



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2025028952

Datum 12 december 2025
Betreft Advies sluisgeneesmiddel upadacitinib (Rinvoq®) voor reuscelarteriitis

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)20 797 85 55

Contactpersoon

[Redacted]
[Redacted]

Onze referentie

2025028952

Geachte heer Bruijn,

Zorginstituut Nederland adviseert u hierbij over de beoordeling van upadacitinib (Rinvoq®) voor de behandeling van reuscelarteriitis. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van upadacitinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om upadacitinib niet op te nemen in het basispakket voor reuscelarteriitis. Hoewel de registratiehouder verzocht om upadacitinib op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor extramurale geneesmiddelen heeft uw ministerie de registratiehouder op 13 oktober 2025 geïnformeerd dat upadacitinib niet daarvoor in aanmerking komt. Upadacitinib wordt beschouwd als medisch-specialistische zorg en valt daarmee onder intramurale bekostiging.¹

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 RCA.

Geregistreeerde indicatie

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

Upadacitinib is daarnaast geregistreerd voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, axiale spondyloartritis, spondylitis ankylopoetica, atopische dermatitis, colitis ulcerosa en ziekte van Crohn. Deze indicaties worden hier buiten beschouwing gelaten. Upadacitinib wordt sinds mei 2024 vergoed voor bepaalde vormen van de ziekte van Crohn.³

¹ Zie brief Directoraat-Generaal Curatieve Zorg d.d. 13 oktober 2025; kenmerk: 4239355-1089788-GMT.

² Volgens de beroepsgroep is bij 75 – 80% van de patiënten met reuscelarteriitis sprake van terugkerende ziekte, waarbij meer dan 50% van de patiënten langer dan 5 jaar behandeld moet worden.

³ Staatscourant, nr. 15245 (8 mei 2024)

Claim 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.'

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
12 december 2025

Onze referentie
2025028952

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om upadacitinib niet op te nemen in het basispakket voor de behandeling van reuscelarteriitis. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat upadacitinib bij deze indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

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 pakketcriteria⁴: effectiviteit⁵, kosteneffectiviteit⁶, noodzakelijkheid⁷ en uitvoerbaarheid⁸. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Aangezien upadacitinib bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

Inhoudelijke beoordeling

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 geïnccludeerde patiënten om op grond van de studieresultaten betrouwbaar de effectiviteit van deze middelen

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

⁵ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁶ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁷ 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).

⁸ 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 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).

indirect met elkaar te kunnen vergelijken om de claim van een gelijke waarde te kunnen toetsen. 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 uitkomstmaten 'behoud van remissie', cumulatieve glucocorticoïden dosering, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. 'Behoud van remissie' was hierbij uiteindelijk volgens het Zorginstituut, daarbij gesteund door de WAR, klinisch én voor de eindbeoordeling het meest relevant in verband met de veelal langdurige behandeling van RCA. Echter ook op grond van hun afzonderlijke studieresultaten op deze uitkomstmaten ten opzichte van placebo kan niet betrouwbaar worden vastgesteld dat upadacitinib bij RCA qua klinische effectiviteit gelijkwaardig is aan tocilizumab. Op basis van deze bevindingen voldoet upadacitinib niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport is als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
12 december 2025

Onze referentie
2025028952



Zorginstituut Nederland

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

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 21 november 2025

Colofon

Zaaknummer	2025005517
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	L. Stiny Mw. Drs. R. Al Dulaimi
Afdeling	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

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	10
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	10
2.1.3	Uitkomstmaten	10
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	Resultaten	14
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	17
3.4	Ongunstige effecten	18
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	20
3.7	Gebruiksgemak	20
4	Eindbeoordeling	22
4.1	Bespreking relevante aspecten	22
4.2	Eindconclusie	24
	Bijlage 1: Zoekstrategie	25
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	26
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	27
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	28
	Bijlage 5: Risico op bias	29
	Literatuur	30

Afkortingen

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

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 ter zake relevante vakliteratuur geen wetenschappelijke rationale daarvoor gevonden. Het Zorginstituut heeft, daarin gesteund door de WAR, daarom zijn onder deze omstandigheden gebruikelijke standaardnorm van 25% toegepast om de klinische relevantie te bepalen van de effecten op "behouden remissie". Hierbij ligt de puntschatter van upadacitinib t.o.v. placebo **onder** en de puntschatter van tocilizumab t.o.v. placebo **boven** de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 25%. Verder is er meer vertrouwen in de langdurige effectiviteit van behandeling met tocilizumab omdat hierover meer data beschikbaar en gepubliceerd zijn dan voor upadacitinib.

