovasculaire bijwerkingen was niet verhoogd na 12 maanden behandeling met upadacitinib[19].

Tenslotte wordt een GC-besparend middel ingezet om de cumulatieve GC dosering, en daarmee mogelijke GC-gerelateerde bijwerkingen, te verlagen zonder het optreden van opvlammingen. In de EPAR worden de bijwerkingen van upadacitinib en de placebo-arm beschreven. Hierbij lijken de GC-gerelateerde bijwerkingen (waaronder gewichtstoename en fracturen) in beide armen vergelijkbaar, terwijl de cumulatieve GC-dosering significant lager is in de upadacitinib-arm[31]. Deze informatie is niet beschikbaar voor de tocilizumab-studie. De beroepsgroep merkt op dat de meeste RCA-patiënten langer dan 52 weken behandeld worden met GC en er dan ook een langere tijd nodig is om een mogelijk voordeel aan te tonen op het gebied van GC-gerelateerde bijwerkingen. De beroepsgroep merkt op dat tocilizumab i.t.t. upadacitinib in 52 weken wél een vermindering van ernstige bijwerkingen heeft laten zien t.o.v. de placebo-arm (15% t.o.v. 25%). Deze observatie zou meegewogen kunnen worden in de keuze voor tocilizumab of upadacitinib voor een individuele patiënt. Ook deze data moet echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden aangezien de middelen niet head-to-head vergeleken zijn en de vooraf gedefinieerde bijwerkingen waarop werd gerapporteerd niet exact hetzelfde zijn.

Voor beide middelen geldt dat er in de langetermijn studies geen nieuwe ongunstige effecten werden waargenomen tijdens de follow-up duur van 2 jaar voor upadacitinib[29] en 3 jaar voor tocilizumab.[28]

3.5 Ervaring

De ervaring met upadacitinib en tocilizumab is weergegeven in tabel 4. Upadacitinib is sinds 2019 en tocilizumab sinds 2009 op de markt.

Tabel 4: Ervaring

	upadacitinib	***tocilizumab***
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X	
ruim: > 10 jaar op de markt		X

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC[1, 25]. Upadacitinib is minder breed toepasbaar dan tocilizumab. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties en interacties maar wel in waarschuwingen, voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Beide middelen hebben een contra-indicatie bij actieve ernstige infecties. Ook kunnen zij interacties hebben met verschillende CYP-enzymen; CYP3A4 bij upadacitinib en CYP3A4, -1A2 en -2C9 bij tocilizumab. Voor patiënten van ≥ 65 jaar wordt de volgende waarschuwing gegeven bij upadacitinib: "*upadacitinib dient bij deze patiënten alleen te worden gebruikt wanneer er voor hen geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn*." Voor tocilizumab worden geen specifieke waarschuwingen gegeven bij patiënten van ≥ 65 jaar. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat ook tocilizumab een verhoogd cardiovasculair risico kent; zie 3.4.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van upadacitinib en tocilizumab is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak

	upadacitinib[1]	**tocilizumab**
Toedieningswijze	Oraal	Subcutaan (voorgevulde spuit)
Toedieningsfrequentie	1x 15 mg per dag i.c.m. GC-afbouwschema	1x 162 mg per week i.c.m. GC-afbouwschema

De Vasculitis Stichting heeft voor deze beoordeling een korte vragenlijst voorgelegd aan patiënten met RCA (>65 jaar). Uit de antwoorden blijkt dat, wanneer er een keuze is, zij de voorkeur geven aan orale-toediening boven een injectie of infuus: zeker 50% heeft in dat geval een voorkeur voor orale toediening. Daarbij dient wel opgemerkt te worden dat slechts een zeer kleine minderheid (<10%) echt bezwaar heeft tegen een injectie. Ook de beroepsgroep schat dat minder dan 10% van de RCA-patiënten prikangst of een slechte handfunctie heeft.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van upadacitinib en tocilizumab zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden zijn in dit rapport de registratiestudies van upadacitinib en tocilizumab geïncludeerd waarin beide middelen afzonderlijk zijn vergeleken met placebo. De studiepopulaties bestaan voornamelijk uit nieuw gediagnosticeerde patiënten van ≥ 50 jaar met RCA met achtergrondbehandeling van een GC-afbouwschema. In beide studies is geen informatie beschikbaar over eventuele voorbehandeling met MTX. In de Nederlandse behandelpraktijk zal upadacitinib evenals tocilizumab ingezet worden na falen op of contra-indicatie voor MTX. Aanleiding voor de plaatsbepaling van tocilizumab zijn de hoge kosten en niet effectiviteit.

De beroepsgroep heeft tijdens de consultatie aangegeven dat deze studies verschillen qua opzet, patiëntpopulaties en methodologie. Dit bemoeilijkt een wetenschappelijk betrouwbare interpretatie van de verschillen in hun gunstige en ongunstige effecten. Het Zorginstituut, daarin gesteund door de WAR, deelt dit standpunt. Het is daardoor niet mogelijk om op basis van een naïeve indirecte vergelijking voldoende betrouwbaar vast te stellen of er sprake is van een gelijke waarde waarbij geen klinisch relevante verschillen tussen beide middelen bestaan.
De uitkomsten kunnen enkel gebruikt worden om de klinische relevantie van de effecten van beide middelen t.o.v. placebo afzonderlijk te beoordelen.

Gunstige effecten
GC-besparende middelen worden ingezet om langdurige blootstelling aan GC te reduceren (stoppen) zonder het optreden van opvlammingen. Zowel upadacitinib als tocilizumab laten een reductie zien in cumulatieve GC dosering t.o.v. placebo. Hoewel er een relatie bestaat tussen een vermindering in cumulatieve GC-dosering en GC-gerelateerde toxiciteit, is niet duidelijk hoe groot de reductie in cumulatieve GC-dosering moet zijn voor een klinisch relevante vermindering in GC-gerelateerde toxiciteit. Het primaire behandeldoel is het in remissie houden van patiënten. Volgens de beroepsgroep ligt de MID voor 'behouden remissie' tussen de 10% en 20%. De beroepsgroep heeft dit echter niet klinisch toegelicht en ook geen data overgelegd om deze range te onderbouwen. Het Zorginstituut heeft ook zelf in de literatuur geen wetenschappelijke rationale daarvoor gevonden. In de voorliggende beoordeling heeft het Zorginstituut daarom een uitgangswaarde van 1,25 (RR) gebruikt voor de vaststelling van klinische relevantie. Zowel de puntschatter van upadacitinib t.o.v. placebo als tocilizumab t.o.v. placebo ligt boven deze grens voor klinische relevantie met betrekking tot het effect op 'behouden remissie'.

