



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023030600

Datum 17 augustus 2023
Betreft Pakketadvies tezepelumab (Tezspire®)

Zorginstituut Nederland
Zorg 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
mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2023030600

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 2 april 2023 [CIBG-23-05284] verzoekt u Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel tezepelumab (Tezspire®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket, in het kader van een aanvraag voor opname op bijlage 1B van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Tevens vraagt u om voor tezepelumab de therapeutische waarde te beoordelen.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling van de therapeutische waarde inmiddels afgerond.

Tezepelumab (Tezspire®) is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.

De conclusie is dat tezepelumab bij de hierboven genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut werkt echter momenteel nog aan gepast gebruik afspraken en het opstellen van de bijlage 2 voorwaarden. Een vervolgvadvis over de opname van tezepelumab in bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv) met indicatievoorwaarden in bijlage 2 van de Rzv volgt binnen afzienbare tijd. Tot die tijd kunnen patiënten de behandeling met tezepelumab al wel starten in het ziekenhuis.

Hieronder licht ik onze bevindingen toe.

Achtergrond

De biologicals voor ernstig astma zijn tot op heden altijd aangemerkt als intramurale zorg. In de afgelopen jaren zijn er subcutane toedieningsvormen van deze geneesmiddelen beschikbaar gekomen, waarmee de patiënt deze producten in principe zelf in de thuissituatie kan toedienen. Tezepelumab is het eerste nieuwe geneesmiddel in deze klasse dat direct als subcutaan product beschikbaar

is gekomen. Op basis van de afbakeningsbrief¹ valt tezepelumab onder de extramurale geneesmiddelen. Op basis van het huidige beleid van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is hier momenteel niet van af te wijken.

Zorginstituut Nederland
Zorg Geneesmiddelen

Datum
17 augustus 2023

Onze referentie
2023030600

Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is tezepelumab niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan tezepelumab niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of tezepelumab in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

In de beoordeling is onderscheid gemaakt tussen patiënten met ernstig allergisch astma, ernstig eosinofiel astma, ernstig type 2 astma en ernstig niet bewezen type 2 astma. De effectiviteit van tezepelumab is onderzocht in een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde fase III studie (NAVIGATOR). In deze studie is de effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig (ongecontroleerd) astma. Deze studie omvatte alle eerder genoemde subtypen van astma. Deze studie laat zien dat tezepelumab resulteert in een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties ten opzichte van placebo en daarnaast in een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig allergisch astma. Het Zorginstituut concludeert op basis van verschillende directe en indirecte vergelijkingen en netwerk meta-analyses van klinische studies dat tezepelumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab en dupilumab bij patiënten met ernstig bewezen type 2 astma en een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

Tezepelumab voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Hiermee komt tezepelumab in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 887 patiënten behandeld zullen worden met tezepelumab: 720 patiënten met bewezen type 2 astma en 167 patiënten met niet bewezen type 2 astma. Een heel jaar behandelen met tezepelumab kost, rekening houdend met therapietrouw, €13.000 per patiënt per jaar. Het is relevant om hier te noemen dat de behandeling het eerste half jaar in het ziekenhuis gegeven zal worden. De totale kosten voor behandeling met tezepelumab komen daarmee op €11,6 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. De totale meerkosten door inzet van tezepelumab, met in achtname van substitutie van de andere biologicals komen uit op €3,8 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

¹ Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2014) Afbakening aanspraak Farmaceutische Zorg en aanspraak Geneeskundige Zorg met betrekking tot geneesmiddelen. Kenmerk: 183496-115412-GMT

Voor de reeds beschikbare biologicals voor ernstig astma zijn mogelijk inkoopafspraken gemaakt waardoor de daadwerkelijke uitgaven hieraan lager zijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg Geneesmiddelen

Farmaco-economische analyse

Gezien de gelijke waarde ten opzichte van de andere biologicals voor ernstig astma die reeds behoren tot vergoedde zorg en de geschatte budgetimpact is een farmaco-economische analyse niet van toepassing. Aangezien er voor tezepelumab sprake is van een therapeutische gelijke waarde zou de nettoprijs van tezepelumab niet hoger mogen zijn dan die van de reeds beschikbare biologicals.

Datum
17 augustus 2023

Onze referentie
2023030600

Bekostigingskader

Voorafgaand en tijdens de beoordeling is door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) meermaals aangegeven dat plaatsing van tezepelumab in het extramurale stelsel een ongelijk speelveld creëert ten opzichte van de andere biologicals. Zij hebben daarnaast aangegeven dat het erg belangrijk is dat tezepelumab, net als de andere biologicals bij ernstig astma, in elk geval de eerste 6 maanden, in het ziekenhuis wordt toegediend. Met name vanwege de kans op (ernstige) allergische reacties. Op basis van deze argumenten heeft het Zorginstituut met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) afgesproken dat er, naast eventuele opname in het GVS ook vergoeding via een add-on ingeregeld moet worden. Dit houdt in dat er een dubbele bekostiging komt voor tezepelumab. Dubbele bekostiging van geneesmiddelen wordt in het algemeen als onwenselijk aangemerkt doordat dit een ongelijk speelveld binnen een groep geneesmiddelen veroorzaakt wat onder andere het voorschrijfgedrag van artsen ongewenst kan beïnvloeden. In dit geval geeft ZN aan dat de intramurale kosten van deze geneesmiddelen waarschijnlijk lager zijn, door prijsafspraken, dan de kosten van dit geneesmiddel in het GVS.

Nadere voorwaarden

Er zijn reeds intramurale afspraken over het gepast gebruik van de biologicals voor ernstig astma. Het Zorginstituut acht het van belang dat ook voor de inzet van tezepelumab duidelijke gepast gebruik afspraken en met name stopcriteria worden gehanteerd. Momenteel lopen er gesprekken met de beroepsgroep en zorgverzekeraars over de afstemming hiervan. Deze afspraken zijn ook van belang voor het formuleren van bijlage 2 voorwaarden indien tezepelumab wordt opgenomen op bijlage 1B van het Rzv. Omdat deze gesprekken nog lopen en de eerste 6 maanden van de behandeling plaats dient te vinden in het ziekenhuis, geeft het Zorginstituut nog geen advies over de opname in het GVS. Aanvullend advies hierover volgt na afronding van deze gesprekken.

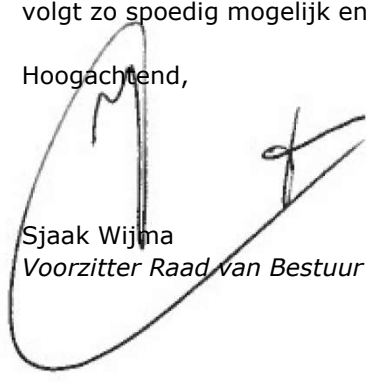
Advies

Het Zorginstituut concludeert dat tezepelumab (Tezspire®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling en daarmee behoort tot de verzekerde zorg.

Op grond van dit advies gaan zorgverzekeraars er mee akkoord dat patiënten de eerste 6 maanden van de behandeling in het ziekenhuis kunnen starten onder de reeds geldende gepast gebruik afspraken van de andere biologicals voor ernstig

astma. Aanvullend advies over opname in het GVS en de bijlage 2 voorwaarden volgt zo spoedig mogelijk en tenminste voor 1 januari 2024.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg Geneesmiddelen

Datum
17 augustus 2023

Onze referentie
2023030600



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport tezepelumab (Tezspire®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 10 augustus 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022036153
Volgnummer	2023019780
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Tezepelumab (Tezspire®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 3 april 2023 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tezepelumab (Tezspire®).

1.1 Tezepelumab (Tezspire®)

Samenstelling

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of pen. Elke voorgevulde spuit of pen bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing (110 mg/ml)^[1]. Er zijn twee verschillende verpakkingsgrootten per toedieningsvorm^[1]. Er zijn verpakkingen (doosjes) met één of drie voorgevulde spuiten of pennen^[1]. Op dit moment wordt er opname in het GVS aangevraagd voor de verpakking met één voorgevulde spuit.

Geregistreerde indicatie

Tezepelumab is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.^[1]

Dosering

De aanbevolen dosering van tezepelumab is 210 mg via subcutane injectie elke 4 weken.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 16 juni 2023.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Tezepelumab is geregistreerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.^[1]

Er zijn diverse geneesmiddelen opgenomen in het GVS die volgens de NHG-standaard^[2] en de NVALT-richtlijn^[3] zijn geregistreerd voor en kunnen worden gebruikt bij de onderhoudsbehandeling van astma:

- Inhalatiecorticosteroiden: Beclometason, budesonide, ciclesonide en fluticason (Bijlage 1A, clusters 0R03BABID V en 0R03BADID V)
- Langwerkende bèta-agonisten: Formoterol en salmeterol (Bijlage 1A, clusters 0R03ACCIDAV en 0R03ACCIDCV)
- Langwerkende anticholinergica: Tiotropium (Bijlage 1A, cluster 0R03BBCID V (inhalatiepoeder) en bijlage 1B (inhalatieoplossing))
- Combinatiepreparaten met een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende bèta-agonist:
 - Formoterol/beclometason, formoterol/fluticason en salmeterol/fluticason (Bijlage 1A, clusters YR03ACCIDAV en YR03ACCIDCV)
 - Formoterol/budesonide (Bijlage 1A, clusters YR03AKAIDAV en YR03AKAIDCV)
 - Indacaterol/mometason (Bijlage 1B)
 - Salmeterol/budesonide (Bijlage 1A, cluster YR03AKBIDCV)
 - Vilanterol/fluticason (Bijlage 1B)
- Combinatiepreparaten met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkende bèta-agonist en een langwerkende anticholinergicum:
 - Indacaterol/glycopyrronium/mometason (Bijlage 1B)
 - Beclometason/formoterol/glycopyrronium (Bijlage 1A, cluster YR03ALCIDCV)
- Leukotriëenreceptorantagonisten: Montelukast (Bijlage 1A, clusters 0R03DCAO K en 0R03DCAO V)

De toedieningsweg van de geneesmiddelen die zijn opgenomen in het GVS verschilt van de toedieningsweg van tezepelumab. Tezepelumab wordt subcutaan toegediend als injectie^[1]. De inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bèta-agonisten, langwerkende anticholinergica en de combinatiepreparaten met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkende bèta-agonist en eventueel een langwerkende anticholinergicum worden toegediend via inhalatie als inhalatiepoeder of aerosol^[2]. Montelukast wordt oraal toegediend als tablet of kauwtablet^[2].

Op dit moment zijn er in het GVS geen geneesmiddelen opgenomen voor de onderhoudsbehandeling van astma met een gelijke toedieningsweg als tezepelumab. Om die reden is het niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied
Niet van toepassing.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg
Niet van toepassing.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
Niet van toepassing.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Tezepelumab (Tezspire®) is (niet) onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan tezepelumab. (Tezspire®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of tezepelumab in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Tezepelumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig bewezen type 2 astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat tezepelumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab en dupilumab bij patiënten met ernstig bewezen type 2 astma en een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.^[4]

Voor de onderbouwing van de conclusie stand wetenschap en praktijk wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.^[4]

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Gezien de gelijke waarde ten opzichte van de andere biologicals voor ernstig astma die reeds behoren tot vergoede zorg en de geschatte budgetimpact is een farmaco-economische analyse niet van toepassing.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 887 patiënten behandeld zullen worden met tezepelumab: 720 patiënten met bewezen type 2 astma en 167 patiënten met niet bewezen type 2 astma. Een heel jaar behandelen met tezepelumab kost, uitgaande van 86% therapietrouw, €13.040 per patiënt per jaar. Het is relevant om hier te noemen dat de behandeling het eerste half jaar in het ziekenhuis gegeven zal worden. De kosten voor een half jaar behandelen bedragen €6.019 per patiënt. De totale kosten voor behandeling met tezepelumab komen daarmee op €11,6 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Voor een groot deel van de patiënten met bewezen type 2 astma (82,5%) geldt dat er substitutie berekend kan worden: zij worden in de toekomst ofwel behandeld met tezepelumab, ofwel met een andere biological. Voor deze groep geldt dat er geen meerkosten zullen zijn wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van deze intramurale biologicals (met vergelijkbare prijzen). Hierbij is wel de aanname gedaan dat voor tezepelumab (net zoals bij de reeds beschikbare biologicals) de daadwerkelijke behandelkosten 14% lager zijn dan wanneer wordt uitgegaan van de lijstprijs en het behandelingschema zoals genoemd in de SmPC. In de praktijk ligt de therapietrouw namelijk niet op 100%, maar eerder rond de 86%.

Voor 17,5% van de bewezen type 2 astma patiënten, en voor alle patiënten met niet bewezen type 2 astma, zal er geen substitutie plaatsvinden. De totale meerkosten door inzet van tezepelumab (met in achtname van substitutie voor een deel van de type 2 patiënten) komen daarmee uit op €3,8 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Tot slot merkt het Zorginstituut nog op dat er voor de intramurale biologicals inkoopafspraken gemaakt zijn waardoor de daadwerkelijke uitgaven lager zijn. Aangezien er voor tezepelumab sprake is van een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de reeds beschikbare biologicals zouden de kosten van tezepelumab volgens het Zorginstituut niet hoger mogen uitkomen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Tezapelumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Hiervoor dienen bijlage 2 voorwaarden te worden opgesteld.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Tezepelumab kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Literatuur

1. EMA. SPC Tezspire. 2023. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_nl.pdf.
2. Bottema J, Bouma M, Broekhuizen L, et al. NHG-Standaard M27: Astma bij volwassenen. 2022. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>.
3. NVALT. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 2020. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html.
4. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport tezepelumab (Tezspire®) bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma. 2023.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport tezepelumab
(Tezspire®) bij de behandeling van patiënten
van 12 jaar en ouder met ernstig
ongecontroleerd astma

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 16 juni 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022036153
Volgnummer	2023012452
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 11

- 1.1 Aanleiding 11
- 1.2 Achtergronden 12

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 17

- 2.1 Vraagstelling 17
- 2.2 Zoekstrategie 19
- 2.3 Selectiecriteria 20

3 Resultaten 21

- 3.1 Resultaten literatuursearch 21
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 21
- 3.3 Gunstige effecten interventie 24
- 3.4 Ongunstige effecten 34
- 3.5 Ervaring 39
- 3.6 Toepasbaarheid 39
- 3.7 Gebruiksgemak 41

4 Eindbeoordeling 43

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 43
- 4.2 Eindconclusie 45

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 47

- 5.1 Oud advies 47
- 5.2 Nieuw advies 47

Bijlage 1: Zoekstrategie 49

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 50

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 55

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 57

Bijlage 5: Baseline tabel 58

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 64

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 65

Literatuur 75

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AAER	<i>Annualized Asthma Exacerbation Rate</i>
AER	<i>Asthma Exacerbation Rate</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
Eo's	Eosinofielen
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FeNO	Fractie uitgeademde stikstofoxide (<i>Fraction Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV1	<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> , ofwel de hoeveelheid lucht die iemand in 1 seconde uitblaast.
FU	Follow up
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard ratio
ICS	Inhalatiecorticosteroïde
IgE	Immunoglobuline E
IRR	Rate ratio
LABA	Langwerkende bèta-agonist
LAMA	Langwerkende muscarine-antagonist
LTRA	Leukotrieënantagonist
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MD	Gemiddeld verschil (<i>mean difference</i>)
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NMA	Netwerk meta-analyse
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
OCS	Orale corticosteroïde
ppFEV1	<i>Percentage predicted FEV</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SABA	Kortwerkende bèta-agonist
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TSLP	<i>Thymisch stromaal lymfopoëetine</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tezepelumab (Tezspire®) als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Tezepelumab is daarbij vergeleken met omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab en placebo (alleen de standaard onderhoudsbehandeling) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In de NVALT-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' worden de biologicals opgedeeld op basis van fenotype. Tezepelumab is een geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van alle patiënten met ernstig astma en daarom volgens het label breed ingezet kan worden ongeacht het fenotype en voor alle biomarker subgroepen, waaronder EOS, FeNO en IgE. Aangezien de behandeling van ernstig astma kan verschillen per fenotype is besloten om de beoordeling op te splitsen in vier verschillende subgroepen (ernstig allergisch astma, ernstig eosinofiel astma, ernstig type 2 astma en ernstig niet bewezen type 2 astma). Voor elk van deze vier patiëntengroepen is tezepelumab vergeleken met de desbetreffende vergelijkende behandeling.

Indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab voor patiënten met ernstig allergisch astma

De resultaten uit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab bij patiënten met ernstig allergisch astma laten zien dat beide geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven en dat er geen klinisch relevant verschil in effect tussen beide geneesmiddelen. Tezepelumab zorgt voor een klinisch relevante verlaging van het aantal astma-exacerbaties ten opzichte van placebo bij patiënten met allergisch astma en omalizumab zorgt minstens voor een statistisch significante verlaging van het aantal astma-exacerbaties. Naar verwachting is er ook geen klinisch relevant verschil in het effect op de astma-exacerbatiefrequentie tussen beide middelen. De ongunstige effecten van tezepelumab en omalizumab komen vrijwel overeen. Er zijn geen relevante verschillen in het aantal stakers wegens ongunstige effecten of het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Beide geneesmiddelen veroorzaken relatief weinig ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten.

Indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab voor patiënten met ernstig eosinofiel astma

De resultaten uit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab als benralizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma laten zien dat beide geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven en er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in effect tussen beide middelen. Voor de astma-exacerbatiefrequentie werd gevonden dat tezepelumab vergeleken met benralizumab waarschijnlijk zorgt voor een klinische relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties. Ondanks dat benralizumab het op deze uitkomstmaat minder goed deed dan tezepelumab, werd er ook voor benralizumab vergeleken met placebo een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties gevonden. Voor de algehele

studiepopulatie werd er geen klinisch relevant verschil voor het effect op de astma-exacerbaties gevonden tussen beide geneesmiddelen. Daarnaast lijkt er ook op de lange termijn geen klinisch relevant verschil in effect te zijn op alle uitkomstmaten tussen benralizumab en tezepelumab. De ongunstige effecten van tezepelumab en benralizumab komen vrijwel overeen. Er zijn geen relevante verschillen in het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Beide geneesmiddelen veroorzaken relatief weinig interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Bij gebruik van tezepelumab zijn er waarschijnlijk klinisch relevant minder stakers wegens ongunstige effecten dan bij gebruik van benralizumab.

Indirecte vergelijking tussen tezepelumab vergeleken met dupilumab voor patiënten met ernstig type 2 astma

De resultaten uit de indirecte vergelijking laten zien dat beide geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astma-controle en de kwaliteit van leven en een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig type 2 astma. Daarnaast is er waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in effect tussen tezepelumab en dupilumab voor al deze uitkomstmaten. De ongunstige effecten van tezepelumab en dupilumab komen vrijwel overeen. Er zijn geen relevante verschillen in het aantal stakers wegens ongunstige effecten of het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Beide geneesmiddelen veroorzaken relatief weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Directe vergelijking tussen tezepelumab en placebo voor patiënten met ernstig **niet** bewezen type 2 astma

De resultaten uit NAVIGATOR studie laten zien dat tezepelumab vergeleken met placebo bij patiënten met niet bewezen type 2 astma geen klinisch relevant effect heeft op de astmacontrole en de kwaliteit van leven en waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft op het aantal astma-exacerbaties. De puntschatter van de effecten op de uitkomstmaten vergeleken met placebo bij deze subgroep wijzen wel op een verbetering van de astmacontrole en kwaliteit van leven en een vermindering van het aantal astma-exacerbaties, maar vanwege het lage patiëntaantal in de subgroepen waren deze niet statistisch significant en/of klinisch relevant. In de gepoolde analyse van de NAVIGATOR en de PATHWAY studie werd gevonden dat tezepelumab vergeleken met placebo zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties. Op basis van deze data concludeerde de EMA dat dit geneesmiddel niet alleen effectief was voor patiënten met bewezen type 2 astma, maar ook voor patiënten met niet bewezen type 2 astma. Tezepelumab veroorzaakt in de algehele studiepopulatie relatief weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en er zijn weinig patiënten die de behandeling staken wegens ongunstige effecten. Er waren geen specifieke gegevens over de subgroep, echter vanwege het lage aantal events is het waarschijnlijk dat de gegevens van de algehele studiepopulatie ook representatief zijn voor deze subgroep.

Tezepelumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat tezepelumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab en dupilumab bij patiënten met ernstig bewezen type 2 astma en een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het

advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van tezepelumab (Tezspire®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 12 juni 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tezepelumab als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam^[1]:</i>	Tezepelumab (Tezspire®)
<i>Type toedieningsvorm^[1]:</i>	210 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of pen
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i>	Tezepelumab is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.
<i>Claim van de registratiehouder:</i>	Bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma die in aanmerking komen voor behandeling met een biological, heeft tezepelumab als aanvullende onderhoudsbehandeling een therapeutische gelijke waarde in vergelijking met de huidige beschikbare biologicals (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab en dupilumab).
<i>Doseringsadvies^[1]:</i>	De aanbevolen dosering van tezepelumab is 210 mg via subcutane injectie elke 4 weken. Tezepelumab is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de mate waarin het astma onder controle is
<i>Samenstelling^[1]:</i>	Elke voorgevulde spuit of pen bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing (110 mg/ml).
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i>	Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam (IgG2λ) dat gericht is tegen thymisch stromaal lymfopoëetine (TSLP) en de interactie met de heterodimere TSLP-receptor voorkomt. Bij astma induceren zowel allergische als niet-allergische triggers TSLP-productie. Het blokkeren van TSLP met tezepelumab vermindert een breed spectrum van biomarkers en cytokines die geassocieerd zijn met luchtwegontsteking (bijv. eosinofielen in het bloed, eosinofielen in de submucosa van de luchtwegen, IgE, FeNO, IL-5 en IL-13); het werkingsmechanisme van tezepelumab bij astma is echter niet definitief vastgesteld.
<i>Bijzonderheden:</i>	Tezepelumab is de tweede biological voor ernstig astma dat wordt beoordeeld door het Zorginstituut. In 2006 ^[2] en 2011 ^[3] is omalizumab beoordeeld door het Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), de voorloper van het Zorginstituut, als behandeling voor ernstig allergisch astma. Omalizumab wordt tegenwoordig

	vergoed via de intramurale bekostiging. Mepolizumab, benralizumab, reslizumab en dupilumab worden allen vergoed via de intramurale bekostiging en zijn niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut als aanvullende behandeling voor ernstig astma.
--	--

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen die gekenmerkt wordt door aanvalsgewijs optredende, reversibele luchtwegobstructie ten gevolge van verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en/of niet-allergische (o.a. inspanning, rook, fijnstof, kou en virale infecties) prikkels. Deze verhoogde gevoeligheid wordt "bronchiale hyperreactiviteit" genoemd. De onderliggende pathofysiologie is een chronische ontstekingsreactie van de luchtwegen. Astma onderscheidt zich van COPD door reversibiliteit van de luchtwegobstructie en een veelal normale longfunctie tussen de aanvallen.^[4-6]

Astma begint vaak op kinderleeftijd, maar kan zich ook pas op volwassen leeftijd manifesteren ('*late onset asthma*'). Astma op kinderleeftijd hoeft niet te leiden tot astma op latere leeftijd.^[4-6]

De meeste patiënten met astma reageren goed op een behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende bèta-agonisten (LABA). Daarnaast bestaat er een kleine groep patiënten met "ernstig astma" bij wie alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, comorbiditeiten optimaal zijn behandeld, uitlokken factoren zoveel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw is geoptimaliseerd. Het gaat dan om patiënten die desondanks slechte controle van hun astma hebben (*Asthma Control Questionnaire score* (ACQ) >1.5) of frequente ernstige exacerbaties (≥2 per jaar) onder continue gebruik hoge dosis ICS gecombineerd met LABA of om patiënten die slechts controle van hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroiden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.^[4-7]

Astma is een heterogeen ziektebeeld met verschillende uitgangsvormen ook wel fenotypen genoemd. Patiënten kunnen op fenotype worden ingedeeld op basis van ontstaansgeschiedenis zoals allergisch astma, '*late onset asthma*' of werk gerelateerd astma. Bij ernstig astma worden patiënten ingedeeld op basis van biomarkerprofiel. De belangrijkste biomarkers die worden gebruikt bij het fenotyperen van ernstig astma zijn serumspecifiek IgE, het aantal eosinofielen in het bloed (bloed eo's) of sputum en de fractie uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO). Het specifieke astma fenotype is mogelijk bepalend voor de effectiviteit van en de keuze voor een bepaalde behandeling. Allergisch astma en eosinofiel astma zijn twee veelvoorkomende uitgangsvormen van astma.^[4-7]

1.2.2

Symptomen en ernst

Astma wordt gekenmerkt door klachten van de luchtwegen als kortademigheid, piepende ademhaling, hoesten en/of een beklemmend gevoel op de borst. De luchtwegklachten verergeren vooral in de nacht en in de vroege ochtend, en variëren in duur en intensiteit. De klachten zijn vaak aanvalsgewijs, daarom variëren het ziektebeloop en de ernst van de klachten over de tijd. Over het algemeen zijn de klachten reversibel en worden aanvallen en periodes met klachten ook afgewisseld met klachtenvrije periodes.^[4-7]

Een astma-exacerbatie (longaanval) wordt gedefinieerd een progressie van de

luchtwegklachten gepaard met een verminderde longfunctie. Een astma-exacerbatie kan enkele minuten tot uren duren. De duur, frequentie en ernst van de aanvallen zijn variabel. In ernstige gevallen kunnen astma-exacerbaties leiden tot SEH-bezoeken en ziekenhuisopnames.^[4, 5]

Bij de ernst van astma wordt er in de richtlijnen gekeken naar de mate waarop de klachten onder controle te krijgen zijn en de ernst van astma kan alleen retrospectief worden vastgesteld^[6]. De ernst van astma wordt in de richtlijn van het *Global Initiative for Asthma* (GINA) opgedeeld in drie groepen^[6]:

1. Milde astma: Astma dat goed onder controle te houden is met zo nodig een lage dosis ICS of een lage dosis ICS in combinatie met zo nodig een kortwerkende bèta-agonist (SABA).
2. Matige astma: Astma dat goed onder controle te houden is met een lage of middelhoge dosis ICS in combinatie met LABA.
3. Ernstig astma: Astma dat alleen onder controle te houden is met een hoge dosis ICS in combinatie met LABA of waarbij de astma ongecontroleerd blijft ondanks een hoge dosis ICS in combinatie met LABA. Daarnaast moeten alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, co-morbiditeiten optimaal zijn behandeld, uitlokken factoren zoveel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw zijn geoptimaliseerd.

Hierbij moet worden opgemerkt dat ook patiënten met milde astma een ernstige (levensbedreigende) astma-exacerbatie kunnen hebben^[6].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2021 waren er naar schatting 517.200 personen met astma die voor deze klacht zorg hebben gehad van de huisarts of waarvan de huisarts wist dat de patiënt zorg ontving in de tweede lijn (zorgprevalentie): 222.800 mannen en 294.300 vrouwen^[8]. Dit komt overeen met 25,6 per 1.000 mannen en 33,4 per 1.000 vrouwen^[8]. De NHG-standaard noemt een prevalentie van 107 per 1000 patiënten^[4]. Volgens een Nederlandse studie uit 2015 is het percentage astmapatiënten met ernstig astma 3.6%^[9].

In 2021 kwamen er ongeveer 52.600 nieuwe patiënten met astma bij: 24.800 mannen en 27.700 vrouwen^[8]. Dit geeft een jaarlijkse incidentie van 2,8 per 1.000 mannen en 3,1 per 1.000 vrouwen^[8]. De NHG-standaard noemt een incidentie van 6 per 1000 patiënten^[4].

Erfelijke aanleg kan in combinatie met omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van astma. Astma of andere atopische aandoeningen in de familie verhogen de kans op het ontwikkelen van astma bij kinderen. Daarnaast hebben patiënten met constitutioneel eczeem, allergische rinitis of andere atopische klachten een grotere kans om astma te ontwikkelen.^[5]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In Nederland zijn er aparte richtlijnen voor de behandeling van volwassenen en kinderen^[4, 7, 10, 11]. De Nederlandse richtlijnen bij deze behandelingen zijn allen gebaseerd op de internationale GINA-richtlijn^[6]. In de internationale GINA-richtlijn worden adolescenten vanaf 12 jaar behandeld volgens de richtlijn voor volwassenen^[6], echter in de Nederlandse richtlijn vallen adolescenten nog onder de richtlijn voor astma bij kinderen^[10, 11]. Voor de behandeling van volwassen met astma zijn er de Nederlandse richtlijn 'Astma bij volwassenen' van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) uit 2022^[4] en de Nederlandse richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' van de Nederlandse Vereniging van artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) uit 2020^[7]. Voor de behandeling van astma bij

kinderen zijn twee Nederlandse richtlijnen beschikbaar. De Nederlandse richtlijn 'Astma bij kinderen' van het NHG uit 2022^[10] en de Nederlandse richtlijn 'Astma bij kinderen' van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) uit 2021^[11].

In de GINA-richtlijn worden drie algemene behandeldoelen van astma geformuleerd die ook gehanteerd worden door het NHG, de NVALT en de NVK^[6]:

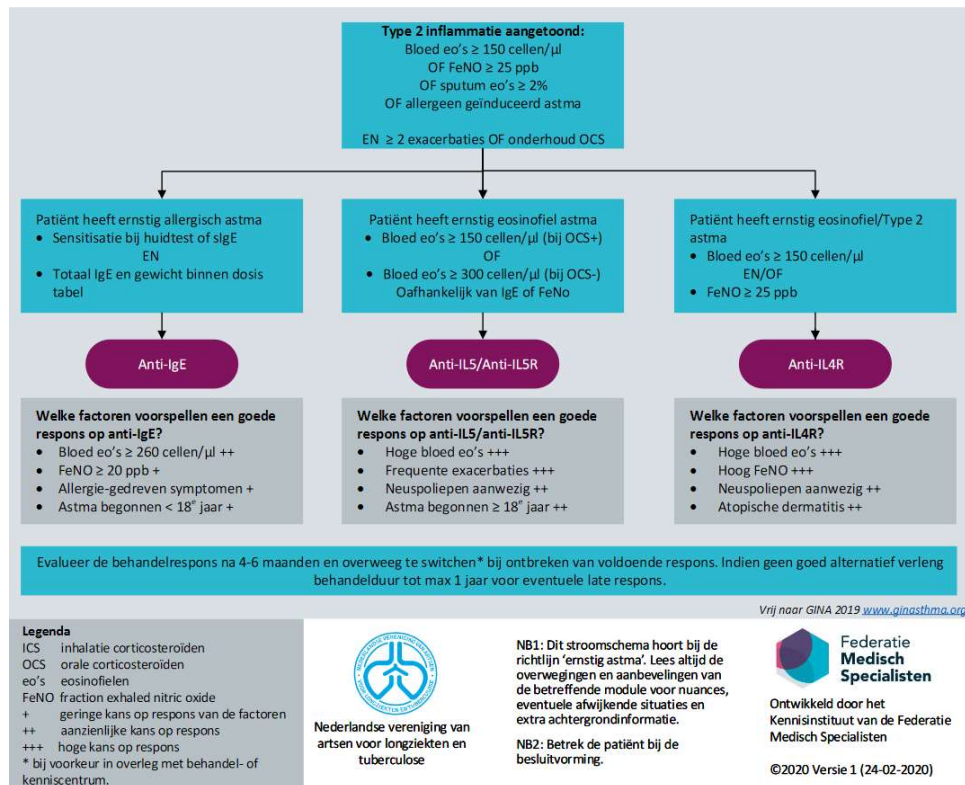
1. Het bereiken van goede astmacontrole
2. Het reduceren van de kans op astma-gerelateerde mortaliteit, astma-exacerbaties, persisterende luchtwegobstructie en bijwerkingen van geneesmiddelen.
3. Het voorkomen van beperkingen in dagelijkse activiteiten.

Behandeling van volwassenen met astma

De behandeling van astma voor volwassenen verloopt volgens een stappenplan^[4-6]. Bij elke vervolgstap kan de behandelingen worden uitgebreid met medicatie totdat goed of de best haalbare astmacontrole is bereikt^[4-6]. Er wordt in het stappenplan onderscheidt gemaakt tussen onderhoudsmedicatie (controller-medicatie o.a. ICS, LABA, leukotriëenreceptorantagonisten (LTRA) en langwerkende anticholinergica (LAMA)) die dagelijks genomen moet worden en zo nodig medicatie (reliever-medicatie zoals SABA en kortwerkende anticholinergica (SAMA))^[4-6]. Daarnaast kunnen tijdelijk hoge dosis OCS worden toegevoegd als aanvalsbehandeling voor een astma-exacerbatie^[4-6]. Het stappenplan bij de behandeling van volwassenen in de richtlijn van het NHG^[4] is als volgt:

1. Zo nodig SABA of lage dosis ICS-formoterol (ICS+LABA) bij klachten.
2. Onderhoudsbehandeling met lage dosis ICS of zo nodig lage dosis ICS-formoterol bij klachten.
3. Onderhoudsbehandeling met lage dosis ICS + LABA of middelhoge dosis ICS zonder LABA. Zo nodig ICS-formoterol of SABA bij klachten. Daarnaast kan er overwogen worden om LABA te vervangen door LAMA of een LTRA toe te voegen aan de behandeling.
4. Onderhoudsbehandeling met middelhoge of hoge dosis ICS + LABA of hoge dosis ICS zonder LABA. Zo nodig ICS-formoterol of SABA bij klachten. Daarnaast kan er overwogen worden om een LAMA of een LTRA toe te voegen aan de behandeling.
5. Verwijzing naar longarts voor verdere behandeling.

In de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' zijn en blijven inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijdende medicatie (LABA) de hoeksteen van de behandeling. Hieraan wordt aanvullende onderhoudsbehandeling aan toegevoegd. Zo kan in stap 5 overwogen worden om LAMA toe te voegen aan de behandeling. Daarnaast is het volgens de richtlijn 'ernstig astma' van belang om eerst te checken of alle factoren aangepakt zijn die astmasymptomen kunnen verergeren waaronder slechte therapietrouw, psychopathologie, inadequate inhalatietechniek, aanhoudende blootstelling aan sensibiliserende of niet-sensibiliserende triggers, comorbiditeiten, of gebruik van medicijnen zoals bètablokkers of NSAID's. Vervolgens is het van belang om bij elke individuele patiënt te testen of de astmasymptomen gerelateerd zijn aan actieve type 2 ontsteking van de luchtwegen (serum IgE, bloed eo's en FeNO). Bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma en een bewezen type 2 inflammatie kunnen biologicals worden overwogen. Bij patiënten met zeer hoge waarden van bloed eo's (≥ 1500 cellen/ml) of die hoge doses OCS nodig hebben (> 20 mg/dag prednison-equivalent) om type 2 inflammatie te onderdrukken, is het raadzaam om eerst andere oorzaken uit te sluiten.^[7]



Figuur 1 Stroomschema in de richtlijn 'Ernstig astma' voor de keuze van een biological voor de behandeling van patiënten met type 2 ernstig astma^[7].

Omalizumab (anti-IgE), mepolizumab (anti-IL5), reslizumab (anti-IL5), benralizumab (anti-IL5R) en dupilumab (anti-IL4R) zijn op dit moment opgenomen in de richtlijn als biologicals voor de behandeling van astma. Op dit moment is behandeling met tezepelumab nog niet opgenomen in de Nederlandse richtlijn.^[7]

Behandeling van kinderen en adolescenten met astma

Net als de behandeling bij de behandeling van volwassenen wordt voor de behandeling van kinderen en adolescenten een stappenplan gehanteerd^[10, 11]. Het stappenplan voor de behandeling van patiënten van 6 jaar er ouder met astma is als volgt^[10, 11]:

1. Zo nodig SABA bij weinig frequente klachten.
2. Voeg ICS in startdosering als onderhoudsbehandeling toe.
3. Verdubbel startdosering ICS of voeg LABA toe (alternatief: LTRA) en verlaag ICS naar laagst effectieve dosis.
4. Indien LABA effect heeft: continueren LABA en verdubbelen ICS of toevoegen LTRA. Indien LABA geen effect heeft: staken LABA en verdubbelen ICS of toevoegen LTRA.
5. Verdubbelen ICS (4 maal de startdosis ICS). Continueer LABA en LTRA. Overweeg behandeling met LAMA's en biologicals (omalizumab en mepolizumab).

Bij kinderen met ernstig astma wordt bij voldoende astmacontrole gedurende 6 maanden geadviseerd om de medicatie te verminderen. Het doel van de behandeling bij kinderen is om een goede astmacontrole te behouden met een zo laag mogelijke onderhoudsdosis ICS.^[10, 11]

Internationale GINA-richtlijn

Zoals eerder besproken zijn de Nederlandse richtlijnen voor astma gebaseerd op de

Internationale GINA-richtlijn 'Global Strategy for Asthma Management and Prevention'^[6]. In de update van de GINA-richtlijn van 2022 is tezepelumab (anti-TSLP) toegevoegd als nieuwe biological voor ernstig astma^[6]. Tezepelumab kan volgens de GINA-richtlijn worden ingezet bij patiënten met bewezen type 2 astma en bij patiënten met niet bewezen type 2 astma^[6]. De NVALT heeft aangegeven de plaats in de behandeling van tezepelumab in de GINA-richtlijn te volgen.

De NVALT heeft aangegeven dat de gehanteerde indeling van ernstig astma de afgelopen jaren is gewijzigd. De termen allergisch astma en eosinofiel astma verdwijnen steeds meer naar de achtergrond. Patiënten met ernstig astma worden aan de hand van hun biomarker-waarde opgedeeld in twee groepen:

- patiënten met type 2 hoog (T2-hoog) astma, en
- patiënten met type 2 laag (T2-laag) astma.

Deze bewoording wijkt af van de GINA-richtlijn en de huidige NVALT-richtlijn, maar hebben dezelfde biomarkergrenzen. Omdat de bewoordingen T2-hoog en T2-laag nog niet zijn opgenomen in de Nederlandse richtlijn wordt in deze beoordeling de bewoording allergisch astma, eosinofiel astma en type 2 astma aangehouden.

Op dit moment is er volgens de NVALT voor patiënten met niet bewezen type 2 astma (T2-laag) een grote onvervulde behandelbehoefte, omdat er nog geen biological beschikbaar voor deze patiëntengroep. Daarbij moet worden opgemerkt dat een aanzienlijk deel van niet bewezen type 2 astma (T2-laag) patiënten toch T2-inflammatie blijkt te hebben bij afbouwen van de corticosteroïden en tijdens astma exacerbaties.