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 zij 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. Om met upadacitinib aan deze behoefte te voldoen zou de effectiviteit daarvan op behouden remissie en/of de ongunstige effecten aangetoond moeten worden t.o.v. placebo. Op basis van het beschikbare bewijs lijkt upadacitinib daar niet aan te voldoen. Omdat de registratiehouder heeft aangegeven dat er niet alsnog een direct vergelijkende studie met tocilizumab zal worden uitgevoerd, verwacht het Zorginstituut op korte termijn hiervoor geen beter bewijs te verkrijgen.

Het Zorginstituut concludeert dat middels een naïeve indirecte vergelijking van de resultaten van de fase-3 studies van upadacitinib en tocilizumab niet (betrouwbaar) kan worden vastgesteld of er sprake is van een gelijke waarde waarbij geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen deze middelen. Er kan op grond van hun afzonderlijke studieresultaten (o.a. op 'behoud van remissie') ten opzichte van placebo evenmin betrouwbaar worden vastgesteld dat upadacitinib bij RCA qua klinische effectiviteit gelijkwaardig is aan tocilizumab. Upadacitinib voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 oktober 2025.

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 corticosteroidenkuur

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, nachtzweeten, 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 incidentie 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.

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].

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 echter 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.

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. Blinding 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 blinding 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^[13]. 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^[14]. 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^[15]. 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 perifere 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^[16].

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'^[17, 18]. 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^[18, 17]. 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 relevant¹. 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^[19]. De SF-36 is niet gevalideerd voor RCA. Volgens de beroepsgroep is het onzeker of deze vragenlijst een behandel-effect 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)^[20]. 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^[21]. 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^[24]. 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 tijds punt 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 inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

Het volgende exclusie criterium 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)^[18]. Aanvullend is de registratiestudie van tocilizumab geïnccludeerd (*Stone et al.*, 2017)^[17].

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde 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 beide studies lijken vergelijkbaar. Zo waren de patiëntpopulaties uit de GiACTA- en SELECT-GCA studie 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^[18, 17]. 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^[18]. De tocilizumab-studie bestaat uit een 52 weken durende geblindeerde periode (deel 1), gevolgd door een open-label extensie van 104 weken (deel 2)^[17].

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. Deze gegevens kunnen enkel gebruikt worden 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 had 46,4% van de upadacitinib-arm en 29,0% van de placebo-arm een 'behouden remissie' in week 52. In de tocilizumab-studie had 56% van de tocilizumab-arm en 18% van de placebo-arm een 'behouden remissie' in week 52. Het behandelverschil 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^[18, 17]. Volgens het Zorginstituut, daarbij gesteund door de WAR, moet om te kunnen spreken van een klinisch relevant effect met de behandeling ten minste 25% verbetering op 'behouden remissie' worden behaald t.o.v. placebo. De puntschatter van het behaalde effect van upadacitinib t.o.v. placebo ligt onder de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 25%. De puntschatter van het behaalde effect van tocilizumab t.o.v. placebo ligt boven de MID van 25%. Er is meer onzekerheid over de effectiviteit van upadacitinib t.o.v. placebo dan van tocilizumab t.o.v. placebo.

In beide studies werd de tijd berekend van complete remissie tot opvlamming. 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. Zoals eerder beschreven in 2.2, wordt de uitkomstmaat "tijd tot opvlammingen" gezien als surrogaatuitkomstmaat voor behouden remissie. In de upadacitinib-arm is de mediane tijd tot opvlamming na behalen van remissie niet bereikt (niet bereikt tot niet bereikt¹). 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. Deze uitkomsten worden niet betrokken in de eindbeoordeling omdat het Zorginstituut deze uitkomstmaat ondergeschikt vindt aan "behouden remissie" (zie 2.1).

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)^[18, 17]. Echter is niet bekend welke mate van reductie in

¹ Zowel de ondergrens als de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval zijn niet bereikt.
DEFINITIEF | 21 NOVEMBER 2025 | Farmacotherapeutisch rapport
upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van reuscelartriitis (RCA)
2025005517

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^[18]. In de tocilizumab-studie resulteerde behandeling met tocilizumab in een toename van 5,6 punten, en placebo in een afname van 1,6 punten^[17]. 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^[22]. 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^[18]. Behandeling met tocilizumab resulteerde in een toename van 4,1 punten, en placebo in een afname van 1,5 punten^[23]. 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 vergeleken met tocilizumab bij patiënten met RCA