Ongunstige effecten
De algemene bijwerkingenprofielen van upadacitinib en tocilizumab lijken vergelijkbaar. Echter kent upadacitinib de volgende *black box warning*: *"upadacitinib dient bij patiënten ouder dan 65 jaar alleen te worden gebruikt wanneer er voor hen geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn"*. Aangezien de gemiddelde leeftijd van RCA patiënten 72 jaar is, zou deze waarschuwing gelden voor het grootste gedeelte van de patiëntenpopulatie. De beroepsgroep heeft deze *black box warning* gerelativeerd met onder andere het argument dat ook tocilizumab een verhoogd cardiovasculair risico kent en dat de *black box warning* gebaseerd is op data van een vergelijkbare JAK-remmer (tofacitinib) bij reumatoïde artritis. De *black box warning* zou voor de beroepsgroep geen reden zijn om het gebruik van upadacitinib per definitie te beperken tot patiënten die niet uitkomen met MTX en tocilizumab. Op basis van deze informatie beschouwt het Zorginstituut de cardiovasculaire risico's van upadacitinib en tocilizumab als vergelijkbaar. De kans op ernstige ongunstige effecten bij behandeling met upadacitinib en placebo (tegen achtergrond van GC-kuur van 52 weken) lijkt gelijk. De puntschatter (RR: 0,96) voor de kans op ernstige ongunstige effecten van upadacitinib t.o.v. placebo ligt boven de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 0,75. De kans op ernstige ongunstige effecten bij behandeling met tocilizumab lijkt lager dan bij placebo (tegen achtergrond van GC-kuur). De puntschatter (RR: 0,59) voor de kans op ernstige ongunstige effecten van tocilizumab t.o.v.

placebo ligt onder de MID van 0,75. Hierbij dient opnieuw vermeld te worden dat verschillen in studieopzet de vergelijking van deze resultaten bemoeilijkt. Voor beide middelen geldt dat er in de langetermijn studies geen nieuwe ongunstige effecten werden waargenomen.

Passend onderzoek argumenten
De gewenste studieopzet voor deze beoordeling bestaat uit een RCT waarin upadacitinib met tocilizumab wordt vergeleken. Het beschikbare bewijs bestaat uit een RCT waarin upadacitinib vergeleken wordt met een GC-kuur (afbouwschema van 52 weken) en niet met tocilizumab. Het is niet duidelijk waarom er geen direct vergelijkende studie is uitgevoerd. Het Zorginstituut neemt aan dat dit met name berust op de relatief zeldzame aard en het verloop van deze aandoening. Gelet op deze omstandigheden verwacht het Zorginstituut dat het niet is haalbaar om op korte termijn beter bewijs te verkrijgen om deze middelen te beoordelen.

Medische argumenten
De beroepsgroep geeft aan dat de resultaten van tocilizumab effectiever lijken dan de resultaten van upadacitinib, maar erkent daarbij ook dat er veel onzekerheden zijn door de aard van de indirecte vergelijking, verschillen in patiëntpopulaties en opzet van de studies. Zo hadden meer patiënten een terugkerende ziekte bij aanvang van de tocilizumab-studie, waren er verschillen in de definities van "behouden remissie" en werd GC sneller afgebouwd in de tocilizumab-studie. Ook was de cumulatieve GC-dosering hoger in de placebo-arm van de tocilizumab-studie dan in de placebo-arm van de upadacitinib-studie (3817 mg t.o.v. 2882 mg). Het is onzeker wat de invloed van deze verschillen is op de uitkomsten. Op grond van deze observaties zou volgens de beroepsgroep tocilizumab het voorkeursmiddel blijven op de door de registratiehouder voorgestelde plaats. In de EULAR richtlijn (2025) worden tocilizumab en upadacitinib op dezelfde plek in het behandelalgoritme gepositioneerd.

De beroepsgroep ziet met name een plek voor upadacitinib bij patiënten met voorkeur voor een oraal middel (i.v.m. prikangst) en bij patiënten die onvoldoende reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren. Volgens de Vasculitis Stichting heeft de helft van patiënten met RCA (>65 jaar), indien er een keuze is, voorkeur voor een orale toediening boven een injectie of infuus. Slechts een kleine minderheid (<10%) heeft echt bezwaar tegen een injectie.
Op basis van het verschil in werkingsmechanisme zou upadacitinib nog effectief kunnen zijn na falen van tocilizumab. Er zijn echter weinig gegevens over deze sequentiële inzet beschikbaar. Daardoor is de klinische effectiviteit hiervan niet te duiden. Na falen van tocilizumab zijn verder geen alternatieve behandelingen voor RCA beschikbaar. Omdat RCA een zeldzame ernstige aandoening is, is een specifiek onderzoek naar de therapeutische waarde van sequentiële inzet van upadacitinib na tocilizumab niet waarschijnlijk.