Voorgestelde plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

Tezepelumab kan volgens de GINA-richtlijn worden ingezet bij alle patiënten met bewezen type 2 astma (in het rapport afgekort als type 2 astma) en bij patiënten met niet bewezen type 2 astma^[6]. In de Nederlandse richtlijn 'ernstig astma' wordt voor keuze van een biological onderscheid gemaakt tussen ernstig allergisch astma, ernstig eosinofiel astma en ernstig type 2 astma^[7]. De keuze van de behandeling is daarnaast ook gebaseerd op het gebruiksgemak en eventuele co-morbiditeiten^[7]. In de Nederlandse richtlijn is er op dit moment nog geen biological die gebruikt kan worden voor de behandeling van patiënten met een niet bewezen type 2 astma^[7].

Aangezien de keuze van de behandeling afhankelijk is van het fenotype is besloten om de beoordeling op te splitsen in vier subgroepen: ernstig allergisch astma, ernstig eosinofiel astma (bloed eo's ≥ 300 cellen/ μ l of ≥ 150 cellen/ μ l bij gebruik OCS), ernstig type 2 astma (FeNO ≥ 25 ppb en/of bloed eo's ≥ 150 cellen/ μ l) en ernstig niet bewezen type 2 astma (FeNO < 25 ppb en bloed eo's < 150 cellen/ μ l).

Omalizumab is de vergelijkende behandeling voor de beoordeling van patiënten met ernstig allergisch astma. Voor de behandeling van patiënten met eosinofiel astma zijn vier biologicals beschikbaar: benralizumab, dupilumab, mepolizumab en reslizumab. Uit netwerk meta-analyses blijkt dat de effectiviteit en veiligheid van deze middelen ongeveer gelijkwaardig zijn. De studies van benralizumab sluiten qua studieduur, toedieningswijze, uitkomstmaten en patiëntenpopulatie het beste aan op de studie van tezepelumab. Om die reden is er voor gekozen om bij patiënten met ernstig eosinofiel astma te vergelijken met benralizumab. Dupilumab wordt meegenomen als vergelijkende behandeling bij patiënten met ernstig type 2 astma. Voor de behandeling van ernstig niet bewezen type 2 astma is op dit moment geen biological beschikbaar en daarom wordt er voor deze groep vergeleken met alleen de standaard onderhoudsbehandeling van astma.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Tezepelumab heeft een bredere indicatie dan de huidige biologicals voor astma. Aangezien er op basis van het fenotype van ernstig astma vier verschillende patiëntengroepen worden gedefinieerd met elk een andere vergelijkende behandeling, is er besloten om de vraagstelling, de PICO, de resultaten en de conclusies afzonderlijk voor deze deelindicaties te formuleren:

Wat is de waarde van tezepelumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met

1. ernstig allergisch astma vergeleken met omalizumab?
2. ernstig eosinofiel astma vergeleken met benralizumab?
3. ernstig type 2 astma vergeleken met dupilumab?
4. ernstig niet bewezen type 2 astma vergeleken met placebo?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Als aanvulling op de onderhoudsbehandeling met middelhoge of hoge dosis ICS en een tweede geneesmiddel voor de astmacontrole bij patiënten met: <ol style="list-style-type: none"> 1 ernstig* allergisch astma 2 ernstig* eosinofiel astma (bloed eo's \geq 300 cellen/μl of \geq 150 cellen/μl bij gebruik orale corticosteroiden) 3 ernstig* type 2 astma (FeNO \geq 25 ppb en/of bloed eo's \geq 150 cellen/μl) 4 ernstig* <u>niet</u> bewezen type 2 astma (FeNO < 25 ppb en bloed eo's < 150 cellen/μl)
Interventie	Tezepelumab (210 mg subcutaan elke 4 weken)
Controle-interventie	<ol style="list-style-type: none"> 1 Omalizumab (75-600 mg subcutaan elke 2 of 4 weken, dosis op basis van IgE-gehalte en lichaamsgewicht) 2 Benralizumab (30 mg subcutaan elke 8 weken) 3 Dupilumab (200 of 300 mg subcutaan elke 2 weken) 4 Placebo
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astmacontrole (ACQ-score) • Kwaliteit van leven (AQLQ-score of SGRQ-score) • Astma-exacerbatiefrequentie (AAER of AER) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor de gunstige effecten en ongunstige effecten is volgens de EMA richtlijn een follow-up duur van minstens 6 of 12 maanden en voor de ongunstige effecten is volgens de EMA richtlijn een follow-up duur van minstens

	12 maanden vereist ^[12] .
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd dubbelblind direct vergelijkend onderzoek wenselijk en haalbaar is.

* *Ernstig astma wordt door de beroepsgroep gedefinieerd als slechte astmacontrole (ACQ-score $\geq 1,5$) of frequente ernstige astma-aanvallen (≥ 2 per jaar) ondanks hoge dosis ICS in combinatie met LABA of patiënten of waarbij adequate astmacontrole alleen te bereiken is met chronisch gebruik van OCS.*

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

In de GINA-richtlijn worden drie behandeldoelen genoemd voor de behandeling van patiënten met astma die ook gehanteerd worden door het NHG, de NVALT en de NVK^[6]:

1. Het bereiken van goede astmacontrole
2. Het reduceren van de kans op astma-gerelateerde mortaliteit, astma-exacerbaties, persisterende luchtwegobstructie en bijwerkingen van geneesmiddelen.
3. Het voorkomen van beperkingen in dagelijkse activiteiten.

Astmacontrole (ACQ-score)

Aangezien astmacontrole een van de drie behandeldoelen is van de behandeling van astma wordt deze door de beroepsgroep beschouwd als cruciale uitkomstmaat^[7]. De astmacontrole wordt gemeten met de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ). De ACQ-vragenlijst bestaat uit zeven vragen: Vijf vragen over de symptomen van astma, één vraag over het gebruik van noodmedicatie in de afgelopen week en één vraag over het gemeten longfunctie voor gebruik van een luchtwegverwijder (pre-bronchodilator *percentage predicted forced expiratory volume in the first second* (ppFEV1))^[13]. In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende versies van de ACQ-score gebruikt, namelijk de ACQ-5, de ACQ-6 en de ACQ-7 score^[14]. De ACQ-5 score neemt alleen de eerste vijf vragen uit de vragenlijst mee in de berekening van de score, de ACQ-6 score alleen de eerste zes vragen uit de vragenlijst en de ACQ-7 score alle vragen uit de vragenlijst^[14]. Alle vragen worden gescoord op een schaal van 0 tot 6 en hiervan wordt vervolgens het gemiddelde van alle vragen berekend^[13]. De ACQ-score varieert van 0 tot 6^[13]. Hoe hoger de score, hoe slechter de astmacontrole^[13].

Klinische relevantiegrens: In de NVALT-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' wordt een verbetering van 0,5 punt voor de ACQ-score gedefinieerd als klinisch relevant^[7]. Het Zorginstituut hanteert dit daarom als klinische relevantiegrens.

Kwaliteit van leven (AQLQ-score of SGRQ-score)

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut en de NVALT beschouwd als cruciale uitkomstmaat^[7]. Volgens de EMA-richtlijn moet voor het meten daarvan een vragenlijst gebruikt worden die is gevalideerd voor de aandoening^[12]. Bij astma worden de *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) en de *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) gebruikt voor het meten van de kwaliteit van leven^[7]. De AQLQ is een vragenlijst die bestaat uit 32 vragen, onderverdeeld in vier domeinen: symptomen, activiteitenbeperking, emotioneel functioneren en omgevingsprikkels^[15, 16]. Alle vragen worden gescoord op een schaal van 0 tot 7 en hiervan wordt vervolgens het gemiddelde van alle vragen berekend^[15, 16]. De AQLQ-score varieert van 0 tot 7^[15, 16]. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven. De SGRQ is een vragenlijst die bestaat uit 50 vragen, onderverdeeld in drie

domeinen: symptomen, activiteit en impact^[17]. De SGRQ-score varieert van 0 tot 100. Hoe hoger de score, hoe slechter de kwaliteit van leven^[17].

Klinische relevantiegrens: In de NVALT-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' wordt een verbetering van 0,5 punt voor de AQLQ-score en een verbetering van 4 punten voor de SGRQ-score gedefinieerd als klinisch relevant^[7, 18]. Het Zorginstituut hanteert dit daarom als klinische relevantiegrens.

Astma-exacerbatiefrequentie (AAER of AER)

De astma-exacerbatiefrequentie is volgens de 'Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma' van de EMA een klinisch relevante uitkomstmaat^[12]. Het voorkomen van astma-exacerbaties is ook een behandeldoel voor de behandeling van astma^[6]. Echter wordt deze uitkomstmaat door de NVALT enkel aangemerkt als belangrijk en niet als cruciaal^[7]. Aangezien de astma-exacerbatiefrequentie een objectieve uitkomstmaat is en deze door de EMA als klinisch relevant wordt gezien, heeft het Zorginstituut besloten om deze uitkomstmaat mee te nemen bij de beoordeling als belangrijke uitkomstmaat. Tijdens de consultatieronde heeft de NVALT bevestigd dat de astma-exacerbatiefrequentie op dit moment de gebruikte primaire uitkomstmaat is in gerandomiseerde studies bij ernstig astma omdat deze minder beïnvloedt wordt door externe factoren zoals therapietrouw voor astmamedicatie en leefstijladviezen.

In de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' van de NVALT wordt een ernstige astma-exacerbatie gedefinieerd als een (acute) verergering van astmasymptomen waarbij een stootkuur systemische corticosteroïden moet worden gegeven^[7]. In de literatuur wordt de astma-exacerbatiefrequentie vaak uitgedrukt als de *annualised asthma exacerbation rate (AAER)* of de *asthma exacerbation rate (AER)*^[19]. Bij de AAER wordt het aantal exacerbaties per patiënt op jaarbasis berekend^[19].

Klinische relevantiegrens: In de NVALT-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' wordt 30% afname van het aantal astma-exacerbaties (risk ratio (RR) of rate ratio (IRR) $\leq 0,70$) gedefinieerd als klinisch relevant^[7]. Het Zorginstituut hanteert dit daarom als klinische relevantiegrens.

Ongunstige effecten

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'het percentage stakeholders wegens ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarste mee in de beoordeling van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig (ongecontroleerd) astma. 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:

- Direct vergelijkende gerandomiseerde dubbelblinde studies van tezepelumab vs. omalizumab, benralizumab en/of dupilumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma.
- (Netwerk) meta-analyses van gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies met tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma.

Wanneer er geen directe vergelijkende studies of meta-analyses beschikbaar waren is er voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- Gerandomiseerde dubbelblinde studies bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma die werden behandeld met tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab en die gebruikt konden worden voor een indirecte vergelijking.

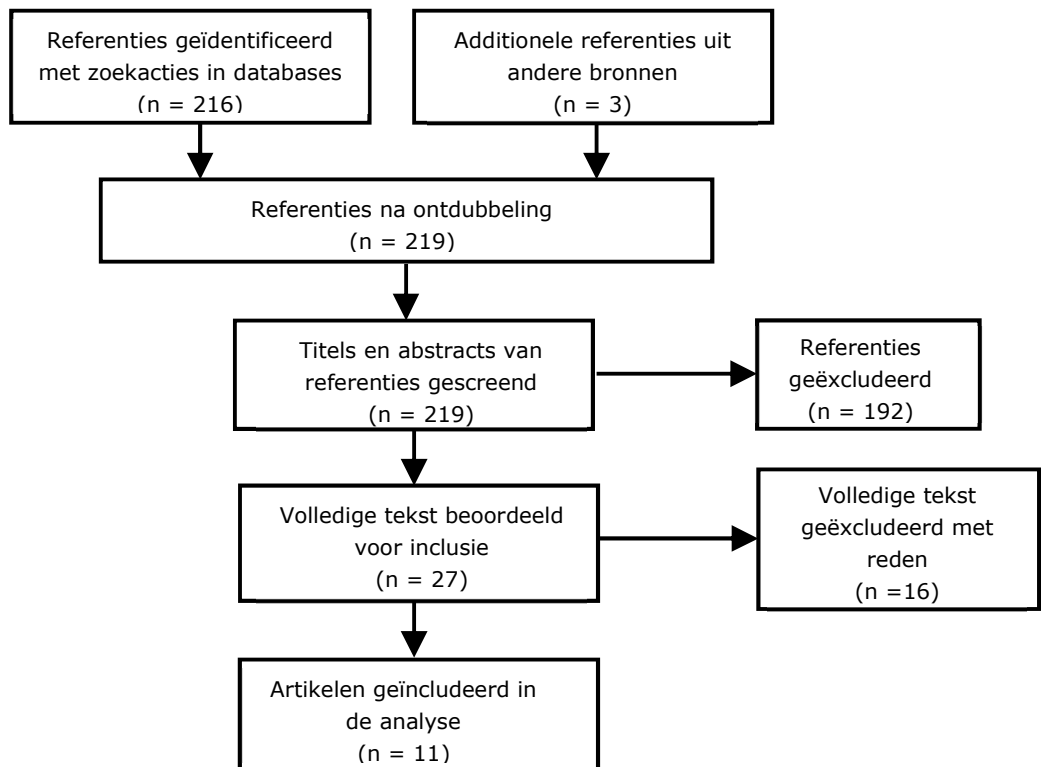
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationale studies.
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 216 referenties, waarvan 11 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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 waren geen direct vergelijkende studies. Er zijn negen placebogecontroleerde RCT's (NAVIGATOR^[19], INNOVATE^[20], EXTRA^[21], EXACT^[22], SIROCCO^[23], CALIMA^[24], ANDHI^[25], SOLANA^[26] en LIBERTY ASTHMA QUEST^[27]) en een netwerk meta-analyse (NMA) (Ando et al. 2022^[28]) die voldeden aan de PICO's. Een placebogecontroleerde RCT met omalizumab (Li et al. 2016^[29]) sloot niet geheel aan bij de patiëntenpopulatie uit de PICO, maar werd geïncludeerd in de analyse omdat het de enige fase III studie was die het effect van omalizumab op de ACQ-score heeft bepaald bij patiënten met ernstig allergisch astma.

NAVIGATOR^[19] (tezepelumab versus placebo)

NAVIGATOR is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde fase III studie. In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig (ongeccontroleerd) astma. Patiënten moesten tussen de 12 en 80 jaar oud zijn, gebruikten minstens 12 maanden een middelhoge of hoge dosering ICS gecombineerd met een andere onderhoudsbehandeling voor

astma voor minstens 3 maanden. Dagelijks gebruik van orale-corticosteroiden was toegestaan. Patiënten moesten minstens twee astma-exacerbaties hebben gehad in de afgelopen 12 maanden en een ACQ-score hebben van minstens 1,5 punten. Daarnaast moesten patiënten een pre-bronchodilator ppFEV1 hebben van maximaal 80% (of maximaal 90% bij patiënten van 12 tot 18 jaar) en aangetoonde FEV1-reversibiliteit van minstens 12%. Patiënten mochten in de afgelopen vier maanden geen andere biologica hebben gebruikt.^[19]

Patiënten werden random verdeeld over twee behandelarmen (tezepelumab 200 mg subcutaan elke 4 weken en placebo)^[19]. De behandelduur in de studie was 52 weken^[19]. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de extensiestudie (DESTINATION^[30])^[19].

De primaire uitkomstmaat was de astma-exacerbatiefrequentie gemeten als de AAER. Astmacontrole (ACQ-6 score), de kwaliteit van leven (AQLQ en SGRQ) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie.^[19]

INNOVATE^[20], EXTRA^[21], EXACT^[22] en Li et al. 2016^[29] (omalizumab versus placebo)

De effectiviteit en veiligheid van omalizumab bij patiënten met allergisch astma is onderzocht in meerdere studies. Vier van deze studies van omalizumab zullen worden meegenomen in de analyse. INNOVATE^[20], EXTRA^[21], EXACT^[22] en Li et al. 2016^[29] zijn dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde Fase III of Fase IV studies waarin de effectiviteit en veiligheid van omalizumab vergeleken werd met placebo bij patiënten met ernstig ongecontroleerd allergisch astma. Patiënten moesten tussen 12 en 75 jaar oud zijn in de INNOVATE^[20] studie, de EXTRA^[21] en de EXACT^[22] studie en moesten tussen de 18 en 75 jaar oud zijn in de studie van Li et al. 2016^[29]. Patiënten hadden ongecontroleerd astma, moesten een positieve allergeentest hebben voor een niet-seizoensgebonden allergeen en gebruikten ICS in combinatie met LABA (EXTRA^[21], INNOVATE^[20] en Li et al. 2016^[29]) of in combinatie met een andere onderhoudsbehandeling voor astma (EXACT^[22]). In de EXTRA studie en de INNOVATE studie moesten patiënten ook een serum IgE spiegel van 30-700 IU/ml hebben^[20, 21]. Patiënten moesten in de INNOVATE studie, de EXTRA studie en de studie van Li et al. 2016 een pre-bronchodilator ppFEV1 hebben van maximaal 80%^[20, 21, 29]. In de EXACT studie moesten patiënten juist een pre-bronchodilator ppFEV1 hebben van minstens 80%^[22]. In de studie van Li et al. 2016 werden alleen Chinese patiënten geïnccludeerd^[29].

Patiënten werden random ingedeeld in twee behandelarmen (omalizumab elke 2 of 4 weken en placebo)^[20-22, 29]. De behandelduur was 28 weken in de INNOVATE studie^[20], 48 weken in de EXTRA studie^[21] en 24 weken in de EXACT studie^[22] en de studie van Li et al. 2016^[29].

De primaire uitkomstmaat in de INNOVATE studie^[20], de EXTRA studie^[21] en de EXACT studie^[22] was de astma-exacerbatiefrequentie gemeten als de AER en in de studie van Li et al. 2016^[29] was dit een exploratieve uitkomstmaat. De primaire uitkomstmaat in de studie van Li et al. 2016 was de longfunctie (pre-bronchodilator FEV1)^[29]. Astmacontrole (ACQ-score) was een secundaire uitkomstmaat in de studie van Li et al. 2016^[29]. De kwaliteit van leven (AQLQ) werd meegenomen als een secundaire uitkomstmaat in de INNOVATE studie^[20], de EXTRA studie^[21] en de studie van Li et al. 2016^[29]. Daarnaast werd in alle studies ook de veiligheid meegenomen als secundaire uitkomstmaat^[20-22, 29].

SIROCCO^[23], CALIMA^[24], ANDHI^[25] en SOLANA^[26] (benralizumab versus placebo)

De effectiviteit en veiligheid van benralizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel

astma is onderzocht in vier dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studies. SIROCCO^[23], CALIMA^[24], ANDHI^[25] en SOLANA^[26] zijn dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, fase III of fase IIIb studies waarin de effectiviteit en veiligheid van benralizumab vergeleken werd met placebo bij patiënten met ernstig ongecontroleerd eosinofiel astma. Patiënten moesten tussen 12 en 75 jaar oud zijn in de SIRROCO^[23] en de CALIMA^[24] studie of moesten tussen de 18 en 75 jaar oud zijn in de ANDHI^[25] en de SOLANA^[26] studie. Patiënten gebruikten minstens 12 maanden (SIRROCO^[23], CALIMA^[24] en ANDHI^[25]) of 30 dagen (SOLANA^[26]) een hoge dosis ICS in combinatie met LABA (SIRROCO^[23], CALIMA^[24] en SOLANA^[26]) of in combinatie met een andere onderhoudsbehandeling voor astma (ANDHI^[25]). Het gebruik van meerdere middelen voor de onderhoudsbehandeling van astma was toegestaan evenals het dagelijks gebruik van OCS^[23-26]. In de SIROCCO en de CALIMA studie konden zowel patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μ l als patiënten met bloed eo's ≤ 300 cellen/ μ l deelnemen aan de studie, echter bestond de primaire analyse alleen uit patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μ l^[23, 24]. In de ANDHI en de SOLANA studie werden patiënten geïncludeerd met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μ l of in de ANDHI studie ook met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μ l (bij gebruik van OCS, co-morbiditeiten, een diagnose voor astma ≥ 18 jaar of ≥ 3 astma-exacerbaties per jaar)^[25, 26]. Patiënten moesten minstens twee astma-exacerbaties hebben gehad in de afgelopen 12 maanden en een ACQ-score hebben van minstens 1,5 punten^[23-26]. Daarnaast moesten patiënten een pre-bronchodilator ppFEV1 hebben van maximaal 80% (of maximaal 90% bij patiënten van 12 tot 18 jaar) en aangetoonde FEV1-reversibiliteit van minstens 12%^[23-26].