	SELECT-GCA (Blockmans et al., 2025)^[18]			GiACTA (Stone et al., 2017)^[17, 23]		
	upadacitinib (n = 209)	placebo (n = 112)	Vershil	Tocilizumab (n = 100)	placebo (n = 51)	Vershil
Behouden remissie (n)	46,4% (97)	29,0% (33)	17,1% (95% BI: 6,3 tot 27,8) p=0,002	56% (56)	18% (9)	38% (99,5% BI: 18 tot 59) p < 0,001
Tijd tot opvlamming	Niet bereikt (Niet bereikt-niet bereikt)	323 dagen (249 tot niet bereikt)	0,57 (95% BI: 0,40 tot 0,83) p=0,003	NE*	295 dagen (168 tot niet bereikt)	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

* 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

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 behandelgoal 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^[18, 17]. 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 bruikbaar is om betrouwbaar vast te stellen of er geen klinisch relevante verschillen zijn 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)^[18, 17]. 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. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit verschil van 21% onder de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 25% ligt. Echter is het effect in de placebo-arm (16,1%) van de upadacitinib-studie vergelijkbaar met de 18% in de placebo-arm van de tocilizumab-studie. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat dit verschil in de placebo-armen 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^[25].

Sequentiële inzet

De beroepsgroep ziet o.a. een plek voor upadacitinib bij patiënten die gefaald of teveel bijwerkingen hebben op 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 baracitinib gecombineerd met case studies van meerdere JAK-remmers, waaronder upadacitinib. Op basis van een literatuur-search werden 10 patiënten geïnccludeerd 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^[26].

Langere termijn data

Inmiddels zijn er langere termijn data beschikbaar van behandeling met tocilizumab. 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 52 patiënten geen tocilizumab en/of GC in week 52 (deel 1). Hiervan bleven 25 patiënten (42%) in remissie na 2 jaar (deel 2). Deze patiënten kregen in die twee jaar geen tocilizumab en/of GC. Op basis van deze gegevens lijkt het effect van tocilizumab over tijd aan te houden voor een deel van de patiënten. Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de effecten van upadacitinib na 52 weken beschikbaar. De vertaling van het GC-sparende effect naar een klinisch relevante reductie in GC-toxiciteit op de lange termijn is hierdoor niet te bepalen.

Overig

Verder dient opgemerkt te worden dat een significant aantal patiënten de upadacitinib-studie vroegtijdig heeft gestaakt². 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 was het aantal stakers aanzienlijk lager: 15% van de patiënten staakte behandeling met tocilizumab en 9,8% behandeling met placebo. Verdere 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, 23]. 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 ^[27, 1]. Aangezien de gemiddelde leeftijd van RCA-patiënten 72 jaar is, zou deze waarschuwing gelden voor het grootste gedeelte van de patiëntenpopulatie. De beroepsgroep relateert 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

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.

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 ervaaarden 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-arm³. Upadacitinib leidde in 2 (1%) patiënten 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 ervaaarden 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 vergeleken met tocilizumab bij patiënten met RCA

	SELECT-GCA (<i>Blockmans et al., 2025</i>) ^[18]			GiACTA (<i>Stone et al., 2017</i>) ^[17, 23]		
	upadacitinib (n = 209)	placebo (n = 112)	Vershil	Tocilizumab (n = 100)	placebo (n = 51)	Vershil
SAE n=(%)	47 (22,5%)	24 (21,4%)	1,1%* RR: 0,96 (95% BI: 0,62- 1,48)*	15 (15%)	13 (25%)	-10%* RR: 0,59 (95% BI: 0,30-1,14)*
Stakers als gevolg van ongunstige effecten n=(%)	31 (14,8%)	22 (19,6%)	-4,8%*	6 (6%)	0 (0%)	6%*

*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 stakten 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^[18]. Van de 100 patiënten stakten 6 patiënten (6%) de behandeling met tocilizumab en 0 patiënten de behandeling met placebo als gevolg van ongunstige effecten^[17]. 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

³ De EPAR bevat geen informatie over interventiegerelateerde SAE's.
DEFINITIEF | 21 NOVEMBER 2025 | Farmacotherapeutisch rapport
upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van reuscelartriitis (RCA)
2025005517

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^[18].

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 fractures) in beide armen vergelijkbaar, terwijl de cumulatieve GC-dosering significant lager is in de upadacitinib-arm^[29]. 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.