Afweging
Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd van upadacitinib en tocilizumab. De registratiehouder heeft bevestigd dat zo'n studie niet (meer) zal worden uitgevoerd. Het Zorginstituut neemt aan dat dit met name berust op de relatief zeldzame aard en het verloop van deze aandoening. Op korte termijn is het daarom niet haalbaar om beter bewijs te verkrijgen om deze middelen te beoordelen. Door belangrijke verschillen tussen de upadacitinib- en de tocilizumab-studie is het lastig om deze studies indirect met elkaar te vergelijken. Er is behoefte aan een alternatieve behandeloptie voor patiënten die een oraal middel prefereren (i.v.m. prikangst) en patiënten die onvoldoende reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren. Er kan worden gesteld dat het behandeleffect op 'behouden remissie' van zowel upadacitinib als tocilizumab voldoet aan het uitgangspunt voor het bepalen van de klinische relevantie. In de upadacitinib-studie lijken evenveel ongunstige effecten op te treden bij behandeling met upadacitinib als met placebo (tegen achtergrond van GC-kuur. Hoewel er verschillen zijn in gebruiksgemak en toepasbaarheid leidt dit niet tot een aangetoond klinisch relevant verschil in effectiviteit. Ook de recent gepubliceerde EULAR richtlijn ziet deze middelen op dezelfde plek. Hoewel een RCT wenselijk was geweest acht het Zorginstituut de beschikbare data en onderschrijving in de huidige richtlijnen als voldoende voor de conclusie van een gelijke waarde. De beroepsgroep ziet met name een plek bij patiënten die onvoldoende reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren.

4.2 Eindconclusie

Upadacitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van RCA. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van tocilizumab.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juni 2025 met de volgende zoektermen:

(((Giant cell arteritis) OR (Arteriitis temporalis)) AND (upadacitinib)) AND (trial)

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Blockmans et al., 2025 SELECT-GCA[19]	Fase III gerandomiseerd dubbelblind multicenter studie	428 (2:1:1)	RCA, leeftijd ≥50 jaar, ziekte actief 8 weken voor baseline meting. Bezinkingssnelheid (BSE)) ≥50 mm/uur of C-reactief proteïne (hsCRP)/CRP ≥1,0 mg/dL. Minstens één symptoom: craniaal of PMR of pos. temporale biopsie of grote vaatvasculitis (beeldvorming) Eerder behandeld met ≥40 mg GC	Upadacitinib 15 mg dagelijks + 26 wkn GC-afbouwschema (n=209) Upadacitinib 7,5 mg dagelijks + 26 wkn GC-afbouwschema (n=107)* Placebo dagelijks + 52 weken GC-afbouwschema (n=112)	Primair: behouden remissie week 52. Secundair: cumulatieve blootstelling GC; complete behouden remissie, tijd tot opvlamming; kwaliteit van leven; ongunstige effecten	Zie bijlage 5
Stone et al., 2017 GiACTA[18]	Fase III gerandomiseerde dubbelblind multicenter studie	251 (2:1:1:1)	RCA en leeftijd ≥50 jaar, ziekte actief 6 weken voor baseline meting. BSE ≥50 mm/uur (of CRP ≥2,45 mg/dL als BSE niet beschikbaar). Minstens één symptoom: craniaal of PMR of pos. temporale biopsie of grote vaatvasculitis (beeldvorming)	Tocilizumab 162 mg wekelijks + 26 weken GC-afbouwschema (n=100) Tocilizumab 162 mg elke 2 weken (E2W) + 26 weken GC-afbouwschema (n=50)** Placebo + 26 weken GC-afbouwschema (n=50) Placebo + 52 weken GC-afbouwschema (n=51)	Primair: behouden remissie week 52 Secundair: cumulatieve blootstelling GC (week 52); tijd tot opvlamming; kwaliteit van leven; ongunstige effecten	

* Enkel de resultaten van de 15 mg dosering upadacitinib worden beoordeeld aangezien de 7,5 mg dosering upadacitinib niet geregistreerd is voor RCA.
** Enkel de resultaten van de wekelijkse 162 mg dosering tocilizumab worden beoordeeld aangezien de EW2 162 mg dosering tocilizumab niet geregistreerd is voor RCA.

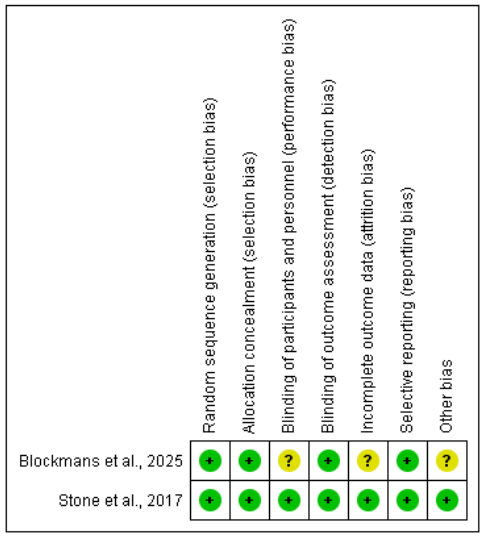
Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Loricera et al., 2024	Retrospectief onderzoek zonder controlegroep, bevat case studies.
Rathore et al., 2021	Systematische literatuur review van JAK inhibitor bij large vessel vasculitis. Bevat geen data over upadacitinib en/of tocilizumab bij RCA.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2025	Samenvatting van de productkenmerken upadacitinib
EMA / CBG	2025	European Public Assessment Report (EPAR) upadacitinib
EMA / CBG	2025	Samenvatting van de productkenmerken tocilizumab
EMA / CBG	2017	European Public Assessment Report (EPAR) tocilizumab
FMS	2023	Richtlijn Diagnostiek en behandeling reuscelarteriitis
EULAR	2026	2025 EULAR recommendations for the management of polymyalgia rheumatica and primary large vessel vasculitis

Bijlage 5: Risico op bias



Blinding of participants and personnel: Het is onduidelijk of patiënten en personeel geblindeerd waren voor CRP levels. Deze kunnen gestabiliseerd worden door upadacitinib.
Incomplete outcome data: De gegevens omtrent kwaliteit van leven (SF-36 PCS en FACIT-Fatigue) ontbreken voor ongeveer 40% van de patiënten.
Other bias: De onderzoekers en de sponsor hebben gezamenlijk de gegevens verzameld en geïnterpreteerd.