Patiënten in de SIROCCO en CALIMA studie werden random verdeeld over drie behandelarmen (benralizumab 30 mg elke 4 weken (Q4W), benralizumab 30 mg elke 8 weken (Q8W) en placebo)^[23, 24]. Patiënten in de benralizumab (Q8W) groep kregen eerst benralizumab 30 mg elke vier weken en na drie doses werd dit elke 8 weken^[23, 24]. Aangezien de gebruikelijke dosering^[31] van benralizumab elke acht weken 30 mg is (en de eerste drie dosissen elke vier weken), zullen de resultaten van de benralizumab Q4W groep niet worden gebruikt in de analyse. Patiënten in de ANDHI en SOLANA studie werden random verdeeld over twee behandelarmen (benralizumab 30 mg de eerste drie dosis elke 4 weken en vervolgens elke 8 weken en placebo)^[25, 26]. De behandelduur was 48 weken in de SIRROCO^[23] studie, 56 weken in de CALIMA^[24] studie, 24 weken in de ANDHI^[25] studie en 12 weken in de SOLANA^[26] studie.

De primaire uitkomstmaat in de SIRROCO^[23], CALIMA^[24] en de ANDHI^[25] studie was de astma-exacerbatiefrequentie gemeten als de AAER en in de SOLANA^[26] studie was dit de longfunctie (pre-bronchodilator FEV1). Astmacontrole (ACQ-score), de kwaliteit van leven (AQLQ of SGRQ) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studies^[23-26].

LIBERTY-ASTHMA QUEST^[27] (dupilumab versus placebo)

De effectiviteit en veiligheid van dupilumab bij patiënten met ernstig astma is onderzocht in een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, fase III studie (LIBERTY ASTHMA QUEST). In deze studie werd dupilumab vergeleken met placebo. Patiënten moesten minstens 12 jaar oud zijn, een diagnose van persistent astma hebben van langer dan 12 maanden en minstens 3 maanden een middelhoge of hoge dosering ICS gebruiken in combinatie met één of twee andere onderhoudsbehandelingen voor astma. Dagelijks gebruik van orale-corticosteroiden was toegestaan. Patiënten moesten minstens één astma-exacerbatie hebben gehad in de afgelopen 12 maanden en een ACQ-score hebben van minstens 1,5 punten. Daarnaast moesten patiënten een pre-bronchodilator ppFEV1 hebben van minstens

80% (of minstens 90% bij patiënten van 12 tot 18 jaar) en aangetoonde FEV1 reversibiliteit van minstens 12%.^[27]

Patiënten werden random ingedeeld in vier behandelarmen (2:2:1:1) (dupilumab 200 mg subcutaan elke 2 weken (oplaaddosis van 400 mg), dupilumab 300 mg subcutaan elke 2 weken (oplaaddosis van 600 mg) of gematchte placebo (1,14 ml of 2,00 ml)). De behandelduur in de studie was 52 weken. Patiënten die de studie voltooiden werd gevraagd om deel te nemen aan de extensiestudie (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE^[32]).^[27]

De primaire uitkomstmaat was de astma-exacerbatiefrequentie gemeten als de AAER. Astmacontrole (ACQ-5 score), de kwaliteit van leven (AQLQ) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie.^[27]

NMA van Ando et al. 2022^[28]

In de NMA van Ando et al. 2022 werd de effectiviteit tezepelumab, dupilumab, benralizumab en mepolizumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstige type 2 astma met elkaar vergeleken. De effectiviteitsdata van tezepelumab uit NAVIGATOR werd hierbij onder andere vergeleken met de effectiviteitsdata van dupilumab uit LIBERTY ASTHMA QUEST en de effectiviteitsdata van benralizumab uit SIROCCO, CALIMA, ANDHI en SOLANA. Daarnaast werd tezepelumab ook vergeleken met mepolizumab. Er werden 8 fase III RCT's geïnccludeerd in de NMA. Een Bayesiaanse NMA werd uitgevoerd voor de AAER, ACQ-score, AQLQ-score en de incidentie van ongunstige effecten voor zowel de algehele patiëntenpopulatie als voor specifieke subgroepen van patiënten (FeNO < 25, FeNO ≥ 25, bloed eo's < 150 cellen/μl, bloed eo's ≥ 150 cellen/μl, bloed eo's < 300 cellen/μl of bloed eo's ≥ 300 cellen/μl). De resultaten per uitkomstmaat werden in de NMA weergegeven als pair-wise comparisons en als rangvolgorden waarbij er werd uitgegaan van de SUCRA score.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

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 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Astmacontrole (ACQ-score)

Patiënten met ernstig allergisch astma (tezepelumab versus omalizumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab bij patiënten met ernstig allergisch astma wordt voor de analyse van de ACQ-score gebruik gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie^[19] voor tezepelumab en uit de studie van Li et al. 2016^[29] voor omalizumab.

In de NAVIGATOR studie was voor patiënten met ernstig allergisch astma (een positieve test voor een niet-seizoensgebonden allergie) de verandering in de ACQ-score ten opzichte van de baselinewaarde na 52 weken -1,54 punten in de tezepelumab groep en -1,25 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met ernstig allergisch astma -0,29 punten (95% BI: -0,45; -0,13)^[33]. Tezepelumab zorgde in de NAVIGATOR studie vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole bij patiënten met ernstig allergisch astma, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Na 24 weken behandeling in de studie van Li et al. 2016 was voor patiënten met ernstig allergisch astma het gemiddeld verschil (MD) tussen omalizumab en placebo -0,17 punten ($P=0,02$)^[29]. In de studie van Li et al. 2016 zorgde omalizumab vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Door het ontbreken van de betrouwbaarheidsintervallen in de studie van Li et al. 2016 is het niet mogelijk om het indirecte effect voor de vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab te berekenen. Geconcludeerd kan worden dat beide geneesmiddelen een statistisch significant effect hebben op de ACQ-score bij patiënten met ernstig allergisch astma en er lijkt geen klinisch relevant verschil in effect te zijn tussen beide geneesmiddelen op deze uitkomstmaat.

Patiënten met ernstig eosinofiel astma (tezepelumab versus benralizumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma wordt gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al 2022^[28]. In deze NMA werden voor tezepelumab en benralizumab subgroepanalyses uitgevoerd bij patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl ^[28]. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie voor tezepelumab en uit de SIROCCO, CALIMA, SOLANA en de ANDHI studie voor benralizumab^[28].

In de NAVIGATOR studie was de verandering in de ACQ-score t.o.v. de baselinewaarde na 52 weken voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl -1,78 punten in de tezepelumab groep en -1,08 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl -0,50 punten (95% BI: -0,69; -0,31)^[33]. Tezepelumab zorgde in de NAVIGATOR studie vergeleken met placebo voor een klinisch relevante verbetering van de astmacontrole bij patiënten met ernstig eosinofiel astma.

In de NMA van Ando et al. 2022 werd voor de directe vergelijking tussen benralizumab en placebo op basis van data uit de vier verschillende RCT's voor patiënten bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl een SMD berekend van -0,32 (95% BI: -0,42; -0,22)^[28]. Benralizumab zorgde in deze studies vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole bij patiënten met ernstig eosinofiel astma, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab werd in de NMA een SMD berekend van -0,18 (95% BI: -0,40; 0,03)^[28].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft vergeleken met benralizumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de astmacontrole bij patiënten met ernstig eosinofiel astma.

Patiënten met ernstig type 2 astma (tezepelumab versus dupilumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab bij patiënten met ernstig type 2 astma wordt gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al 2022^[28]. Er waren voor dupilumab voor de ACQ-score geen gegevens bekend voor de subgroep van patiënten met een FeNO \geq 25 ppb en/of bloed eo's \geq 150 cellen/ μ l^[28]. In de NMA wordt voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab gebruik gemaakt van de NAVIGATOR en de LIBERTY ASTHMA QUEST studie^[28].

In de NAVIGATOR studie werden een subgroepanalyse uitgevoerd voor patiënten met een FeNO \geq 25 ppb en voor patiënten met bloed eo's \geq 150 cellen/ μ l^[33]. Na 52 weken was de verandering in de ACQ-score t.o.v. de baselinewaarde voor patiënten met een FeNO \geq 25 ppb -1,68 punten in de tezepelumab groep en -1,24 punten in de placebogroep en voor patiënten met bloed eo's \geq 150 cellen/ μ l was dit -1,66 punten in de tezepelumab groep en -1,25 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met een FeNO \geq 25 ppb -0,45 punten (95% BI: -0,61; -0,28) en voor patiënten met bloed eo's \geq 150 cellen/ μ l -0,41 punten (95% BI: -0,56; -0,27)^[33]. Daarnaast werd in de NMA voor de algehele patiëntenpopulatie een SMD berekend van -0,31 (95% BI: -0,43; -0,19)^[28]. Voor beide subgroepen en de algehele patiëntenpopulatie zorgde tezepelumab voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole t.o.v. placebo, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

In de NMA werd voor de directe vergelijking tussen dupilumab en placebo voor de algehele patiëntenpopulatie een SMD berekend van -0,15 (95% BI: -0,28; -0,02)^[28]. Dupilumab zorgde vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole bij patiënten met ernstig astma, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab werd in de NMA een SMD berekend van -0,16 (95% BI: -0,34; 0,02)^[28].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft vergeleken met dupilumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de astma-controle bij patiënten met ernstig type 2 astma.

Patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma (tezepelumab versus placebo)

In de NAVIGATOR studie werd een subgroepanalyse uitgevoerd voor patiënten met een FeNO $<$ 25 ppb en voor patiënten met bloed eo's $<$ 150 cellen/ μ l. Er is geen subgroepanalyse uitgevoerd voor patiënten met een FeNO $<$ 25 ppb en bloed eo's $<$ 150 cellen/ μ l.^[33]

Na 52 weken in de NAVIGATOR studie was de verandering in de ACQ-score t.o.v. de baselinewaarde voor patiënten met een FeNO $<$ 25 ppb -1,32 punten in de tezepelumab groep en -1,18 punten in de placebogroep en voor patiënten met bloed eo's $<$ 150 cellen/ μ l was dit -1,17 punten in de tezepelumab groep en -1,08 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met een FeNO $<$ 25 ppb -0,14 punten (95% BI: -0,33; 0,06) en voor patiënten met bloed eo's $<$ 150 cellen/ μ l -0,09 punten (95% BI: -0,33; 0,16)^[33].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft (bewijs van hoge kwaliteit) vergeleken met placebo geen klinisch relevant effect op astmacontrole bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

Kwaliteit van leven (AQLQ-score)

Patiënten met ernstig allergisch astma (tezepelumab versus omalizumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab bij patiënten met ernstig allergisch astma wordt voor de analyse van de AQLQ-score gebruik gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie^[19] voor tezepelumab en data uit de INNOVATE^[20] en de EXTRA studie voor omalizumab^[21].

In de NAVIGATOR studie was voor patiënten met ernstig allergisch astma (een positieve test voor een niet-seizoensgebonden allergie) de verandering in de AQLQ-score ten opzichte van de baselinewaarde na 52 weken 1,55 punten in de tezepelumab groep en 1,21 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met ernstig allergisch astma 0,34 punten (95% BI: 0,17; 0,51)^[33]. Tezepelumab zorgde in de NAVIGATOR studie vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig allergisch astma, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Na 26 weken behandeling in de INNOVATE studie was voor patiënten met ernstig allergisch astma het gemiddeld verschil (MD) tussen omalizumab en placebo 0,45 punten ($P < 0,001$)^[20] en na 48 weken in de EXTRA studie was het gemiddeld verschil tussen omalizumab en placebo 0,29 punten (95% BI: 0,15; 0,43)^[21]. Omalizumab zorgde vergeleken met placebo in beide studies voor een statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig allergisch astma, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Door het ontbreken van de betrouwbaarheidsintervallen in de INNOVATE studie is het niet mogelijk om het indirecte effect voor de vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab te berekenen. Geconcludeerd kan worden dat beide geneesmiddelen een statistisch significant effect hebben op de AQLQ-score bij patiënten met ernstig allergisch astma en er lijkt geen klinisch relevant verschil in effect te zijn tussen beide geneesmiddelen op deze uitkomstmaat.

Patiënten met ernstig eosinofiel astma (tezepelumab versus benralizumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma wordt gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al 2022^[28]. In de NMA werden voor tezepelumab en benralizumab subgroepanalyses uitgevoerd bij patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl ^[28]. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie voor tezepelumab en uit de SIROCCO en CALIMA studie voor benralizumab^[28].

In de NAVIGATOR studie was de verandering in de AQLQ-score t.o.v. de baselinewaarde na 52 weken voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl 1,71 punten in de tezepelumab groep en 1,21 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl 0,51 punten (95% BI: 0,30; 0,71)^[33]. In de NMA van Ando et al werd voor de AQLQ-score een SMD berekend voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl van 0,46 (95% BI: 0,27; 0,64)^[28]. In de subgroepanalyse van de NAVIGATOR studie bij patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl zorgde tezepelumab voor een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven. Echter in de NMA werd wel een statistisch significante verbetering gevonden maar hier was het verschil t.o.v. placebo niet klinisch relevant.

In de NMA werd voor de directe vergelijking tussen benralizumab en placebo op basis van data uit de twee RCT's voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl een SMD berekend van 0,26 (95% BI: 0,14; 0,39)^[28]. Behandeling met benralizumab

resulteerde in deze studies vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl , maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab werd in de NMA een SMD berekend van 0,20 (95% BI: -0,02; 0,42)^[28].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft vergeleken met benralizumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig eosinofiel astma.

Patiënten met ernstig type 2 astma (tezepelumab versus dupilumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab bij patiënten met ernstig type 2 astma wordt gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al 2022^[28]. Er waren voor dupilumab voor de AQLQ-score geen gegevens bekend voor de subgroep van patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb en/of bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl ^[28]. In de NMA wordt voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab gebruik gemaakt van de NAVIGATOR en de LIBERTY ASTHMA QUEST studie^[28].

In de NAVIGATOR studie werden een subgroepanalyse uitgevoerd voor patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb en voor patiënten met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl ^[33]. Na 52 weken was de verandering in de AQLQ-score t.o.v. de baselinewaarde voor patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb 1,67 punten in de tezepelumab groep en 1,14 punten in de placebogroep en voor patiënten met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl was dit 1,62 punten in de tezepelumab groep en 1,21 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb 0,53 punten (95% BI: 0,35; 0,82) en voor patiënten met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl 0,41 punten (95% BI: 0,26; 0,57)^[33]. Voor patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb zorgde tezepelumab t.o.v. placebo voor een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Voor patiënten met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl zorgde tezepelumab t.o.v. placebo alleen voor een statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven. Daarnaast werd in de NMA voor de algehele patiëntenpopulatie een SMD berekend van 0,30 (95% BI: 0,18; 0,42)^[28]. In de NMA werd voor de algehele patiëntenpopulatie gevonden dat tezepelumab t.o.v. placebo zorgde voor een statistisch significante, maar niet klinische relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

In de NMA werd voor de directe vergelijking tussen dupilumab en placebo voor de algehele patiëntenpopulatie een SMD berekend van 0,18 (95% BI: 0,05; 0,32)^[28]. Daarbij werd voor de algehele patiëntenpopulatie gevonden dat dupilumab t.o.v. placebo zorgde voor een statistisch significante, maar niet klinische relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab werd in de NMA van een SMD berekend van 0,12 (95% BI: -0,06; 0,30)^[28].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft vergeleken met dupilumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig type 2 astma.

Patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma (tezepelumab versus placebo)

In de NAVIGATOR studie werden subgroepanalyses voor patiënten met een FeNO < 25 ppb en voor patiënten met bloed eo's < 150 cellen/ μl . Er is geen

subgroepanalyse uitgevoerd voor patiënten met een FeNO < 25 ppb en bloed eo's < 150 cellen/ μ l.^[33]

Voor patiënten met een FeNO < 25 ppb was de verandering in de AQLQ-score t.o.v. de baselinewaarde na 52 weken +1,22 punten in de tezepelumab groep en +1,15 punten in de placebogroep en voor patiënten met bloed eo's < 150 cellen/ μ l was dit +1,07 punten in de tezepelumab groep en +0,96 punten in de placebogroep^[33]. Het gemiddeld verschil (MD) tussen tezepelumab en placebo was voor patiënten met een FeNO < 25 ppb +0,07 punten (95% BI: -0,14; 0,28) en voor patiënten met bloed eo's < 150 cellen/ μ l +0,11 punten (95% BI: -0,16; 0,37)^[33].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft (bewijs van hoge kwaliteit) vergeleken met placebo geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

Astma-exacerbatiefrequentie

Patiënten met ernstig allergisch astma (tezepelumab versus omalizumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab bij patiënten met ernstig allergisch astma wordt voor de analyse van de astma-exacerbatiefrequentie gebruik gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie^[19] voor tezepelumab en data uit de INNOVATE^[20], de EXTRA^[21] en de EXACT^[22] studie voor omalizumab.

In de NAVIGATOR studie werd voor patiënten met ernstig allergisch astma (een positieve test voor een niet-seizoensgebonden allergie) na 52 weken behandeling een AAER gevonden van 0,85 events/jaar in de tezepelumab groep en van 2,03 events/jaar in de placebogroep^[33]. Dit geeft een IRR van 0,42 (95% BI: 0,33; 0,53)^[33]. In de NAVIGATOR studie zorgde tezepelumab voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig allergisch astma

Na 26 weken behandeling in de INNOVATE studie werd er voor patiënten met ernstig allergisch astma voor de AER vergeleken met placebo een IRR gevonden van 0,60 (95% BI: 0,43; 0,83)^[20], na 48 weken in de EXTRA studie werd er een IRR gevonden van 0,75 (95% BI: 0,61; 0,92)^[21] en na 24 weken in de EXACT studie werd er een IRR gevonden van 0,73 (95% BI: 0,44; 1,24)^[22]. Alleen in de INNOVATE studie was er sprake van een klinisch relevante vermindering van het aantal exacerbaties vergeleken met placebo. Voor de INNOVATE studie moet wel worden opgemerkt dat er alleen een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties gevonden werd nadat er door de EMA gevraagd was naar een post-hoc analyse bij patiënten met een serum IgE > 76 IE/ml^[34, 2]. Om die reden werd de uiteindelijke geregistreerde indicatie dan ook beperkt tot deze groep patiënten. Er zijn voor deze subgroep van patiënten geen gegevens bekend uit de EXTRA studie^[21] en de EXACT studie^[22]. In de EXTRA studie werd er wel een statistisch significante vermindering gevonden vergeleken met placebo, maar het gevonden effect ligt net onder de klinische relevantiegrens van 30% afname van het aantal astma-exacerbaties. In de EXACT studie werd er geen statistisch significant effect gevonden op het aantal astma-exacerbaties. Echter moet er voor deze studie worden opgemerkt dat door het lage patiëntaantal de studie niet voldoende power had om een klinisch relevant effect te kunnen detecteren en dat tussentijds besloten werd om het protocol aan te passen en ook patiënten te includeren die in het afgelopen jaar geen astma-exacerbaties hadden gehad^[22].