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 met upadacitinib vergeleken met tocilizumab

	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, 23]. 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 van upadacitinib vergeleken met tocilizumab

	upadacitinib ^[1]	tocilizumab ^[23]
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 geïnccludeerd 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 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 rationale daarvoor gevonden. In de voorliggende beoordeling heeft het Zorginstituut, daarin gesteund door de WAR, daarom zijn standaardnorm voor vaststelling van klinische relevantie (25%) gebruikt. De puntschatter van upadacitinib t.o.v. placebo ligt onder de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 25%. De puntschatter van tocilizumab t.o.v. placebo ligt boven de MID van 25%. Er is meer onzekerheid over de effectiviteit van upadacitinib t.o.v. placebo dan over de effectiviteit van tocilizumab t.o.v. placebo. Daarnaast is er enkel data gepubliceerd van de langetermijneffecten van tocilizumab bij deze indicatie, en (nog) niet voor upadacitinib. Hierdoor is er meer vertrouwen in de langdurige effectiviteit en dus in het behoud van remissie van behandeling met tocilizumab dan van behandeling met upadacitinib.

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* in de consultatiereactie echter 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 (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. Daarentegen lijkt de kans op ernstige ongunstige effecten bij behandeling met tocilizumab lager dan bij placebo. 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.

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.

De beroepsgroep ziet een plek voor upadacitinib bij patiënten met voorkeur voor een oraal middel (i.v.m. prikangst) en bij patiënten die niet 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

Het Zorginstituut betreurt het in het kader van deze beoordeling dat er geen direct vergelijkende studie is uitgevoerd van upadacitinib en tocilizumab. Zeker nu de registratiehouder heeft bevestigd dat zo'n studie niet (meer) zal worden uitgevoerd. Door belangrijke verschillen tussen de upadacitinib- en de tocilizumab-studie kan niet middels een naïeve indirecte vergelijking van de resultaten (betrouwbaar) worden vastgesteld of upadacitinib en tocilizumab een gelijke waarde hebben en dus niet klinisch relevant van elkaar verschillen. 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. Om met upadacitinib aan deze behoefte te voldoen zou de effectiviteit daarvan op 'behouden remissie' en/of de ongunstige effecten aangetoond moeten worden t.o.v. placebo. Op basis van het beschikbare bewijs lijkt upadacitinib daar niet aan te voldoen. Zowel upadacitinib als tocilizumab leiden tot een reductie in cumulatieve GC dosering. Dit is voor deze beoordeling van ondergeschikt belang, aangezien het (zo lang mogelijk) in remissie houden van patiënten het primaire behandeldoel is. Hierbij ligt de puntschatter van upadacitinib t.o.v. placebo **onder** en de puntschatter van tocilizumab t.o.v. placebo **boven** de door het Zorginstituut gehanteerde MID van 25%. Verder

lijken er minder ongunstige effecten op te treden bij behandeling met tocilizumab dan bij placebo. Alles tezamen genomen kan er niet betrouwbaar worden vastgesteld dat upadacitinib bij RCA gelijkwaardig is aan tocilizumab.

4.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat middels een naïeve indirecte vergelijking van de resultaten van de fase-3 studies van upadacitinib en tocilizumab niet (betrouwbaar) kan worden vastgesteld of er sprake is van een gelijke waarde waarbij geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen deze middelen. Er kan op grond van hun afzonderlijke studieresultaten (o.a. op 'behoud van remissie') ten opzichte van placebo evenmin betrouwbaar worden vastgesteld dat upadacitinib bij RCA qua klinische effectiviteit gelijkwaardig is aan tocilizumab. Upadacitinib voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

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 geïnccludeerde studies

<i>Blockmans et al., 2025</i> SELECT-GCA ^[18]	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
<i>Stone et al., 2017</i> GIACTA ^[17]	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

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

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

Bijlage 5: Risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blockmans et al., 2025	+	+	?	+	?	+	?
Stone et al., 2017	+	+	+	+	+	+	+

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, from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-12908.pdf>.
3. Zorginstituut Nederland (2024). Advies - vergoed upadacitinib (Rinvoq®) voor de behandeling van de ziekte van Crohn. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/03/01/pakketadvies-upadacitinib-rinvoq-bij-de-ziekte-van-crohn>.
4. Vasculitis stichting (2025). Soorten Vasculitis. 2025, from <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, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/06/15/gvs-advies-avacopan-tavneos-bij-de-behandeling-van-bepaalde-patiënten-met-granulomatose-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, from <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, from <https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/reuscelarteriitis>.
9. Reuma Nederland (2025). Wat is polymyalgia rheumatica? 2025, from <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, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/7461bev>.
13. FMS. Reumatoïde Artritis 2019.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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
21. 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.

22. 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.
23. EMA. SmPC tocilizumab 2025.
24. Moreel L, Betraíns 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Shi LH, Wei JC and Tung WT. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and Thromboembolism Events in Patients with Psoriatic Arthritis on JAK Inhibitors: A Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther* 2025; 12: 799-813. via 10.1007/s40744-025-00783-5.
29. EMA. EPAR upadacitinib. 2025 via