Literatuur

1. EMA. SmPC upadacitinib 2025.
2. De Minister van Volksgezondheid WeS (2023). Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 1 mei 2023, kenmerk 3582276-1046827-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met toepassing van de sluis op upadacitinib, pegunigalsidase alfa en niraparib-abirateron. 2025, Via https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-12908.pdf.
3. Zorginstituut Nederland (2024). Advies - vergoed upadacitinib (Rinvoq®) voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/03/01/pakketadvies-upadacitinib-rinvoq-bij-de-ziekte-van-crohn.
4. Vasculitis stichting (2025). Soorten Vasculitis. 2025, Via https://vasculitis.nl/alles-over-vasculitis/soorten-vasculitis/.
5. Zorginstituut Nederland (2023). GVS-advies avacopan (Tavneos®) bij de behandeling van bepaalde patiënten met granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA). 2025, Via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/06/15/gvs-advies-avacopan-tavneos-bij-de-behandeling-van-bepaalde-patienten-met-granulaomatose-met-polyangiitis-gpa-of-microscopische-polyangiitis-mpa.
6. Zorginstituut Nederland (2025). Advies - vergoed benralizumab (Fasenra®) voor de behandeling van een bepaalde vorm van vasculitis (EGPA). 2025, Via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2025/06/04/gvs-advies-benralizumab-fasenra-voor-de-behandeling-van-egpa.
7. FMS. Diagnostiek en behandeling reuscelarteriitis 2023.
8. Reuma Nederland (2025). Wat is reuscelarteriitis? 2025, Via https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/reuscelarteriitis.
9. Reuma Nederland (2025). Wat is polymyalgia rheumatica? 2025, Via https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/polymyalgia-rheumatica.
10. Andel PM, Diamantopoulos AP, Myklebust G, et al. Vasculitis distribution and clinical characteristics in giant cell arteritis: a retrospective study using the new 2022 ACR/EULAR classification criteria. Front Med (Lausanne) 2023; 10: 1286601. via 10.3389/fmed.2023.1286601.
11. Sharma A, Mohammad AJ and Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum 2020; 50: 1040-8. via 10.1016/j.semarthrit.2020.07.005.
12. CBS (2025). Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari. 2025, Via https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/7461bev.
13. Mukhtyar CB, Nikiphorou E, Bartoletti A, et al. 2025 EULAR recommendations for the management of polymyalgia rheumatica and primary large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2026 via 10.1016/j.ard.2026.06.009.
14. FMS. Reumatoïde Artritis 2019.
15. Goulabchand R, Qian AS, Nguyen NH, et al. Burden, Causes, and Outcomes of Hospitalization in Patients With Giant Cell Arteritis: A US National Cohort Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2023; 75: 1830-7. via 10.1002/acr.25081.
16. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 283-92. via 10.1136/ard.2005.051078.
17. Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, et al. Evaluation of damage in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2018; 57: 322-8. via 10.1093/rheumatology/kex397.
18. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017; 377: 317-28. via 10.1056/NEJMoa1613849.
19. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2025; 392: 2013-24. via 10.1056/NEJMoa2413449.
20. Ware JE, Jr. and Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. J Clin Epidemiol 1998; 51: 903-12. via 10.1016/s0895-4356(98)00081-x.
21. Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32: 811-9. via

22. Ndosi M, Almeida C, Dawson J, et al. Validation of a patient-reported outcome measure for giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2024; 63: 181-9. via 10.1093/rheumatology/kead201.
23. Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, et al. Duration of Treatment With Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Rheumatol 2023; 29: 291-7. via 10.1097/rhu.0000000000001897.
24. Kermani T, Sreih A, Tomasson G, et al. SHORT-FORM 36 AS A MEASURE OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS. Rheumatology 2019; 58 via 10.1093/rheumatology/kez059.025.
25. EMA. SmPC tocilizumab 2025.
26. Mohamed MF, Bhatnagar S, Parmentier JM, et al. Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. Clin Transl Sci 2024; 17: e13688. via 10.1111/cts.13688.
27. Loricera J, Tofade T, Prieto-Peña D, et al. Effectiveness of janus kinase inhibitors in relapsing giant cell arteritis in real-world clinical practice and review of the literature. Arthritis Res Ther 2024; 26: 116. via 10.1186/s13075-024-03314-9.
28. Stone JH, Han J, Aringer M, et al. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. Lancet Rheumatol 2021; 3: e328-e36. via 10.1016/S2665-9913(21)00038-2.
29. Schmidt WA, Setty AR, Dejaco C, et al. Clinical outcomes of upadacitinib continuation vs withdrawal in giant cell arteritis through 2 years. Ann Rheum Dis 2026 via 10.1016/j.ard.2026.06.029.
30. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2022; 386: 316-26. via 10.1056/NEJMoa2109927.
31. EMA. EPAR upadacitinib. 2025 via

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van upadacitinib (Rinvoq®) voor de behandeling van reuscelarteriitis bij volwassen patiënten

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 15 oktober 2026

Colofon

Zaaknummer	2025005517
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	Abbvie BV

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**6**
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	9
2.3	Kosten per patiënt per jaar	9
2.4	Aannames	10
3	**Budgetimpact**	**11**
4	**Conclusie**	**12**
5	**Referenties**	**13**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van upadacitinib (Rinvoq®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Upadacitinib (Rinvoq®) is geregistreerd voor de volgende indicaties:

- Reumatoïde artritis
- Artritis psoriatica
- Niet-radiografische spondyloartritis
- Radiografische spondyloartritis
- Atopische dermatitis
- Colitis ulcerosa
- Ziekte van Crohn
- Alopecia areata
- Vitiligo
- Reuscelarteriitis

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de behandeling van volwassen patiënten met reuscelarteriitis (RCA) die onvoldoende reageren op of een contra-indicatie hebben voor methotrexaat (MTX), of bijwerkingen ervaren als gevolg van MTX. Deze indicatie is smaller dan de geregistreerde indicatie: upadacitinib is geregistreerd voor behandeling van volwassen patiënten met RCA [1,2].