Vanwege de grote verschillen tussen de studies van omalizumab en tezepelumab en de complexiteit van de beoordeling is besloten om geen indirect effect voor de

vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab te berekenen. Geconcludeerd kan worden dat beide geneesmiddelen waarschijnlijk zorgen voor een statistisch significante vermindering van het aantal astma-exacerbaties. Voor omalizumab zijn er grote inconsistenties in de gevonden resultaten in de verschillende studies, waardoor het niet goed mogelijk is om te beoordelen of er ook sprake is van een klinisch relevant effect op het aantal astma-exacerbaties.

Patiënten met ernstig eosinofiel astma (tezepelumab versus benralizumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma wordt gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al 2022^[28]. In de NMA werden voor tezepelumab en benralizumab subgroepanalyses uitgevoerd bij patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl ^[28]. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie voor tezepelumab en uit de SIROCCO en CALIMA studie voor benralizumab^[28].

In de NAVIGATOR studie werd voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl na 52 weken behandeling een AAER gevonden van 0,79 events/jaar in de tezepelumab groep en van 2,66 events/jaar in de placebogroep^[33]. De IRR voor de directe vergelijking tussen tezepelumab en placebo was 0,30 (95% BI: 0,22; 0,40)^[33]. In de NMA was de berekende IRR voor tezepelumab gelijk aan de waarde die gevonden werd in de studie^[28]. In de NAVIGATOR studie zorgde tezepelumab voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig eosinofiel astma.

In de NMA werd voor de directe vergelijking tussen benralizumab en placebo op basis van data uit de twee RCT's voor patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μl een IRR berekend van 0,59 (95% BI: 0,49; 0,72)^[28]. Benralizumab zorgde in deze twee studies dus voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties ten opzichte van placebo.

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab werd in de NMA van een IRR berekend van 0,51 (95% BI: 0,36; 0,73)^[28].

Gradeconclusie:

Tezepelumab resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op astma-exacerbaties ten opzichte van benralizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma.

Patiënten met ernstig type 2 astma (tezepelumab versus dupilumab)

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab bij patiënten met ernstig type 2 astma wordt gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al 2022^[28]. In de NMA wordt voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab gebruik gemaakt van de NAVIGATOR en de LIBERTY ASTHMA QUEST studie^[28].

In de NAVIGATOR studie werd na een behandelduur van 52 weken voor patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb een AAER gevonden van 0,82 events/jaar in de tezepelumab groep en 2,52 events/jaar in de placebogroep en voor patiënten met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl werd een AAER gevonden van 0,89 events/jaar in de tezepelumab groep en 2,24 events/jaar in de placebogroep^[33]. De IRR voor de directe vergelijking tussen tezepelumab en placebo was 0,32 (95% BI: 0,25; 0,42) voor patiënten met een FeNO ≥ 25 ppb en 0,39 (95% BI: 0,32; 0,49) voor patiënten met bloed eo's ≥ 150 cellen/ μl ^[33]. In beide groepen zorgde tezepelumab dus voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo. In de NMA was de IRR voor beide subgroepen gelijk aan de waarde die werd gevonden in de NAVIGATOR studie^[28].

In de NMA werd voor de directe vergelijking tussen dupilumab en placebo op basis van data uit de LIBERTY ASTHMA QUEST studie voor patiënten met een FeNO \geq 25 ppb een IRR berekend van 0,37 (95% BI: 0,27; 0,52) en voor patiënten met bloed eo's \geq 150 cellen/ μ l een IRR berekend van 0,40 (95% BI: 0,30; 0,52)^[28]. In beide groepen zorgde dupilumab dus voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo.

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab werd in de NMA een IRR berekend van 0,86 (95% BI: 0,57; 1,31) voor patiënten met een FeNO \geq 25 ppb en van 0,99 (95% BI: 0,70; 1,40) voor patiënten met bloed eo's \geq 150 cellen/ μ l ^[28].

Gradeconclusie:

Tezepelumab heeft vergeleken met dupilumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kans op astma-exacerbaties bij patiënten met ernstig type 2 astma.

Patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma (tezepelumab versus placebo)

In eerste instantie was er in de NAVIGATOR studie geen subgroepanalyse uitgevoerd voor patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma. De EMA heeft de registratiehouder verzocht om een post-hoc analyse uit te voeren voor deze subgroep en deze data is vermeld in de EPAR van tezepelumab. Deze subgroep betrof 159 van de in totaal 1059 geïnccludeerde patiënten. In de NAVIGATOR studie waren er 77 astma-exacerbaties (N=82) in tezepelumab groep en 89 astma-exacerbaties (N=77) in de placebogroep in de subgroep van patiënten met een FeNO < 25 ppb en bloed eo's < 150 cellen/ μ l. De AAER was 1,12 (95% BI: 0,79; 1,59) voor de tezepelumab groep en 1,42 (95% BI: 1,01; 1,37) voor de placebogroep. Dit geeft een IRR van 0,79 (95% BI: 0,48; 1,28).^[33]

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat tezepelumab resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op astma-exacerbaties ten opzichte van placebo bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

Gepoolde analyse NAVIGATOR en PATHWAY studie voor patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma:

Voor patiënten met niet bewezen type 2 astma is in de EPAR ook een gepoolde analyse voor de astma-exacerbatiefrequentie uitgevoerd op basis van data van de subgroepanalyses uit de NAVIGATOR en de PATHWAY studie.^[33]

De PATHWAY studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 2 studie waarin de effectiviteit en veiligheid van drie verschillende doses van tezepelumab is onderzocht bij patiënten van 18 jaar en ouder met ernstig (ongecontroleerd) astma^[40]. Patiënten werden random verdeeld over vier behandelarmen (tezepelumab 70mg subcutaan elke 4 weken; tezepelumab 210 mg subcutaan elke 4 weken; tezepelumab 280 mg subcutaan elke 2 weken; placebo). De behandelduur in de studie was 52 weken^[40]. De AAER was de primaire uitkomstmaat in deze studie^[40]. Voor patiënten met niet bewezen type 2 astma werd er voor tezepelumab vergeleken met placebo in een post-hoc analyse een IRR gevonden van 0,22 (95% BI: 0,06;0,78)^[33]. Deze subgroep betrof 48 patiënten van de in totaal 276 geïnccludeerde patiënten^[33]. Tezepelumab zorgde in de PATHWAY studie dus voor een klinisch relevante verlaging van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met niet bewezen type 2 astma.

Op basis van de data uit de NAVIGATOR en de PATHWAY studie werd er in de gepoolde analyse een IRR gevonden van 0,63 (95% BI: 0,40;1,00) voor patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma^[33]. De puntschatter van dit effect wijst op een klinisch relevante verlaging van het aantal astma-exacerbaties, echter wordt de grens van klinische relevantie wel overschreden door het betrouwbaarheidsinterval.

In de PATHWAY studie werd voor alle subgroepen een groter effect gevonden op de astma-exacerbatiefrequentie voor de tezepelumab 210 mg groep vergeleken met de tezepelumab 210 mg groep uit de NAVIGATOR studie^[33]. Verklaring voor het verschil in effect tussen beide studies zou kunnen zijn dat de patiënten in NAVIGATOR studie ernstiger astma hadden dan patiënten in de PATHWAY studie^[33]. Zo waren er in de PATHWAY studie meer patiënten die een middelhoge dosering ICS gebruikten dan in de NAVIGATOR studie en hadden patiënten in de PATHWAY studie jaarlijks minder astma-exacerbaties dan patiënten in de NAVIGATOR studie^[19, 40]. Een andere mogelijke reden is dat alleen volwassenen konden deelnemen aan de PATHWAY studie terwijl aan de NAVIGATOR studie zowel adolescenten als volwassenen konden deelnemen. De deelname van adolescenten aan de NAVIGATOR studie (7,9% van de patiënten (N=82)) zou invloed kunnen hebben op de gevonden effecten in de algehele studiepopulatie, omdat er voor deze groep een minder groot effect werd gevonden op het aantal astma-exacerbaties dan voor volwassenen^[33]. De overige baselinekarakteristieken waren gelijk tussen beide studies^[33].

De EMA concludeerde op basis van de data uit de gepoolde analyse dat tezepelumab ook voor patiënten met niet bewezen type 2 astma zorgt voor een klinisch relevante verlaging van het aantal astma-exacerbaties en dat tezepelumab effectief is voor zowel patiënten met bewezen type 2 astma als patiënten met niet bewezen type 2 astma.^[33]

3.3.1

Overige overwegingen

NMA van Ando et al. 2022: resultaten voor patiënten met ernstig astma ongeacht biomarkers

In de NMA van Ando et al. 2022 werden ook analyses uitgevoerd voor tezepelumab, benralizumab en dupilumab bij alle patiënten met ernstig astma ongeacht de waarde voor bloed eo's of FeNO^[28]. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel 2. In de tabel zijn ook de waarden opgenomen die werden gevonden voor mepolizumab vergeleken met placebo. In deze analyses is duidelijk zichtbaar dat de betrouwbaarheidsintervallen van de effecten op de ACQ-score en de AQLQ-score en de AAER score van de verschillende geneesmiddelen elkaar overlappen^[28]. Alle geneesmiddelen zorgen voor een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo en zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven bij de patiënten met ernstig ongecontroleerd astma^[28]. Er zijn echter wel verschillen in de effectiviteit bij subpopulaties van patiënten aangezien benralizumab, mepolizumab en dupilumab geregistreerd zijn voor specifieke subpopulaties binnen de patiëntengroep met ernstig astma.

Tabel 2: Resultaten voor de algehele patiëntenpopulatie van patiënten met ernstig astma ongeacht bloed eo's of FeNO in de NMA van Ando et al.^[28]

Uitkomstmaat	Tezepelumab versus placebo	Benralizumab versus placebo	Dupilumab versus placebo	Mepolizumab versus placebo
ACQ-score	SMD: -0,31 (95% BI: -0,43;-0,19)	SMD: -0,24 (95% BI: -0,32;-0,16)	SMD: -0,15 (95% BI: -0,28;-0,02)	SMD: -0,39 (95% BI: -0,52;-0,26)
AQLQ-score	SMD: 0,30 (95% BI : 0,18;0,42)	SMD: 0,19 (95% BI: 0,09;0,29)	SMD: 0,18 (95% BI : 0,05;0,32)	-

Uitkomstmaat	Tezepelumab versus placebo	Benralizumab versus placebo	Dupilumab versus placebo	Mepolizumab versus placebo
AAER	IRR: 0,44 (95% BI: 0,37;0,53)	IRR: 0,60 (95% BI: 0,53;0,68)	IRR: 0,54 (95% BI: 0,42;0,68)	IRR: 0,44 (95% BI: 0,36;0,55)

Patiënten met ernstig astma die chronisch orale corticosteroiden gebruiken

De effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig astma die orale corticosteroiden gebruiken is onderzocht in de SOURCE studie^[35]. De resultaten van de SOURCE studie zijn te zien in tabel 2. De effecten van tezepelumab t.o.v. placebo op de ACQ-score, AQLQ-score en de AAER kwamen ongeveer overeen met de effecten die eerder gezien werden in de NAVIGATOR studie^[35, 19].

Voor benralizumab en dupilumab zijn er ook studies uitgevoerd bij patiënten met ernstig astma die orale corticosteroiden gebruiken^[36, 37]. Voor benralizumab was dit de ZONDA studie^[36] en voor dupilumab was dit de LIBERTY ASTHMA VENTURE studie^[37] (tabel 2). In beide studies waren de effecten van benralizumab en dupilumab op de ACQ-score, de AQLQ-score en de AAER ongeveer gelijk aan de effecten die eerder voor deze uitkomstmaten werden gevonden in de SIRROCCO, CALIMA en LIBERTY ASTHMA QUEST studie. Het effect van tezepelumab op de ACQ-score, de AQLQ-score en de AAER in de SOURCE studie is ongeveer even groot als het effect van benralizumab en dupilumab op deze uitkomstmaten bij patiënten met ernstig astma die orale corticosteroiden gebruiken

Tabel 3: Resultaten voor tezepelumab, benralizumab en dupilumab uit de SOURCE^[35], de ZONDA^[36] en de LIBERTY ASTHMA VENTURE^[37] studie.

Studie	SOURCE ^[35]	ZONDA ^[36]	LIBERTY ASTHMA VENTURE ^[37]
Follow-up duur	48 weken	28 weken	24 weken
Behandelarmen	Tezepelumab (N=74) versus placebo (N=76)	Benralizumab (N=73) versus placebo (N=75)	Dupilumab (N=103) versus placebo (N=107)
AAER	IRR: 0,69 (95% BI: 0,44;1,09)	IRR: 0,30 (95% BI: 0,17;0,53)	RR: 0,41 (95% BI: 0,26;0,63)
ACQ-score	MD: -0,37 (95% BI: -0,71;-0,02)	MD: -0,24 (95% BI: -0,55;0,08)	MD: -0,47 (95% BI: -0,76;-0,18)
AQLQ-score	MD: 0,36 (95% BI: 0,01;0,70)	MD: 0,23 (95% BI: -0,08;0,53)	-

Lange termijn effectiviteit van tezepelumab in extensiestudies

De lange-termijn-effectiviteit van tezepelumab is onderzocht in de DESTINATION studie^[30]. De DESTINATION studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waaraan patiënten konden deelnemen die de NAVIGATOR of de SOURCE studie hadden voltooid^[30]. In deze studie werden patiënten in de placebogroep opnieuw gerandomiseerd (1:1) over twee behandelarmen (tezepelumab of placebo)^[30]. De behandelduur in de DESTINATION studie was 52 weken voor patiënten uit de NAVIGATOR studie en 56 weken voor patiënten uit de SOURCE studie^[30]. De primaire uitkomstmaat was veiligheid en de astma-exacerbatiefrequentie was de secundaire uitkomstmaat van deze studie^[30]. In tabel 3 staan de resultaten voor de DESTINATION studie voor patiënten uit de NAVIGATOR studie. Uit deze studie blijkt dat de effect op de astma-exacerbaties behouden blijft na 104 weken behandeling^[30]. De behandeling met tezepelumab resulteerde na behandelduur van 104 weken in een klinisch relevante verlaging van de kans op astma-exacerbaties vergeleken met placebo^[30].

Voor benralizumab en dupilumab is ook de lange-termijn-effectiviteit onderzocht in extensiestudies. Voor benralizumab was dit de BORA studie^[38, 39] en voor dupilumab was dit de LIBERTY ASTHMA TRAVERSE studie^[32]. De resultaten van deze studies is te zien in tabel 3. Uit de gegevens van deze studies blijkt ook dat de effectiviteit van benralizumab en dupilumab op de lange termijn gelijk blijft of iets verbetert. Op basis van deze gegevens is te concluderen dat de effectiviteit van tezepelumab, benralizumab en dupilumab ook op de lange termijn behouden blijft.

Tabel 4: Resultaten voor tezepelumab, benralizumab en dupilumab uit de DESTINATION^[30], de BORA^[38, 39] en de LIBERTY ASTHMA TRAVERSE^[32] studie.

Studie	DESTINATION ^[30]	BORA ^[38, 39]	LIBERTY ASTHMA TRAVERSE ^[32]
Follow-up duur	52 weken	56 weken (volwassenen) of 108 weken (adolescenten)	96 weken
Type studie	Dubbelblinde RCT	Open-label extensiestudie	Open-label extensiestudie
Behandelarmen	Tezepelumab versus placebo	Benralizumab → benralizumab en placebo → benralizumab	Dupilumab → dupilumab en placebo → dupilumab
AAER	Tezepelumab AAER: 0,82 events/jaar (95% BI: 0,71;0,95) Placebo AAER: 1,93 events/jaar (95% BI: 1,70;2,20) IRR: 0,42 (95% BI: 0,35;0,51)	Patiënten met bloed eo's ≥300 cellen/μl: Benralizumab → benralizumab: AAER: 0,48 events/jaar Placebo → benralizumab: AAER: 0,60 events/jaar	Dupilumab → dupilumab: AAER: 0,36 events/jaar (week 0-48) AAER: 0,28 events/jaar (week 48-96) Placebo → dupilumab: AAER: 0,39 events/jaar (week 0-48) AAER: 0,28 events/jaar (week 48-96)

3.4

Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten en de ernstige ongunstige effecten genoemd in de SmPC van tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab staan weergegeven in tabel 4. De meeste ongunstige effecten van tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard^[31, 1, 41, 42].

Tabel 5: Ongunstige effecten van tezepelumab vergeleken met omalizumab, benralizumab en dupilumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma.

	tezepelumab ^[41]	omalizumab ^[41]	benralizumab ^[31]	dupilumab ^[42]
meest frequent		Zeer vaak (≥1/10): Koorts.		
	Vaak (≥1/100, <1/10): Faryngitis, huiduitslag, artralgie en reactie op de injectieplaats.	Vaak (≥1/100, <1/10): Hoofdpijn, pijn in de bovenbuik, artralgie en reactie op de injectieplaats.	Vaak (≥1/100, <1/10): Faryngitis, huiduitslag, hoofdpijn, koorts en reactie op de injectieplaats.	Vaak (≥1/100, <1/10): (Allergische) conjunctivitis, orale herpes, eosinofilie, artralgie en reactie op de injectieplaats.

ernstig	Ernstige overgevoeligheidsreactie (o.a. anafylaxie)	Ernstige overgevoeligheidsreactie (o.a. serumziekte, angio-oedeem en anafylaxie), idiopathische trombocytopenie en allergische granulomateuze vasculitis.	Ernstige overgevoeligheidsreactie (o.a. anafylaxie)	Ernstige overgevoeligheidsreactie (o.a. serumziekte, angio-oedeem en anafylaxie),
---------	---	---	---	---

Incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In de NAVIGATOR studie is geen data te vinden over de incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten. In de EPAR is wel data opgenomen voor de primary safety pool die bestond uit patiënten die hadden deelgenomen aan de NAVIGATOR studie of de PATHWAY studie^[33]. Voor de interventie-gerelateerde ongunstige effecten was er geen data beschikbaar per subgroep en werd dus de data van de algehele studiepopulatie gebruikt.

In de gepoolde analyse van de NAVIGATOR en de PATHWAY studie had 0,9% (6/665) van de patiënten in de tezepelumab groep en 0,7% (5/665) in de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[33]. Voor de ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,21 (95% BI: 0,37; 3,94).

Patiënten met ernstig allergisch astma (tezepelumab versus omalizumab)

Een indirecte vergelijking voor tezepelumab en omalizumab werd uitgevoerd op basis van gegevens uit de gepoolde analyse in de EPAR van tezepelumab^[33] en de INNOVATE studie van omalizumab^[20]. Alhoewel de studieduur van de INNOVATE studie korter is dan de vereiste studieduur van 12 maanden voor ongunstige effecten, was dit de enige studie die data vermeldde over ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Om deze reden heeft het Zorginstituut besloten om de data uit de INNOVATE studie te gebruiken voor de analyse.

In de INNOVATE studie had 0,41% (1/245) van de patiënten in de omalizumab groep en geen (0/237) van de patiënten in de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten na 28 weken follow-up^[20]. Voor de ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten voor omalizumab vergeleken met placebo werd door het Zorginstituut een RR berekend van 2,90 (95% BI: 0,12; 70,89).

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,42 (95% BI: 0,01; 12,54).

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat tezepelumab resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten ten opzichte van omalizumab bij patiënten met ernstige eosinofiele astma.

Patiënten met ernstig eosinofiel astma (tezepelumab versus benralizumab)

De incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in de NMA van Ando et al. 2022. Om die reden werd er een indirecte

vergelijking uitgevoerd waarbij gebruik gemaakt is van gegevens uit de gepoolde analyse in de EPAR van tezepelumab^[33], de SIROCCO^[23] en de CALIMA^[24] studie. De gegevens uit de ANDHI studie^[25] werden in deze analyse niet gebruikt, omdat de studieduur van deze studie veel korter was (24 weken) dan de vereiste studieduur van 12 maanden voor ongunstige effecten.

In de SIROCCO studie^[23] had geen (0/394) van de patiënten in de benralizumab groep en 0,25% (1/407) van de patiënten in de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten en in de CALIMA studie^[24] was dit 0,47% (2/428) van de patiënten in de benralizumab groep en 0,23% (1/440) van de patiënten in de placebo groep. Voor de ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd op basis van de gepoolde data uit de SIROCCO en de CALIMA studie een RR voor benralizumab vergeleken met placebo berekend van 1,08 (95% BI: 0,16; 7,36).

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,12 (95% BI: 0,12; 10,63).

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat tezepelumab resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten ten opzichte van benralizumab bij patiënten met ernstige eosinofiele astma.

Patiënten met ernstig type 2 astma (tezepelumab versus dupilumab)

De incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in de NMA van Ando et al 2022. Om die reden werd er een indirecte vergelijking uitgevoerd waarbij gebruik gemaakt is van gegevens uit de gepoolde analyse in de EPAR van tezepelumab^[33] en de gepoolde analyse in de EPAR van dupilumab^[43].

In de gepoolde analyse van de DRI2B en de LIBERTY ASTHMA QUEST studie had 0,45% (7/1564) van de patiënten in de dupilumab groep en 0,13% (1/792) van de patiënten in de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[43]. Voor de ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten voor dupilumab vergeleken met placebo werd door het Zorginstituut een RR berekend van 3,54 (95% BI: 0,44; 28,76).

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,34 (95% BI: 0,03; 3,78).

Gradeconclusie:

Tezepelumab resulteert vergeleken met dupilumab mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij patiënten met ernstig type 2 astma, echter een klinisch relevante verhoging kan niet uitgesloten worden.

Patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma (tezepelumab versus placebo)

Er was geen data beschikbaar voor de subgroep van patiënten met niet bewezen type 2 astma, echter vanwege het lage aantal events is het waarschijnlijk dat de gegevens van de algehele studiepopulatie representatief zijn voor deze subgroep.

Zoals eerder vermeld werd door het Zorginstituut voor de ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten een RR berekend van 1,21 (95% BI: 0,37; 3,94) ten opzichte van placebo.

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat tezepelumab resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op het optreden van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten ten opzichte van placebo bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Voor de stakers als gevolg van ongunstige effecten was er geen data beschikbaar per subgroep en dus werd er voor de analyse de data van de algehele studiepopulatie gebruikt.

In de NAVIGATOR studie stakten 11 (2,1%) patiënten in de tezepelumab groep en 19 (3,6%) patiënten in de placebogroep de behandeling als gevolg ongunstige effecten^[19]. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten voor de directe vergelijking tussen tezepelumab en placebo een RR berekend van 0,58 (95% BI 0,28; 1,21).

Patiënten met ernstig allergisch astma (tezepelumab versus omalizumab)

De indirecte vergelijking voor tezepelumab en omalizumab werd uitgevoerd op basis van gegevens uit de NAVIGATOR en de EXTRA studie. De gegevens uit de INNOVATE studie en de EXACT studie werden niet gebruikt, omdat de studieduur van deze studies veel korter was (28 weken en 24 weken) dan de vereiste studieduur van 12 maanden voor ongunstige effecten.

In de EXTRA studie stakten 16 (3,7%) patiënten in de omalizumab groep en 10 (2,4%) patiënten in de placebogroep de behandeling wegens ongunstige effecten^[21]. Voor de stakers als gevolg van ongunstige effecten werd voor de directe vergelijking tussen omalizumab en placebo een RR berekend van 1,57 (95% BI: 0,74; 3,42).

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,36 (95% BI: 0,13;1,07).

Gradeconclusie:

Tezepelumab resulteert vergeleken met omalizumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op stakers als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met ernstig allergisch astma.

Patiënten met ernstig eosinofiel astma (tezepelumab versus benralizumab)

Het aantal stakers wegens ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in de NMA van Ando et al. 2022. Om die reden werd er een indirecte vergelijking uitgevoerd waarbij gebruik gemaakt is van gegevens uit de NAVIGATOR^[19], de SIROCCO^[23] en de CALIMA^[24] studie. De gegevens uit de ANDHI^[25] studie werden in deze analyse niet gebruikt, omdat de studieduur van deze studie veel korter was (24 weken) dan de vereiste studieduur van 12 maanden voor ongunstige effecten.

In de SIROCCO studie^[23] stakten 8 (2,0%) patiënten in de benralizumab groep en 3 (0,74%) patiënten in de placebogroep de behandeling als gevolg ongunstige effecten en in de CALIMA studie^[24] waren dit 10 (2,3%) patiënten in de benralizumab groep en 4 (0,91%) patiënten in de placebogroep. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten voor de directe vergelijking tussen tezepelumab en placebo een RR berekend van 0,58 (95% BI 0,28;1,21). Voor de stakers als gevolg van ongunstige effecten werd voor de directe vergelijking tussen benralizumab en placebo op basis van de gepoolde data uit de

SIROCCO en de CALIMA studie een RR berekend van 2,65 (95% BI: 1,11;6,31).

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,21 (95% BI: 0,07;0,68).

Gradeconclusie:

Tezepelumab resulteert vergeleken met benralizumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op stakers als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met ernstig eosinofiel astma.

Patiënten met ernstig type 2 astma (tezepelumab versus dupilumab)

Het aantal stakers wegens ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in de NMA van Ando et al. Om die reden werd er een indirecte vergelijking uitgevoerd waarbij gebruik gemaakt is van gegevens uit de NAVIGATOR^[19] en de LIBERTY ASTHMA QUEST^[27] studie.

In de LIBERTY ASTHMA QUEST studie staakten 63 (5,0%) patiënten in de dupilumab groep en 29 (4,6%) patiënten in de placebogroep de behandeling als gevolg ongunstige effecten^[27]. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten voor de directe vergelijking tussen dupilumab en placebo een RR berekend van 1,09 (95% BI 0,71; 1,68).

Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,53 (95% BI: 0,23; 1,25).

Gradeconclusie:

Tezepelumab resulteert vergeleken met dupilumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op stakers als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met ernstig type 2 astma.

Patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma (tezepelumab versus placebo)

Er was geen data beschikbaar voor de subgroep van patiënten met niet bewezen type 2 astma, echter vanwege het lage aantal events is het waarschijnlijk dat de gegevens van de algehele studiepopulatie representatief zijn voor deze subgroep.

Zoals eerder vermeld werd door het Zorginstituut voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten voor de directe vergelijking tussen tezepelumab en placebo een RR berekend van 0,58 (95% BI 0,28;1,21).

Gradeconclusie:

Tezepelumab resulteert vergeleken met placebo waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op stakers als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

3.4.1

Overige overwegingen

Lange termijn veiligheid van tezepelumab in extensiestudies

Voor de lange termijn veiligheid is er op dit moment één gerandomiseerde placebogecontroleerde extensiestudie afgerond. Dit is de DESTINATION studie waarin de lange termijn veiligheid en effectiviteit zijn onderzocht bij patiënten met ernstig astma die eerder hadden deelgenomen aan de NAVIGATOR of de SOURCE studie^[30]. De totale behandelduur inclusief de behandelduur uit de oorspronkelijk studies was voor alle patiënten 104 weken^[30]. Het merendeel van de ongunstige effecten die gevonden werden in de extensiestudie waren mild tot matig ernstig van aard^[30]. Van de patiënten die eerder deelnamen aan de NAVIGATOR studie hadden 72 patiënten (13,6%) in de tezepelumab groep en 87 patiënten (16,4%) in de

placebogroep een ernstig ongunstig effect in de DESTINATION studie^[30, 33]. Er zijn geen gegevens bekend uit deze studie over het aantal interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten^[30, 33]. Van de patiënten die eerder deelnamen aan de NAVIGATOR studie stakten 15 patiënten (2,8%) in de tezepelumab groep en 21 patiënten (4%) in de placebogroep de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[30, 33]. Het bijwerkingenprofiel van tezepelumab in de DESTINATION studie kwam overeen met wat eerder gevonden werd in de NAVIGATOR studie en de SOURCE studie. Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd^[30, 33]. Uit deze lange termijnstudie blijkt dus dat tezepelumab ook op de lange termijn relatief weinig ernstige ongunstige effecten veroorzaakt en dat het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten gering is.

3.5 Ervaring

De ervaring met tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab is weergegeven in tabel 6. De ervaring met tezepelumab, benralizumab en dupilumab is op dit moment nog beperkt. De ervaring met omalizumab is ruim.

Tabel 6: Ervaring met tezepelumab vergeleken met omalizumab, benralizumab en dupilumab.

	<i>tezepelumab</i> ^[1]	<i>omalizumab</i> ^[41]	<i>benralizumab</i> ^[31]	<i>dupilumab</i> ^[42]
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022)		X (2018, 1044 gebruikers)	X (2019, 877 gebruikers)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>				
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (2009, 1524 gebruikers)		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Er zijn geen verschillen in de contra-indicaties tussen tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab.^[1, 31, 41, 42]

Specifieke groepen

Ouderen

Voor zowel tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab is er geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten^[1, 31, 41, 42]. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar^[41] en er zijn geen gegevens over het gebruik van benralizumab bij patiënten ouder dan 75 jaar^[31].

Pediatrische patiënten

Tezepelumab kan worden toegepast bij kinderen vanaf 12 jaar met ernstig astma. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van tezepelumab bij kinderen jonger dan 12 jaar.^[1]

Omalizumab kan afhankelijk van de indicatie worden toegepast bij kinderen vanaf 6 jaar. Voor omalizumab is de werkzaamheid en veiligheid niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar met ernstig astma, kinderen jonger dan 12 jaar met chronische spontane urticaria en kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen.^[41]

Benralizumab kan alleen worden gebruikt door patiënten vanaf 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van benralizumab is niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar.^[31]

Dupilumab kan afhankelijk van de indicatie worden toegepast bij kinderen vanaf 6 maanden met een lichaamsgewicht van minimaal 5 kg. Voor dupilumab zijn de werkzaamheid en veiligheid niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar met ernstig astma, kinderen jonger dan 6 maanden met atopische dermatitis, kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen of prurigo nodularis en kinderen jonger dan 12 jaar met eosinofiele oesofagitis.^[42]

Nierfunctiestoornis

De dosering van tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis, omdat deze geneesmiddelen niet renaal geklaard worden^[1, 31, 41, 42]. Voor tezepelumab, benralizumab en dupilumab zijn er geen gegevens bekend over het gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min)^[1, 31, 42]. Het gebruik van omalizumab bij patiënten met een nierfunctiestoornis is in zijn geheel niet onderzocht^[41].

Leverfunctiestoornis

De dosering van tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis, omdat deze geneesmiddelen niet hepatisch geklaard worden. Voor al deze geneesmiddelen zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.^[1, 31, 41, 42]

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (< 300 zwangerschappen) over het gebruik van tezepelumab, benralizumab en dupilumab bij zwangere vrouwen^[31, 1, 42]. Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van tezepelumab, benralizumab en dupilumab te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel van het gebruik ervan opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Er is een matige hoeveelheid gegevens (300-1000 zwangerschappen) over het gebruik van omalizumab bij zwangere vrouwen^[41]. Indien er een klinische indicatie is voor omalizumab, kan het gebruik van omalizumab tijdens de zwangerschap worden overwogen^[41].

Benralizumab en dupilumab mogen niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven^[31, 42]. Tezepelumab mag door vrouwen die borstvoeding geven enkel niet worden gebruikt tijdens de eerste paar dagen na de geboorte van het kind^[1]. Het gebruik van omalizumab kan worden overwogen bij vrouwen die borstvoeding geven indien zijn voor omalizumab een klinische indicatie hebben^[41].

Er zijn voor tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab geen aanwijzingen van een verminderde vruchtbaarheid bij zowel mannen als vrouwen^[1, 31, 41, 42].

Interacties

Er zijn verschillen in de interacties tussen tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab^[1, 31, 41, 42].

Waarschuwingen en voorzorgen

Tezepelumab kan door het blokkeren van het thymisch stromaal lymfopoëtiene (TSLP) theoretisch de kans op ernstige infecties verhogen. Om die reden mag tezepelumab niet gestart worden bij patiënten met bestaande ernstige infecties en moet de behandeling tijdelijk gestaakt worden bij patiënten die ernstige infecties ontwikkelen.^[1]

De behandeling met tezepelumab moet gestaakt worden bij een ernstig acuut cardiaal voorval tot deze gestabiliseerd is. In een lange-termijn-studie werd een numerieke onbalans in ernstige cardiale episoden waargenomen bij tezepelumab in vergelijking met placebo. Een causaal verband is niet aangetoond en een risicogroep is niet geadviseerd. De patiënt dient voorafgaand aan de behandeling te worden geïnformeerd over de symptomen van een cardiaal voorval (o.a. pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en patiënten te adviseren om medische hulp in te schakelen bij het optreden van deze symptomen.^[1]

Omalizumab en dupilumab kunnen in zeldzame gevallen systemische eosinofilie en eosinofiele aandoeningen veroorzaken waaronder eosinofiele pneumonie, eosinofiele granulomatose met polyangiitis en het hypereosinofiel syndroom. Het optreden van eosinofilie hangt veelal samen met het verlagen van de behandeling met OCS. Artsen dienen te letten op vasculitische uitslag, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties, en/of neuropathie die zich presenteren bij hun patiënten met eosinofilie.^[41, 42]

Bij gebruik van dupilumab zijn aan conjunctivitis en keratitis gerelateerde voorvallen gemeld. Patiënten moeten worden geadviseerd om nieuw opgetreden of verergerde oogsymptomen te melden aan hun arts. Bij het ontwikkelen van een onbehandelbare conjunctivitis of tekenen en symptomen van keratitis tijdens de behandeling, moet er oogonderzoek worden uitgevoerd.^[42]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van tezepelumab, omalizumab, benralizumab en dupilumab is weergegeven in tabel 7.

Tezepelumab, omalizumab en benralizumab en dupilumab worden allen toegediend als subcutane injectie met een voorgevulde spuit of een voorgevulde pen. De subcutane injecties kunnen zowel door de arts als door patiënt zelf worden toegediend. Hierbij is het van belang dat de patiënt eerst een goede instructie heeft gekregen van de arts alvorens deze het geneesmiddel zelf thuis kan gaan spuiten. De toedieningsfrequentie verschilt tussen de verschillende biologicals. Tezepelumab wordt elke vier weken toegediend. Omalizumab wordt afhankelijk van de dosering elke twee of vier weken toegediend. Benralizumab wordt als startdosis elke vier weken toegediend en na drie dosissen elke acht weken. Dupilumab wordt elke twee weken toegediend.

Tabel 7: Gebruiksgemak van tezepelumab vergeleken met omalizumab,

benralizumab en dupilumab.

	<i>tezepelumab^[1]</i>	<i>omalizumab^[41]</i>	<i>benralizumab^[31]</i>	<i>dupilumab^[42]</i>
Toedieningswijze	Subcutaan	Subcutaan	Subcutaan	Subcutaan
Toedieningsfrequentie	Elke 4 weken een injectie.	Elke 2 of 4 weken een injectie	Elke 8 weken een injectie.	Elke 2 weken een injectie.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In dit rapport is de beoordeling beschreven voor tezepelumab vergeleken met de huidige behandelingen voor patiënten met ernstig astma. Aangezien er in de behandelrichtlijn een opdeling wordt gemaakt voor patiënten met ernstig astma op basis van fenotype, zijn er in dit rapport afzonderlijke beoordelingen uitgevoerd voor vier verschillende subgroepen (ernstig allergisch astma, ernstig eosinofiel astma, ernstig type 2 astma en ernstig niet bewezen type 2 astma) met elk hun eigen vergelijkende behandeling (omalizumab, benralizumab, dupilumab en placebo). Er werd in dit rapport niet vergeleken met mepolizumab en reslizumab aangezien in netwerk meta-analyses en de NVALT-richtlijn werd vastgesteld dat benralizumab, mepolizumab en reslizumab een gelijkwaardige effectiviteit hebben en de studies van benralizumab qua studieduur het beste aansloten op de PICO.

Effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met omalizumab voor patiënten met ernstig allergisch astma

Er waren geen direct vergelijkende studies beschikbaar voor deze vergelijking. Voor de indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab bij patiënten met ernstig allergisch astma is voor de beoordeling van de effectiviteit en veiligheid gebruik gemaakt van data uit de NAVIGATOR studie voor tezepelumab en data uit de INNOVATE, de EXTRA studie, de EXACT studie en de studie van Li et al. 2016 voor omalizumab. Voor de uitkomstmaten van de effectiviteit was het niet mogelijk om een indirect effect te berekenen en om die reden is er een naïeve vergelijking uitgevoerd. De resultaten van de studies van tezepelumab en omalizumab laten zien dat beiden geneesmiddelen vergeleken met placebo zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig allergisch astma. Er lijkt geen klinisch relevant verschil in effect te zijn tussen beide geneesmiddelen op deze uitkomstmaat. Tezepelumab zorgt voor een klinische relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties en omalizumab zorgt minstens voor een statistisch significante vermindering van het aantal astma-exacerbaties en in een studie werd voor omalizumab ook een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties gevonden. Beide geneesmiddelen hebben in ieder geval een statistisch significant effect op de astma-exacerbatiefrequentie en naar verwachting is er geen klinisch relevant verschil in het effect op de astma-exacerbatiefrequentie.

De ongunstige effecten van tezepelumab en omalizumab komen vrijwel overeen. Er zijn geen aanwijzingen dat tezepelumab t.o.v. omalizumab zorgt voor een klinisch relevante verhoging of verlaging van het aantal ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Daarnaast zorgt tezepelumab t.o.v. omalizumab waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is dit effect niet statistisch significant.

Effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met benralizumab voor patiënten met ernstig eosinofiel astma

Er waren geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Voor de indirecte vergelijking van de gunstige effecten werd gebruik gemaakt van de netwerk meta-analyse (NMA) van Ando et al. 2022. Deze NMA gebruikte data uit gerandomiseerde dubbelblinde fase III studies van tezepelumab (NAVIGATOR) en benralizumab (SIROCCO, CALIMA, ANDHI en SOLANA) voor de indirecte vergelijking van deze

middelen. De resultaten uit de NMA laten zien dat beide geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astma-controle en de kwaliteit van leven vergeleken met placebo. Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in effect op de astma-controle en de kwaliteit van leven tussen tezepelumab en benralizumab. Voor de astma-exacerbatiefrequentie werd gevonden dat tezepelumab vergeleken met benralizumab waarschijnlijk zorgt voor een klinische relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties.