Upadacitinib wordt voor een deel van de indicaties reeds vergoed en mogelijk is voor deze indicaties al over de prijs onderhandeld.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Wat is reuscelarteriitis?
RCA is een auto-immuunziekte waarbij er ontstekingen ontstaan in de grote en middelgrote bloedvaten in het lichaam. Deze ontstekingen kunnen leiden tot verschillende symptomen, waaronder: hoofdpijn, gevoelige hoofdhuid, pijn in de kaken, dubbelzien, vermoeidheid, gewichtsverlies, verhoging/koorts, zweten en pijn in de armen en/of benen bij inspanning [3]. De meest ernstige complicaties betreffen verlies van zicht (meestal permanent), een herseninfarct, en een aneurysma dat kan leiden tot levensbedreigende bloedingen [2].

Standaard behandeling
Volgens de 'Richtlijn diagnostiek en behandeling van reuscelarteriitis' (2023) en de richtlijn van de European Alliance of Associations for Reumatology (EULAR) (2025) bestaat de behandeling van RCA met name uit hoge dosering van glucocorticoïden (GC), eventueel gecombineerd met intraveneus methylprednisolon bij acuut of intermitterend zichtverlies, een TIA, of herseninfarct [2]. Doel van de behandeling is het bereiken van remissie.

GC dient gedurende 12-18 maanden volledig te worden afgebouwd aangezien langdurig gebruik gepaard gaat met veel bijwerkingen. Hoe het afbouwschema eruit ziet verschilt van patiënt tot patiënt en hangt af van het beloop van de ziekte. Een belangrijk uitgangspunt in het afbouwen is dat de remissie behouden blijft. Indien de ziekteactiviteit toch weer terugkeert (opvlamming) moet een stap terug gezet worden in het afbouwschema [2].

In de Nederlandse behandelpraktijk wordt bij een hogere ziekteactiviteit, gestart met de *conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (csDMARDs) methotrexaat (MTX) als behandeling naast GC (afbouw). Het doel van de inzet van MTX is het reduceren of stopzetten van GC, en het voorkomen van opvlammingen. Daarnaast wordt in sommige gevallen MTX direct als initiële behandeling gestart naast GC op het moment van diagnosestelling, dit betreft patiënten met een hoog risico op bijwerkingen van prednisolon. Als MTX onvoldoende effect heeft, patiënten bijwerkingen ervaren, of wanneer er contra-indicaties zijn voor de inzet van MTX, kan overwogen worden een 'biologic DMARD' (bDMARD)in te zetten in combinatie met de GC (afbouw). In de Nederlandse richtlijn is tocilizumab de enige bDMARD waarvoor een aanbeveling wordt gedaan. In de EULAR richtlijn worden zowel tocilizumab als upadacitinib als relevante bDMARDs genoemd. De precieze plaats van bDMARDs verschilt echter tussen de EULAR-richtlijn en de Nederlandse richtlijn.

Vindt een compleet overzicht van het behandelalgoritme in het FT-rapport (H 1.2.4).

Plaatsbepaling van upadacitinib
De beroepsgroep geeft aan een beperkte plek te zien in het behandelalgoritme voor upadacitinib. Volgens de beroepsgroep zal tocilizumab het voorkeursmiddel blijven op de door de registratiehouder voorgestelde plaats: bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of een contra-indicatie hebben voor MTX, of bijwerkingen ervaren als gevolg van MTX. Wel ziet de beroepsgroep een specifieke plek voor upadacitinib bij patiënten die voorkeur hebben voor een oraal middel en bij patiënten die niet reageren op tocilizumab of er bijwerkingen van ervaren [4]. Dit is het uitgangspunt in deze BIA.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie en prevalentie
Op basis van internationale literatuur varieert de incidentie van RCA van 14,6 tot 43,6 per 100.000 inwoners ouder dan 50 jaar [5]. Met >7,3 miljoen inwoners van 50 jaar en ouder (2024) komt dit in Nederland neer op ongeveer 1.079-3.221 incidente patiënten [6]. De prevalentie in Nederland wordt geschat op ongeveer 7.500 patiënten [2]. RCA komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, en komt met name voor bij mensen ouder dan 50 jaar, met een piek na de 70 jaar [2].

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor upadacitinib
Om een schatting te maken van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor upadacitinib, worden declaratiedata van tocilizumab als uitgangspunt genomen: patiënten die in aanmerking komen voor tocilizumab, komen potentieel ook in aanmerking voor upadacitinib.

Uit de declaratiedata (indicatiecode 770) blijkt dat het aantal gebruikers van tocilizumab bij RCA van 2021 tot en 2025 opliep van 469 naar 1.021; het aantal incidente gebruikers (d.w.z. nieuw startende patiënten met tocilizumab in het betreffende jaar) liep in dezelfde periode op van 167 naar 331 patiënten [7].

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor upadacitinib na behandeling met MTX
Een deel van de patiënten, die in aanmerking komen voor upadacitinib, zal dit geneesmiddel krijgen na MTX, op dezelfde plek als waar tocilizumab momenteel ingezet wordt. Dit betreffen patiënten met RCA bij wie behandeling met MTX recentelijk heeft gefaald, maar bij wie nog geen behandeling met een bDMARD is geprobeerd.

Om in te schatten hoeveel patiënten dit betreft in de komende jaren, neemt het Zorginstituut het aantal incidente gebruikers (zie hierboven) van tocilizumab als uitgangspunt. Hierbij neemt het Zorginstituut aan dat dit jaarlijks aantal toeneemt evenredig met de gemiddelde jaarlijkse absolute groei in de periode 2021-2025: 41 patiënten. Als wordt uitgegaan van een startjaar van 2027, komt het aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor een bDMARD (upadacitinib of tocilizumab) uit op (331+41+41=) 413 in jaar 1, (413+41=) 454 in jaar 2, (454+41=) 495 in jaar 3 (Tabel 1).

Marktpenetratie
Een deel van de patiënten die in aanmerking komen voor een bDMARD, zal behandeld worden met tocilizumab en een deel met upadacitinib. Zoals eerder beschreven in H 1.2 is de verwachting dat voor de meeste patiënten tocilizumab het voorkeursmiddel blijft.