De ongunstige effecten van tezepelumab en benralizumab komen vrijwel overeen. Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met tezepelumab vergeleken met benralizumab resulteert in een klinisch relevante verhoging/verlaging van het optreden van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Daarnaast resulteert de behandeling met tezepelumab vergeleken met benralizumab waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met dupilumab voor patiënten met ernstig type 2 astma

Er waren geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Voor de indirecte vergelijking van de gunstige effecten werd gebruik gemaakt van de NMA van Ando et al. 2022. Deze NMA gebruikte data uit gerandomiseerde dubbelblinde fase III studies van tezepelumab (NAVIGATOR) en dupilumab (LIBERTY ASTHMA QUEST) voor de indirecte vergelijking van deze middelen. De resultaten uit de NMA laten zien dat beide geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astma-controle en de kwaliteit van leven en een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig type 2 astma. Daarnaast is er waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil tussen tezepelumab en dupilumab voor deze uitkomstmaten.

De ongunstige effecten van tezepelumab en dupilumab komen vrijwel overeen. Behandeling met tezepelumab vergeleken met dupilumab resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van het optreden van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten, maar een klinisch relevante verhoging kan niet uitgesloten worden. Daarnaast resulteert de behandeling met tezepelumab vergeleken met dupilumab waarschijnlijk in een klinische relevante verlaging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met placebo voor patiënten met ernstig **niet** bewezen type 2 astma

De effectiviteit en veiligheid van tezepelumab vergeleken met placebo bij de behandeling van patiënten met ernstig niet type 2 astma is als post-hoc subgroepanalyse onderzocht in een gerandomiseerde dubbelblinde studie, de NAVIGATOR studie. Voor deze subgroep werd in de NAVIGATOR studie geen klinisch relevant effect gevonden op de astmacontrole, de kwaliteit van leven en het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo. De puntschatters van de effecten wijzen op een voordeel voor tezepelumab op alle uitkomstmaten, echter waren deze effecten niet klinisch relevant en ook niet statistisch significant. Een gepoolde analyse met data uit zowel de NAVIGATOR en de PATHWAY studie vond een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met placebo voor patiënten met niet bewezen type 2 astma. Op basis van deze gegevens concludeerde de EMA dat tezepelumab ook effectief is bij patiënten met niet bewezen type 2 astma, ook al was het effect in deze patiëntengroep kleiner dan het effect dat werd gevonden voor patiënten met een hoger aantal eosinofielen of met een hogere FeNO waarde. Op dit moment is er volgens de NVALT voor patiënten met niet bewezen type 2 astma (T2-laag) een grote onvervulde behandelbehoefte,

omdat er nog geen biological beschikbaar is en vergoed wordt voor deze patiëntengroep. Daarbij moet worden opgemerkt dat een aanzienlijk deel van niet bewezen type 2 astma (T2-laag) patiënten toch T2-inflammatie blijkt te hebben bij afbouwen van de corticosteroiden en tijdens astma-exacerbaties.

Tezepelumab veroorzaakt in de algehele studiepopulatie relatief weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en er zijn weinig patiënten die de behandeling staken wegens ongunstige effecten. Er waren geen specifieke gegevens over de subgroep, echter vanwege het lage aantal events is het waarschijnlijk dat de gegevens van de algehele studiepopulatie ook representatief zijn voor deze subgroep.

Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

De ervaring met tezepelumab, benralizumab en dupilumab is op dit moment nog beperkt. Daarentegen is er ruime ervaring met omalizumab. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel en zijn vergelijkbaar met de toepasbaarheid en het gebruiksgemak van benralizumab, dupilumab en omalizumab.

Discussie

Tezepelumab lijkt minstens een gelijkwaardige effectiviteit te hebben aan de andere biologicals. Er zijn kleine verschillen in de effectiviteit van de verschillende biologicals als gekeken wordt naar de effectiviteit bij verschillende subgroepen. In de NMA van Ando et al. 2022 is ook gekeken naar de effectiviteit bij patiënten met ernstig astma ongeacht biomarkerstatus. Alhoewel de studiepopulaties iets verschillen in inclusiecriteria, lijken de betrouwbaarheidsintervallen van de effecten op de verschillende uitkomstmaten van zowel tezepelumab, benralizumab, mepolizumab en dupilumab te overlappen. Al deze geneesmiddelen zorgden ten opzichte van placebo voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven. Daarnaast resulteert behandeling met de biologicals in een klinisch relevante verlaging van het aantal astma-exacerbaties. Hieruit kan worden geconcludeerd dat deze vier geneesmiddelen gelijkwaardig aan elkaar zijn.

Daarnaast werden er voor tezepelumab, benralizumab en dupilumab ook studies uitgevoerd bij patiënten met ernstig astma die chronisch orale corticosteroiden. De effecten van tezepelumab, benralizumab en dupilumab op de astmacontrole, kwaliteit van leven en de astma-exacerbaties die gevonden werden in deze studies verschilden nauwelijks van elkaar en kwamen overeen met de effecten die gevonden werden in eerdere studies. Ook werden voor al deze middelen lange termijnstudies uitgevoerd die lieten zien dat de effecten van deze middelen ongeveer gelijk blijven op de lange termijn en ook hier waren er geen grote verschillen tussen tezepelumab, benralizumab en dupilumab zichtbaar.

Uit de resultaten van de NAVIGATOR studie is te concluderen dat tezepelumab een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij alle patiënten met ernstig astma en is te concluderen dat tezepelumab minstens gelijkwaardig is qua effectiviteit en veiligheid aan de andere biologicals die gebruikt worden bij astma. Daarnaast zijn er net als bij andere biologicals individuele patiënten waarbij het geneesmiddel beter of minder goed werkt. Om die reden is het belangrijk om de effectiviteit van de behandeling regelmatig te evalueren en de behandeling te stoppen bij patiënten waarbij het middel niet voldoende werkt.

4.2

Eindconclusie

Tezepelumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat

onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalaticorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat tezepelumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab en dupilumab bij patiënten met ernstig bewezen type 2 astma en dat tezepelumab een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.V.T.

5.2 Nieuw advies

De belangrijkste niet-medicamenteuze adviezen bij astma zijn stoppen met roken en zorgen voor een rookvrije omgeving. Verder is het vermijden van expositie aan allergenen en andere prikkels van groot belang, met name bij allergisch astma. Bij volwassenen is de basis van de medicamenteuze behandeling een inhalatiecorticosteroïde (ICS), al dan niet in combinatie met een langwerkend β 2-sympathicomimeticum (LABA). Het indicatiegebied voor gebruik van een kortwerkend β 2-sympathicomimeticum (SABA) is beperkt; alleen bij zeer weinig frequente astmaklachten ($\leq 2\times$ /week overdag) of bij inspanningsklachten is 'zo nodig'-gebruik (max. $2\times$ /week) van een SABA geïndiceerd. Bij kinderen bestaat de behandeling bij weinig frequente klachten ($\leq 2\times$ /week overdag) of bij inspanningsklachten uit 'zo nodig'-gebruik een SABA; bij frequentere klachten deze behandeling combineren met een onderhoudsbehandeling ICS.

Tezepelumab kan in de tweedelijnszorg worden voorgeschreven bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze therapie ≥ 2 longaanvallen per jaar hebben óf bij wie het astma slechts met onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden onder controle is.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2023 met de volgende zoektermen:

(Tezepelumab OR Omalizumab OR Benralizumab OR Dupilumab) AND (asthma[Title]) met filters voor clinical trial en meta-analyse

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
NAVIGATOR Menzies-Gow, 2021 ^[19] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie FU: 52 weken	1061 Tezepelumab: 529 Placebo: 532	Patiënten van 12-80 jaar met ernstig ongecontroleerd astma die ten minste 12 maanden een middelhoge tot hoge dosis ICS gebruiken en gedurende 3 maanden ICS i.c.m. minstens één ander geneesmiddel voor de onderhoudsbehandeling van astma, met of zonder dagelijks gebruik van OCS en een ACQ-6 score ≥ 1.5 . Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 <80% (of <90% voor adolescenten). Patiënten moesten minstens 2 astma-exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar.	Tezepelumab 210 mg subcutaan elke 4 weken Placebo	Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AAER) Secundair: astmacontrole (ACQ-6 score), kwaliteit van leven (AQLQ-score en SGRQ-score) en veiligheid.	
INNOVATE Humbert, 2005 ^[20] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase III studie FU: 28 weken	482 Omalizumab: 245 Placebo: 237 Primary intention-to-treat (PITT) populatie: 419 Omalizumab: 209 Placebo: 210	Patiënten van 12-75 jaar met ernstig allergisch astma die een hoge dosis ICS i.c.m. LABA gebruiken met of zonder dagelijkse gebruik OCS. Andere geneesmiddelen voor astmacontrole waren toegestaan. Patiënten hadden een ppFEV1 tussen de 40 en 80%. Patiënten moesten een positieve allergeentest hebben voor een niet-seizoensgebonden allergeen en een serum IgE spiegel van 30-700 IU/ml. Patiënten moesten minstens twee astma-exacerbaties of één ernstige astma-exacerbatie hebben gehad in het afgelopen jaar.	Omalizumab: 0,016 mg per kg per IU/ml (IgE) subcutaan elke 2 of 4 weken Placebo	Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AER) Secundair: kwaliteit van leven (AQLQ-score) en veiligheid.	

<p>EXTRA Hanania, 2011^[21]</p> <p>Subgroep/exploratieve analyses</p>	<p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallel-groep, fase IIIb studie</p> <p>FU: 48 weken</p>	<p>848 Omalizumab: 427 Placebo: 421</p>	<p>Patiënten van 12-75 jaar met een diagnose \geq 1 jaar van ernstig allergisch astma die een hoge dosis ICS i.c.m. LABA gebruiken. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 <80%. Patiënten moesten een positieve allergeentest hebben voor een niet-seizoensgebonden allergeen en een serum IgE spiegel van 30-700 IU/ml. Patiënten moesten ongecontroleerd astma hebben, gedefinieerd als een maal per week 's nachts wakker worden door astma en astmasymptomen overdag waarbij rescue medicatie nodig was. Patiënten moesten ten minste een astma-exacerbatie hebben gehad in het afgelopen jaar.</p>	<p>Omalizumab: 0,008 mg per kg per IU/ml (IgE) subcutaan elke 2 weken of 0,016 mg per kg per IU/ml (IgE) subcutaan elke 4 weken</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AER)</p> <p>Secundair: kwaliteit van leven (AQLQ-score) en veiligheid.</p>	
<p>EXACT Busse, 2013^[22]</p>	<p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, parallel-groep, fase IV studie</p> <p>FU: 24 weken</p>	<p>328 Omalizumab: 157 Placebo: 171</p>	<p>Patiënten van 12-75 jaar met ongecontroleerd allergisch astma die ICS gebruiken i.c.m. minstens één ander geneesmiddel voor de onderhoudsbehandeling van astma, met een symptoomscore \geq 1,5 of minstens 4 maal nachtelijk ontwaken door astmasymptomen in 4 weken. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 >80%.</p>	<p>Omalizumab 0,008 mg per kg per IU/ml (IgE) subcutaan elke 2 weken of 0,016 mg per kg per IU/ml (IgE) subcutaan elke 4 weken</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AER)</p> <p>Secundair: Veiligheid</p>	

Li, 2016	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallel-groep, fase III studie FU: 24 weken	Totale studiepopulatie: 609 Omalizumab: 310 Placebo: 299	Chinese patiënten van 18-75 jaar met matige tot ernstig persistente allergisch astma die ten minste 12 maanden een middelhoge of hoge dosis ICS i.c.m. LABA gebruiken. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 tussen de 40 en 80%. Patiënten moesten een positieve allergeentest hebben voor een niet-seizoensgebonden allergeen. Patiënten moesten minstens twee astma-exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar of minstens drie exacerbaties in de afgelopen twee jaar.	Omalizumab 0,016 mg/kg lichaamsgewicht/IgE (IU/ml) elke 4 weken een subcutane injectie Placebo	Primair: longfunctie (pre-bronchodilator FEV1) Secundair: astmacontrole (ACQ-score), kwaliteit van leven (AQLQ) en veiligheid Exploratief: astma-exacerbatiefrequentie (AER)	Deze studie is alleen gebruikt voor de ACQ-score.
SIROCCO Bleecker, 2016 ^[23] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, parallel-groep, fase III studie FU: 48 weken	1204 Benralizumab Q4W: 399 Benralizumab Q8W: 398 Placebo: 407 Patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/ μ l: 809 Benralizumab Q4W: 275 Benralizumab Q8W: 267 Placebo: 267	Patiënten van 12-75 jaar met ernstig astma die ten minste 12 maanden een hoge dosis ICS i.c.m. LABA gebruiken, met of zonder dagelijks gebruik OCS en een ACQ-6 score ≥ 1.5 . Andere geneesmiddelen voor astmacontrole waren toegestaan. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 $<80\%$ (of $<90\%$ voor adolescenten). Patiënten moesten minstens 2 astma-exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar.	Benralizumab (Q4W) 30 mg subcutaan elke 4 weken Benralizumab (Q8W) 30 mg subcutaan elke 4 weken voor de eerste drie dosis gevolgd door 30 mg subcutaan elke 8 weken Placebo	Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AAER) Secundair: astmacontrole (ACQ-6 score), kwaliteit van leven (AQLQ-score) en veiligheid.	

<p>CALIMA Fitzgerald, 2016^[24]</p> <p>Subgroep/exploratieve analyses</p>	<p>Gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, parallel-groep, fase III studie</p> <p>FU: 56 weken</p>	<p>1306 Benralizumab Q4W: 425 Benralizumab Q8W: 441 Placebo: 440</p> <p>Patiënten met bloed eo's ≥ 300 cellen/μl: 728 Benralizumab Q4W: 241 Benralizumab Q8W: 239 Placebo: 248</p>	<p>Patiënten van 12-75 jaar met ernstig astma die ten minste 12 maanden een middelhoge of hoge dosis ICS i.c.m. LABA gebruiken, met of zonder dagelijks gebruik OCS en een ACQ-6 score ≥ 1.5. Andere geneesmiddelen voor astmacontrole waren toegestaan. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 $< 80\%$ (of $< 90\%$ voor adolescenten). Patiënten moesten minstens 2 astma-exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar.</p>	<p>Benralizumab (Q4W) 30 mg subcutaan elke 4 weken</p> <p>Benralizumab (Q8W) 30 mg subcutaan elke 4 weken voor de eerste drie dosis gevolgd door 30 mg subcutaan elke 8 weken</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AAER)</p> <p>Secundair: astmacontrole (ACQ-6 score), kwaliteit van leven (AQLQ-score) en veiligheid.</p>	
<p>SOLANA Panettieri, 2020^[26]</p>	<p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, parallel-groep fase IIIb studie</p> <p>FU: 12 weken</p>	<p>233 Benralizumab: 118 Placebo: 115</p>	<p>Patiënten van 18-75 jaar met ernstig astma die ten minste 30 dagen middelhoge of hoge dosis ICS i.c.m. LABA gebruiken en een ACQ-6 score ≥ 1.5. Andere geneesmiddelen voor astmacontrole waren toegestaan. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 $< 80\%$ en bloed eo's ≥ 300 cellen/μl in de afgelopen 12 maanden. Patiënten moesten minstens 2 astma-exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar.</p>	<p>Benralizumab (Q8W) 30 mg subcutaan elke 4 weken voor de eerste drie dosis gevolgd door 30 mg subcutaan elke 8 weken</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: longfunctie (pre-bronchodilator ppFEV1)</p> <p>Secundair: astmacontrole (ACQ-6 score) en veiligheid.</p>	<p>Deze studie werd in de NMA van Ando et al. 2022 meegenomen in de berekeningen voor de ACQ-score.</p>

<p>ANDHI Harrison, 2021^[25]</p>	<p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, parallel-groep fase IIIb studie</p> <p>FU: 24 weken</p>	<p>656 Benralizumab: 427 Placebo: 229</p>	<p>Patiënten van 18-75 jaar met ernstig astma die ten minste 12 maanden een middelhoge of hoge dosis ICS gebruiken i.c.m. minstens één ander geneesmiddel voor de onderhoudsbehandeling van astma, met of zonder dagelijks OCS gebruik en een ACQ-score $\geq 1,5$. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 $<80\%$. Patiënten hadden bloed eo's ≥ 300 cellen/μl of ≥ 150 cellen/μl (bij gebruik OCS, historie van neuspoliepen, meer dan 18 jaar astma of meer dan 3 astma-exacerbaties) in het afgelopen jaar. Patiënten moesten minstens 2 astma-exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar.</p>	<p>Benralizumab (Q8W) 30 mg subcutaan elke 4 weken voor de eerste drie dosis gevolgd door 30 mg subcutaan elke 8 weken</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AAER)</p> <p>Secundair: astmacontrole (ACQ-5 score), kwaliteit van leven (SGRQ-score) en veiligheid.</p>	<p>Deze studie werd in de NMA van Ando et al. 2022 meegenomen in de berekeningen voor de ACQ-score.</p>
<p>LIBERTY ASTHMA QUEST Castro, 2018^[27]</p> <p>Subgroep/exploratieve analyses</p>	<p>Gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallel-groep, fase III studie</p> <p>FU: 52 weken</p>	<p>1902 Dupilumab 200mg: 631 Dupilumab 300mg: 632 Placebo: 634</p>	<p>Patiënten ≥ 12 jaar met een diagnose ≥ 12 maanden van persistent astma die ten minste 3 maanden een middelhoge of hoge dosis ICS gebruiken i.c.m. één of twee andere geneesmiddelen voor de onderhoudsbehandeling voor astma en een ACQ-5 score ≥ 1.5. Dagelijks gebruik OCS was toegestaan. Patiënten hadden een ochtend pre-bronchodilator ppFEV1 $<80\%$ (of $<90\%$ voor adolescenten). Patiënten moesten minstens één astma-exacerbatie hebben gehad in het afgelopen jaar.</p>	<p>Dupilumab 200 mg subcutaan elke 2 weken</p> <p>Dupilumab 300 mg subcutaan elke 2 weken</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AAER)</p> <p>Secundair: astmacontrole (ACQ-5 score), kwaliteit van leven (AQLQ-score) en veiligheid.</p>	
<p>Netwerk meta-analyse Ando, 2022^[28]</p>	<p>Netwerk meta-analyse</p>	<p>Patiënten uit 8 RCT's</p>	<p>Patiënten ≥ 12 jaar met ongecontroleerd astma ondanks middelhoge of hoge dosis ICS en minstens één astma-exacerbatie in het afgelopen jaar.</p>	<p>Tezepelumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab en placebo.</p>	<p>Primair: astma-exacerbatiefrequentie (AAER)</p> <p>Secundair: astmacontrole (ACQ-score) en kwaliteit van leven (AQLQ-score)</p>	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Menzies-Gow, 2022 ^[44]	Voldoet niet aan de PICO. Netwerk meta-analyse van onderzoeken die zijn uitgevoerd bij tezepelumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab, omalizumab en reslizumab. In deze meta-analyse werden zowel fase II als fase III studies geïnccludeerd en werden er ook voor open-label RCT's geïnccludeerd. In deze netwerk meta-analyse werd alleen de astma-exacerbatiefrequentie meegenomen als uitkomstmaat.
Nopsopon, 2023 ^[45]	Voldoet niet aan de PICO. Netwerk meta-analyse van onderzoeken die zijn uitgevoerd bij tezepelumab, mepolizumab, dupilumab en benralizumab voor patiënten met eosinofiel astma. In deze meta-analyse werden zowel fase II als fase III studies geïnccludeerd. Er werd in deze studie geen vergelijking gemaakt tussen tezepelumab en dupilumab voor patiënten met type 2 astma.
Akenroye, 2022 ^[46]	Voldoet niet aan de PICO. Netwerk meta-analyse van onderzoeken die zijn uitgevoerd bij mepolizumab, dupilumab en benralizumab voor patiënten met eosinofiel astma. In deze meta-analyse werden zowel fase II als fase III studies geïnccludeerd. Daarnaast ontbreekt tezepelumab in deze netwerk meta-analyse.
Edris, 2019 ^[47]	Voldoet niet aan de PICO. Netwerk meta-analyse van onderzoeken die zijn uitgevoerd bij tezepelumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab, reslizumab, lebrikizumab en tralokinumab voor patiënten met type 2 astma. In deze meta-analyse werden zowel fase II als fase III studies geïnccludeerd. Daarnaast was de fase III studie van tezepelumab nog niet gepubliceerd in 2019 en ontbreekt deze studie in de NMA.
Shinkai, 2022 ^[48] (NOZOMI)	Voldoet niet aan de PICO. Enkelarmige open-label studie van tezepelumab bij Japanse patiënten van 12 tot 18 jaar met ernstig ongecontroleerd astma. In deze studie was geen vergelijking met een ander geneesmiddel of placebo opgenomen en de patiëntenpopulatie is niet representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.
Diver, 2021 ^[49] (CASCADE)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde, dubbelblinde fase II studie waarbij tezepelumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ongecontroleerd astma. Dit betreft een fase II studie waarin gekeken werd naar het effect van tezepelumab op de ontstekingen in de luchtwegen. Astmacontrole, kwaliteit van leven en astma-exacerbaties werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten in deze studie.
Wenzel, 2016 ^[50] (DRI P2B)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde, dubbelblinde fase II studie waarbij dupilumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma. Dit betreft een fase IIb dose finding studie en is om die reden geëxcludeerd.