Een andere reden om aan te nemen dat upadacitinib relatief weinig zal worden ingezet bij patiënten met RCA zijn de *'special warnings'* die zijn opgenomen in de SmPC van upadacitinib [1]. Hierin staat dat bij bepaalde groepen upadacitinib alleen gebruikt mag worden als er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is, namelijk:
- Patiënten ≥ 65 jaar.
- Patiënten met een geschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of met andere cardiovasculaire risicofactoren (bijvoorbeeld rokers).
- Patiënten met een maligniteit of een geschiedenis hiervan.

Toch verwacht het Zorginstituut wel inzet van upadacitinib. Dit geneesmiddel heeft namelijk als voordeel dat het als tablet (oraal) ingenomen kan worden, terwijl tocilizumab via een injectie toegediend moet worden. Ook de beroepsgroep geeft dit aan.

Het Zorginstituut schat op basis van bovenstaande in dat het marktaandeel van upadacitinib de komende jaren beperkt blijft: 10%, 15% en 30% in jaar 1 tot en met 3. Het aantal patiënten dat zal starten met upadacitinib na MTX komt daarmee uit op: 41 (jaar 1), 68 (jaar 2), 149 (jaar 3) (Tabel 1). De overige patiënten die in aanmerking komen voor een bDMARD zullen behandeld worden met tocilizumab.

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor upadacitinib bij onvoldoende response op tocilizumab
Een andere groep patiënten die in aanmerking komt voor upadacitinib, zijn patiënten die onvoldoende reageren op tocilizumab. Om in te schatten hoeveel patiënten dit betreft, neemt het Zorginstituut wederom het aantal incidente gebruikers (zie hierboven) van tocilizumab als uitgangspunt.

Zoals hierboven reeds beschreven komen er in de drie jaren van de BIA 413-495 patiënten potentieel in aanmerking komt voor behandeling met een bDMARD, ofwel tocilizumab ofwel upadacitinib. Het merendeel hiervan zal starten met tocilizumab, aangezien dit het voorkeursmiddel betreft (zie Tabel 1). Niet al deze patiënten zullen goed op reageren tocilizumab. Op basis van de GiACTA-studie (registratiestudie van tocilizumab) neemt het Zorginstituut aan dat ongeveer 44% van de patiënten onvoldoende reageert: in de studie bereikte 56% behouden remissie (na 52 weken) op tocilizumab en 44% dus niet [8]. Het Zorginstituut neemt pragmatisch aan dat deze patiënten zullen stoppen met de behandeling en potentieel in aanmerking komen voor upadacitinib. Ook de beroepsgroep verwacht een vergelijkbaar stoppercentage, namelijk 50%.

Voor de berekeningen van de BIA neemt het Zorginstituut aan dat de patiënten die in jaar 1 tot en met 3 starten met tocilizumab en die onvoldoende reageren in het eerste jaar, het volgende jaar in aanmerking komen voor upadacitinib.

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor upadacitinib omdat response op tocilizumab niet behouden blijft
Naast bovengenoemde patiënten is er nog een groep patiënten die vóór de introductie van upadacitinib met tocilizumab is gestart en die, bij onvoldoende behoud van de respons op tocilizumab, alsnog in aanmerking komt voor behandeling met upadacitinib. Het Zorginstituut neemt voor de inschatting van deze patiënten aantallen, het totaal aantal gebruikers van tocilizumab in 2025 minus het aantal incidente gebruikers in hetzelfde jaar als startpunt. De overige 690 (1.021 - 331) patiënten worden, beschouwd als de relevante prevalente patiëntenpopulatie. Dit aantal zal nog toenemen tot het startjaar (2027) van de BIA. Hierbij wordt aangenomen dat de groei zich voortzet conform de gemiddelde absolute groei in het aantal prevalente gebruikers: 97. Bij de introductie van upadacitinib (jaar 1 van de BIA) komt het aantal dan uit op 884 patiënten.

Alleen patiënten met onvoldoende response op tocilizumab zullen in aanmerking komen voor behandeling met upadacitinib. Het Zorginstituut gaat er op basis van de GiACTA-studie van uit dat 44% van de 884 patiënten onvoldoende response behouden (884*34%=389) [8]. Dit is waarschijnlijk een overschatting, aangezien de 44% is gebaseerd op patiënten die niet eerder zijn behandeld met een bDMARD. Ook de beroepsgroep geeft aan dat circa 25%-50% van de patiënten die onvoldoende reageert op MTX of tocilizumab nog in aanmerking komt voor upadacitinib. Het Zorginstituut neemt pragmatisch aan dat de 389 patiënten gedurende 3 jaren van de BIA zullen instromen: jaarlijks 130 patiënten (let op: hiermee rekenen we dus het aantal patiënten door dat reeds met MTX en tocilizumab behandeld is).

Marktpenetratie
De beroepsgroep heeft aangegeven dat upadacitinib ingezet zal worden na tocilizumab bij patiënten met een hoog recidief risico. Verwachting van de beroepsgroep is tevens dat niet iedere patiënt die faalt op tocilizumab behandeld zal worden met upadacitinib. Aangezien er nog geen geregistreerd alternatief beschikbaar is voor de betreffende patiënten verwacht het Zorginstituut toch aanzienlijk marktpenetratie. Op basis van deze informatie wordt door het

Zorginstituut gerekend met markpenetratie van 40%, 55%, 65% in jaar 1 tot en met 3 (Tabel 1).

Na het toepassen van de aannames betreffende de markpenetratie, zullen er in het jaar 1 tot en met 3 respectievelijk 52, 161, en 195 patiënten starten met behandeling met upadacitinib.

Upadacitinib: starters, continuerende patiënten en stoppers
Slechts een deel van de patiënten dat start met tocilizumab en upadacitinib zal de behandeling continueren: een deel zal staken vanwege onvoldoende response. Op basis van de SELECT-GCA-studie (registratiestudie van upadacitinib) zal 46% continueren en 54% stoppen: in de studie had 46% van de patiënten die behandeld werd met upadacitinib (15 mg) behouden remissie na één jaar, en 54% niet [9]. Het Zorginstituut neemt aan dat de patiënten die niet na één jaar stoppen, de behandeling gedurende de gehele tijdshorizon van de BIA zullen continueren (zie Tabel 1 starters en continuerende patiënten). Om de BIA enigszins pragmatisch te houden starten alle patiënten de behandeling aan het begin van het eerste jaar.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met upadacitinib

		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met upadacitinib na MTX				
1	Nieuwe patiënten die potentieel in aanmerking komen voor een bDMARD	413	454	495
2	Marktaandeel tocilizumab (90%, 85%, 70% van rij 1)	372	386	347
3	**Marktaandeel upadacitinib (10%, 15%, 30% van rij 1)**	41	68	149
4	- Starters	41	68	149
5	- Continuerende (46% van voorgaande jaar)		19[#]	50[##]
6	**Totaal aantal patiënten dat met upadacitinib behandeld wordt in het betreffende jaar (rij 4 + 5)**	**41**	**87**	**199**
Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met upadacitinib na tocilizumab				
8	Aantal patiënten dat niet reageert op tocilizumab (44% van rij 2)	0	164*	170**
9	Aantal patiënten dat onvoldoende response behoudt op tocilizumab, die al behandeld werden met tocilizumab voor de introductie van upadacitinib	130^	130	130
10	Totaal (rij 8 + 9)[&]	130	293	299
11	Na marktpenetratie (40%, 55%, 65% van rij 9)	52	161	195
12	- Starters	52	161	195
13	- Continuerende (46% van voorgaande jaar)		24[$]	98[$]
14	**Totaal aantal patiënten dat met upadacitinib behandeld wordt in het betreffende jaar (rij 12 + 13)** [&]	**52**	**185**	**293**
15	**Totaal aantal patiënten dat met upadacitinib behandeld wordt in het betreffende jaar (rij 6 + 14)** [&]	**93**	**272**	**492**

*Afkortingen: MTX: methotrexaat. [#]41*46%=19 patiënten continueren. [##]68*46%=31 continueren + de 19 patiënten uit het voorgaande jaar= 50. *372*44%=164 patiënten continueren **386*44% = 170. ^prevalente patiënten: jaarlijks 130. [$]52*46%=24; [$$]161*46%+24=98. Let op: in de berekening is*

gerekend met onafgeronde getallen: er is afgerond in de totalen. Hierdoor kunnen sommige optellingen enigszins afwijken.

Indicatieverbreding / off-label gebruik
De registratiehouder geeft aan geen off-label gebruik te verwachten voor upadacitinib. Volgens de Horizonscan Geneesmiddelen wordt upadacitinib in de komende jaren geregistreerd voor:

- hidradenitis suppurativa (2028)
- systemische lupus erythematodes (jan 2028)
- juveniele idiopathische artritis met gewrichtsbetrokkenheid bij patiënten van 2 jaar en ouder (november 2026)

Indicatieverbredingen zijn dus te verwachten.

Verder is de IL-6 remmer sarilumab geregistreerd voor polymyalgia rheumatica (PMR). PMR vertoont veel overlap met RCA, tussen de 40-60% van de patiënten met RCA hebben ook PMR. Sarilumab is recent goedgekeurd door de EMA voor de indicatie PMR. Aangezien dit middel niet is geregistreerd voor RCA, wordt in deze BIA geen rekening gehouden met deze recente ontwikkeling.

2.2 Substitutie

Zoals beschreven in H1.2, zal upadacitinib tocilizumab deels substitueren bij patiënten die dit middel als behandeling na MTX krijgen. Voor de patiënten die upadacitinib krijgen als behandeling na tocilizumab, is er geen sprake van substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

AIP en dosering
De aanbevolen dosis van upadacitinib is 15 mg per dag, oraal toegediend. Met een apotheekinkoop prijs (AIP) van €26,10 per tablet komen de totale kosten per patiënt per jaar uit op €9.528 [10].

De aanbevolen dosis tocilizumab is een subcutane toediening van 162 mg eenmaal per week. Van dit geneesmiddel zijn verschillende varianten op de markt die ingezet kunnen worden bij RCA: Roactemra® en Tyenne® (biosimilar). De AIPs van beide varianten bedragen €185,29 per injectiepen [10]. De jaarlijkse kosten per patiënt bedragen daarmee €9.635. In de toekomst worden nog meer biosimilars van tocilicumab verwacht. De kosten in de praktijk zijn echter lager vanwege prijsafspraken van zorgverzekeraars en ziekenhuizen.

Beide geneesmiddelen worden gecombineerd met het afbouwen van GC. Het Zorginstituut gaat ervan uit dat het afbouwschema er bij beide geneesmiddelen hetzelfde uitziet. De kosten voor GC worden daarom niet meegenomen in de BIA.

Behandelduur
Voor upadacitinib en tocilizumab is nog onduidelijk wat de optimale behandelduur is. In de klinische studies zijn de effecten van deze geneesmiddelen over een periode van 52 weken beoordeeld [8,9]. Dit terwijl in de SmPC's vermeld staat dat ook langer behandelen mogelijk is [1,11]. Daarnaast blijkt uit de recent gepubliceerde extensiestudie van SELECT-GCA (upadacitinib) dat het voortzetten van de behandeling leidt tot een betere instandhouding van remissie dan het stoppen van upadacitinib [12]. Gezien het chronische karakter van RCA, kan verwacht worden dat patiënten in de praktijk langer behandeld worden dan één jaar.

Het Zorginstituut neemt voor de huidige BIA aan dat patiënten die stoppen met upadacitinib vanwege onvoldoende response, één jaar behandeld worden aangezien het percentage patiënten dat met de behandeling stopt, is gebaseerd op de follow-upperiode van één jaar in de studie. Patiënten die continueren worden voor de resterende tijdshorizon van de BIA (chronisch) behandeld met tocilizumab en upadacitinib. Dit kan mogelijk leiden tot een te hoge

inschatting van de BIA, aangezien naar verwachting een deel van de patiënten de behandeling alsnog zal staken vanwege het niet behouden van remissie later in het ziekteproces [12].

Therapietrouw
Het Zorginstituut neemt aan dat de therapietrouw voor beide middelen 100% is.

Tabel 2: Kosten per patiënt van upadacitinib en tocilizumab

	upadacitinib	*tocilizumab*
Dosering	15 mg per dag	162 mg per week
Inkoopkosten per tablet (15 mg)/injectiepen (162 mg) (A.I.P.)	€ 26,10	€ 185,29
Behandelduur	1 jaar	1 jaar
Totale kosten per jaar	**€ 9.528**	**€ 9.635**

Afkortingen: A.I.P.: apotheekinkoopprijs

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Een deel van de patiënten, die in aanmerking komen voor upadacitinib, zal dit geneesmiddel krijgen na MTX, op dezelfde plek als waar tocilizumab momenteel ingezet wordt.
- Een deel zal upadacitinib krijgen bij onvoldoende response op tocilizumab.
- Het aantal nieuwe patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor upadacitinib na MTX groeit jaarlijks met 41 patiënten.
- De marktpenetratie voor de behandeling na MTX bedraagt: 10%, 15%, 30% in jaar 1 tot en met 3.
- Het aantal prevalente patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor upadacitinib na tocilizumab groeit na van 2025 tot 2027 (jaar 1 van de BIA) met jaarlijks 97 patiënten.
- 44% Van de patiënten die met upadacitinib worden behandeld, zowel nieuw startende als langer behandelde patiënten, reageren onvoldoende op tocilizumab en komen daarmee nog in aanmerking voor behandeling met upadacitinib.
- De marktpenetratie voor behandeling na tocilizumab bedraagt: 40%, 55%, 65% in jaar 1 tot en met 3
- 54% van de patiënten die start met upadacitinib stopt na 1 jaar met behandeling (46% continueert) vanwege onvoldoende response. Deze patiënten worden 1 jaar behandeld.
- Patiënten die behandeling continueren, worden doorbehandeld gedurende de resterende tijdshorizon van de BIA.
- Het afbouwschema van GC is hetzelfde voor upadacitinib en tocilizumab. Kosten hiervan worden niet meegenomen in de BIA.
- De therapietrouw van upadacitinib en tocilizumab is 100%

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer upadacitinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van upadacitinib bedraagt €0,9 miljoen in jaar 1, €2,6 miljoen in jaar 2 en €4,7 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie van tocilizumab bij behandeling na MTX, komt de budgetimpact uit €0,5 miljoen in jaar 1, €1,8 miljoen in jaar 2 en 2,8 miljoen in jaar 3.

Tabel 3: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale Kosten per jaar upadacitinib (macrokostenbeslag)	**€ 886.074**	**€ 2.591.527**	**€ 4.687.615**
- Na MTX	€390.635	€828.908	€1.896.007
- Na tocilizumab	€ 495.439	€ 1.762.620	€ 2.791.608
Totale Kosten substitutie	**€395.038**	**€838.252**	**€1.917.381**
- Na MTX (tocilizumab)	€395.038	€838.252	€1.917.381
- Na tocilizumab (geen behandeling)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Budgetimpact	**€ 491.035**	**€ 1.753.275**	**€ 2.770.234**

Afkortingen: MTX: methotrexaat, n.v.t.: niet van toepassing

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er **492** patiënten met reuscelarteriitis behandeld worden met upadacitinib in jaar 3 van deze BIA, 199 patiënten als behandeling na MTX en 293 patiënten als behandeling na tocilizumab.

De beroepsgroep kwam zelf met een inschatting van circa 625-1250 patiënten die in aanmerking komen voor upadacitinib: naar schatting 2.500 patiënten met reuscelarteriitis en noodzaak tot aanvullende behandeling, waarvan 25–50% in aanmerking zou komen voor upadacitinib. Het Zorginstituut beschouwt dit als een grove inschatting, aangezien de onderbouwing van de cijfers beperkt is en geen rekening is gehouden met marktpenetratie. Voor de huidige BIA is gebruikgemaakt van declaratiedata en literatuur. Hierdoor heeft het Zorginstituut vertrouwen dat het een realistische inschatting geeft van de patiënten aantallen.

De kosten per patiënt per jaar bedragen €9.528. Er vindt bij behandeling na MTX substitutie plaats van tocilizumab, waarvan de kosten op basis van de lijstprijs €9.635 per patiënt per jaar bedragen. Bij behandeling na tocilizumab is geen sprake van substitutie.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van upadacitinib **€4,7 miljoen.** De budgetimpact op basis van de lijstprijs komt in hetzelfde jaar uit op **€2,8 miljoen.**

Er bestaat met name onzekerheid over het doorbehandelen versus stoppen met upadacitinib en tocilizumab en over de mogelijkheid om upadacitinib sequentieel in te zetten na behandeling met tocilizumab. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid mogelijk lager uit kunnen vallen. Verder is in deze BIA gerekend met lijstprijzen. In de praktijk zijn prijsafspraken gemaakt voor tocilizumab. Hierdoor zal de budgetimpact in werkelijkheid hoger uitvallen.

5 Referenties

1. SmPC RINVOQ: upadacitinib.
2. Federatie Medisch Specialisten. Diagnostiek en behandeling reuscelarteriitis. 2023.
3. ReumaNederland. Wat is reuscelartiriitis?
4. Nederlandse Vereniging Voor_Reumatologie. Praktijkomschrijving introductie geneesmiddelen.
5. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a systematic literature review. Elsevier; 2020:1040-1048.
6. Centraal Bureau Statistiek. Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari.
7. VEKTIS database. 2026.
8. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. New England Journal of Medicine. 2017;377(4):317-328.
9. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. A phase 3 trial of upadacitinib for giant-cell arteritis. New England Journal of Medicine. 2025;392(20):2013-2024.
10. Data from: Z-index augustus. 2026.
11. SmpC RoActemra: tocilizumab. 2025.
12. Schmidt WA, Setty AR, Dejaco C, et al. Clinical outcomes of upadacitinib continuation vs withdrawal in giant cell arteritis through 2 years. Annals of the Rheumatic Diseases. 2026.