Castro, 2014 ^[51]	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde, dubbelblinde fase II studie waarbij benralizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma. Dit betreft een fase IIB dose finding studie en is om die reden geëxcludeerd.
Ayres, 2004 ^[52]	Voldoet niet aan PICO. Open-label gerandomiseerde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ongecontroleerd allergisch astma. Aangezien er ook dubbelblinde gerandomiseerde studie van omalizumab beschikbaar waren, is deze studie geëxcludeerd.
Busse, 2001 ^[53]	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig allergisch astma. Patiënten gebruikten alleen de eerste 16 weken een stabiele dosis ICS en deze werd vervolgens afgebouwd. Om deze reden is deze studie geëxcludeerd.
Soler, 2001 ^[54]	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig allergisch astma. Patiënten gebruikten alleen de eerste 16 weken een stabiele dosis ICS en deze werd vervolgens afgebouwd. Daarnaast werden in deze studie zowel patiënten met matige als met ernstige astma geïncludeerd. Om deze redenen is deze studie geëxcludeerd.
Holgate, 2004 ^[55]	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig allergisch astma. Patiënten gebruikten alleen de eerste 16 weken een stabiele dosis ICS en deze werd vervolgens afgebouwd. Om deze reden is deze studie geëxcludeerd.
Rubin, 2012 ^[56] (QUALITX)	Voldoet niet aan PICO. Open-label gerandomiseerde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ongecontroleerd allergisch astma. Aangezien er ook dubbelblinde gerandomiseerde studie van omalizumab beschikbaar waren, is deze studie geëxcludeerd. Daarnaast werden in deze studie alleen Braziliaanse patiënten geïncludeerd en is de patiëntenpopulatie in deze studie dus niet representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.
Ohta, 2009 ^[57]	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij Japanse patiënten met matige tot ernstig allergisch astma. Astmacontrole, kwaliteit van leven en astma-exacerbaties werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten in deze studie. Daarnaast was de populatie niet representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie aangezien de studie enkel Japanse patiënten includeerde en er ook patiënten geïncludeerd werden met matige astma.
Niven, 2008 ^[58]	Voldoet niet aan PICO. Open-label gerandomiseerde studie waarbij omalizumab werd vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig ongecontroleerd allergisch astma. Aangezien er ook dubbelblinde gerandomiseerde studie van omalizumab beschikbaar waren, is deze studie geëxcludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2023	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) tezepelumab
EMA ^[41]	2023	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) omalizumab
EMA ^[31]	2022	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) benralizumab
EMA ^[42]	2023	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) dupilumab
EMA ^[33]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) tezepelumab
EMA ^[34]	2005	European Public Assessment Report (EPAR) omalizumab
EMA ^[59]	2017	European Public Assessment Report (EPAR) benralizumab
EMA ^[43]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) dupilumab - Extension
EMA ^[12]	2015	Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma
GINA ^[6]	2022	Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update)
NVALT ^[7]	2020	Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van ernstig astma
NVK ^[11]	2021	Richtlijn: Astma bij kinderen
NHG ^[10]	2022	Standaard M24: Astma bij kinderen
NHG ^[4]	2022	Standaard M27: Astma bij volwassenen

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	NAVIGATOR ^[19]		INNOVATE ^[20]		EXTRA ^[21]		EXACT ^[22]		Li et al. 2016 ^[29]	
	Tezepelumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo
Behandelgroep										
Aantal patiënten	528	531	209	210	427	421	157	171	310	299
Vrouw, aantal (%)	335 (63,4%)	337 (63,5%)	141 (67,5%)	138 (65,7%)	262 (61,4%)	295 (70,1%)	110 (70,1%)	116 (67,8%)	171 (55,2%)	157 (52,5%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (± SD)	49,9 ± 16,3	49,0 ± 15,9	43,4 ± 13,3	43,3 ± 13,5	43,7 ± 14,3	45,3 ± 13,9	36,0 ± 14,7	38,1 ± 15,1	45,8 ± 12,0	47,1 ± 11,6
BMI (kg/m ²), gemiddeld (± SD)	28,7 ± 7,1	28,3 ± 6,9	-	-	32,0 ± 7,8	31,5 ± 7,3	-	-	-	-
Dosis inhalatiecorticosteroïde (%)										
Laag	0	1 (0,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gemiddeld	131 (24,8%)	132 (24,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hoog	397 (75,2%)	398 (75,0%)	-	-	427 (100%)	421 (100%)	-	-	-	-
Gebruikt orale corticosteroïde (%)										
Ja	49 (9,3%)	51 (9,6%)	49 (23,4%)	42 (20,0%)	73 (17,1%)	71 (16,9%)	-	-	-	-
Prebronchodilator ppFEV1 (procentpunt), gemiddeld (± SD)	62,8 ± 18,0	62,7 ± 18,0	61,0 ± 14,4	61,6 ± 13,8	65,4 ± 15,2	64,4 ± 13,9	85,7 ± 13,4	85,9 ± 11,4	63,5 ± 12,0	63,0 ± 12,7
ACQ-5 score of ACQ-6 score (punt), gemiddeld (± SD)	2,8 ± 0,8	2,8 ± 0,8	-	-	-	-	-	-	1,74 ± 0,6	1,62 ± 0,6
AQLQ-score (punt), gemiddeld (± SD)	3,9 ± 1,0	3,9 ± 1,0	3,9 ± 1,05	3,9 ± 1,12	4,0 ± 1,1	3,9 ± 1,1	-	-	4,37 ± 1,0	4,59 ± 1,0
FeNO level (ppb), gemiddeld (± SD)	41,4 ± 36,3	46,3 ± 44,7	-	-	28,5 ± 26,9	29,2 ± 29,7	-	-	-	-
< 25 ppb	213 (40,8%)	220 (41,7%)	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 25 ppb	309 (59,2%)	307 (58,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloed eosinofielen (cellen/µl), gemiddeld (± SD)	327 ± 293	353 ± 493	-	-	-	-	-	-	-	-
< 150 cellen	138 (26,1%)	138 (26,0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 150 cellen/µl	390 (73,9%)	393 (74,0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
< 300 cellen	309 (58,5%)	309 (58,2%)	-	-	-	-	56 (52,3%)	70 (63,6%)	-	-
≥ 300 cellen/µl	219 (41,5%)	222 (41,8%)	-	-	-	-	51 (47,7%)	40 (36,4%)	-	-
Serum IgE (IU/ml), gemiddeld (± SD)	515,7 ± 959,8	614,1 ± 1159,5	197,5 ± 145,2	189,6 ± 153,1	178,7 ± 134,5	175,1 ± 133,7	196,3 ± 160,2	199,7 ± 168,3	271,5 ± 180,4	279,4 ± 176,7
Positief voor niet-seizoensgebonden allergenen (%)	362 (68,6%)	363 (68,4%)	209 (100%)	210 (100%)	427 (100%)	421 (100%)	157 (100%)	171 (100%)	310 (100%)	299 (100%)
Aantal exacerbaties in de afgelopen 12 maanden					2,0 ± 2,2	1,9 ± 1,5			2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,7
0	0	0	2 (1,0%)	0	-	-	58 (36,9%)	69 (40,4%)	-	-
1	0	1 (0,2%)	31 (14,8%)	32 (15,2%)	-	-	80 (51,0%)	80 (46,8%)	-	-
2	310 (58,7%)	324 (61,0%)	90 (43,1%)	100 (47,6%)	-	-	13 (8,3%)	19 (11,1%)	-	-
>2	218 (41,3%)	206 (38,8%)	86 (41,1%)	78 (37,2%)	-	-	6 (3,8%)	3 (1,8%)	-	-

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tezepelumab (Tezspire®) bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma | 16 juni 2023

Additionele onderhoudsbehandelingen voor astma										
LABA	259 (49,1%)	267 (50,3%)	209 (100%)	210 (100%)	151 (35,4%)	159 (37,8%)	124 (79,0%)	136 (79,5%)	-	-
LABA en LTRA	133 (25,2%)	130 (24,5%)	-	-	176 (41,2%)	164 (40,0%)	-	-	-	-
LABA, LAMA en LTRA	73 (13,8%)	59 (11,1%)	-	-	-	-	-	-	-	-
LABA en LAMA	59 (11,2%)	66 (12,4%)	-	-	18 (4,2%)	23 (5,5%)	-	-	-	-
LAMA	1 (0,2%)	1 (0,2%)	-	-	0	0	-	-	-	-
LTRA	0	3 (0,6%)	74 (35,4%)	72 (34,3%)	0	0	-	-	-	-
Theofylline	-	-	64 (30,6%)	51 (24,3%)	12 (2,8%)	14 (3,3%)	-	-	-	-
Etniciteit (%)										
Kaukasisch	332 (62,9%)	327 (61,6%)	163 (78,0%)	164 (78,1%)	313 (73,3%)	318 (75,5%)	113 (72%)	118 (69%)	-	-
Afrikaanse afkomst	30 (5,7%)	31 (5,8%)	14 (6,7%)	14 (6,7%)	90 (21,1%)	86 (20,4%)	37 (23,6%)	42 (24,6%)	-	-
Aziatisch	146 (27,7%)	149 (28,1%)	2 (1,0%)	3 (1,4%)	12 (2,8%)	11 (2,6%)	5 (3,2%)	4 (2,3%)	310 (100%)	299 (100%)
Overig	20 (3,8%)	24 (4,5%)	30 (14,4%)	29 (13,8%)	12 (2,8%)	6 (1,4%)	2 (1,2%)	7 (4,1%)	-	-

Vervolg baseline tabel

Variabele	SIROCCO ^[23]		CALIMA ^[24]		ANDHI ^[25]		SOLANA ^[26]	
	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q8W	Placebo
Behandelgroep	398	407	441	440	427	229	118	115
Aantal patiënten	398	407	441	440	427	229	118	115
Vrouw, aantal (%)	252 (63%)	269 (66%)	273 (62%)	264 (60%)	263 (62%)	136 (59%)	74 (63%)	83 (72%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (± SD)	47,6 ± 14,5	48,7 ± 14,9	49,0 ± 14,3	48,8 ± 15,1	52,5 ± 12,7	53,3 ± 12,5	51,9 ± 13,6	50,9 ± 12,3
BMI (kg/m ²), gemiddeld (± SD)	28,2 ± 6,2	28,9 ± 7,1	28,8 ± 6,5	28,9 ± 6,5	29,9 ± 7,4	30,1 ± 7,9	26,7 ± 4,6	28,7 ± 6,4
Dosis inhalatiecorticosteroïde (%)								
Laag	-	-	-	-	-	-	-	-
Gemiddeld	-	-	-	-	-	-	-	-
Hoog	398 (100%)	407 (100%)	364 (82,7%)	370 (83,9%)	-	-	-	-
Gebruikt orale corticosteroïde (%)	71 (18%)	68 (17%)	44 (10%)	41 (9%)	85 (20%)	44 (19%)	-	-
Prebronchodilator ppFEV1 (procentpunt), gemiddeld (± SD)	56,1 ± 14,6	56,6 ± 15,0	57,9 ± 14,9	58,0 ± 14,9	54,0 ± 14,2	55,9 ± 13,6	60,4 ± 14,6	59,6 ± 14,4
ACQ-5 score of ACQ-6 score (punt), gemiddeld (± SD)	2,80 ± 0,88	2,87 ± 0,94	2,75 ± 0,93	2,69 ± 0,92	3,04 ± 0,87	3,07 ± 0,97	2,65 ± 0,88	2,61 ± 0,89
AQLQ-score (punt), gemiddeld (± SD)	3,94 ± 1,00	3,90 ± 1,02	3,85 ± 1,02	3,96 ± 1,03	-	-	-	-
FeNO level (ppb), gemiddeld (± SD)	-	-	-	-	-	-	-	-
< 25 ppb	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 25 ppb	-	-	-	-	-	-	-	-
Bloed eosinofielen (cellen/μl), gemiddeld (± SD)	360 (0-3100)	370 (0-2690)	400 (0-2600)	371 (0-4494)	390 (40-7970)	390 (20-5600)	434,3 ± 233,4	441,9 ± 258,3
< 150 cellen	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 150 cellen/μl	-	-	-	-	-	-	-	-
< 300 cellen	131 (32,9%)	140 (34,4%)	125 (34,3)	122 (33,0)	146 (34,0%)	74 (32,0%)	83 (70,3%)	80 (69,6%)
≥ 300 cellen/μl	267 (67,1%)	267 (65,6%)	239 (65,7)	248 (67,0)	281 (66,0%)	155 (68,0%)	35 (29,7%)	35 (30,4%)
Serum IgE (IU/ml), gemiddeld (± SD)	-	-	-	-	139,7 (1,5-6363,7)	134,3 (1,5-11821,5)	-	-
Positief voor niet-seizoensgebonden allergenen (%)	244 (61%)	230 (57%)	278 (63%)	286 (65%)	227 (53%)	125 (54%)	-	-
Aantal exacerbaties in de afgelopen 12 maanden	2,8 ± 1,5	3,0 ± 1,8	2,7 ± 1,4	2,7 ± 1,6	3,2	3,1	2,5 ± 1,3	2,4 ± 0,8
0	-	-	-	-	0	0	0	0
1	-	-	-	-	0	0	0	0
2	-	-	-	-	206 (48%)	113 (49%)	93 (79%)	86 (75%)
>2	-	-	-	-	221 (52%)	116 (51%)	25 (21%)	29 (25%)
Additionele onderhoudsbehandelingen voor astma								
LABA	398 (100%)	407 (100%)	441 (100%)	440 (100%)	-	-	118 (100%)	115 (100%)
LABA en LTRA	150 (38%)	153 (38%)	124 (28%)	116 (26%)	-	-	-	-
LABA, LAMA en LTRA	-	-	-	-	-	-	-	-

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tezepelumab (Tezspire®) bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma | 16 juni 2023

LABA en LAMA	33 (8%)	34 (8%)	39 (9%)	36 (8%)	-	-	-	-
LAMA	-	-	-	-	-	-	-	-
LTRA	-	-	-	-	-	-	-	-
Theofylline	-	-	-	-	-	-	-	-
Etniciteit (%)								
Kaukasisch	287 (72%)	302 (74%)	369 (84%)	372 (85%)	314 (74%)	168 (73%)	69 (59%)	67 (58%)
Afrikaanse afkomst	15 (4%)	16 (4%)	15 (3%)	14 (3%)	35 (8%)	18 (8%)	3 (3%)	4 (3%)
Aziatisch	50 (13%)	50 (12%)	55 (12%)	53 (12%)	11 (3%)	7 (3%)	39 (33%)	40 (35%)
Overig	46 (12%)	39 (10%)	2 (< 1%)	1 (<1%)	54 (13%)	28 (12,2%)	7 (6%)	4 (3%)

Vervolg baseline tabel

Variabele	LIBERTY ASTHMA QUEST ^[27]			
	Dupilumab 200 mg	Placebo 1,14 ml	Dupilumab 300 mg	Placebo 2,0 ml
Behandelgroep				
Aantal patiënten	631	317	633	321
Vrouw, aantal (%)	387 (61,3%)	198 (62,5%)	394 (62,2%)	218 (67,9%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (± SD)	47,9 ± 15,3	48,2 ± 15,6	47,7 ± 15,6	48,2 ± 14,7
BMI (kg/m ²), gemiddeld (± SD)	29,1 ± 6,5	29,8 ± 7,3	29,1 ± 6,7	29,2 ± 7,0
Dosis inhalatiecorticosteroïde (%)				
Laag	-	-	-	-
Gemiddeld	-	-	-	-
Hoog	317 (50,2%)	172 (54,3%)	323 (51,0%)	167 (52,0%)
Gebruik orale corticosteroïde (%)	-	-	-	-
Prebronchodilator ppFEV1 (procentpunt), gemiddeld (± SD)	58,4 ± 13,5	58,4 ± 13,2	58,5 ± 13,5	58,4 ± 13,9
ACQ-5 score of ACQ-6 score (punt), gemiddeld (± SD)	2,76 ± 0,80	2,71 ± 0,73	2,77 ± 0,76	2,77 ± 0,77
AQLQ-score (punt), gemiddeld (± SD)	4,31 ± 1,08	4,26 ± 1,02	4,28 ± 1,05	4,30 ± 1,03
FeNO level (ppb), gemiddeld (± SD)	34,5 ± 34,9	34,5 ± 28,5	34,0 ± 29,7	38,4 ± 38,0
< 25 ppb	325 (51,5%)	149 (47,0%)	317 (50,1%)	144 (44,9%)
≥ 25 ppb	299 (47,4%)	162 (51,1%)	310 (49,0%)	172 (53,6%)
Bloed eosinofielen (cellen/μl), gemiddeld (± SD)	349 ± 345	370 ± 338	351 ± 369	391 ± 419
< 150 cellen	193 (30,6%)	85 (26,8%)	181 (28,6%)	83 (25,9%)
≥ 150 cellen/μl	437 (69,3%)	232 (73,2%)	452 (71,4%)	237 (73,8%)
< 300 cellen	366 (58,0%)	169 (53,3%)	356 (56,2%)	178 (55,5%)
≥ 300 cellen/μl	264 (41,8%)	148 (46,7%)	277 (43,8%)	142 (44,2)
Serum IgE (IU/ml), gemiddeld (± SD)	461 ± 818	394 ± 625	415 ± 701	448 ± 797
Positief voor niet-seizoensgebonden allergenen (%)	-	-	-	-
Aantal exacerbaties in de afgelopen 12 maanden	2,07 ± 2,66	2,07 ± 1,58	2,02 ± 1,86	2,31 ± 2,07
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
>2	-	-	-	-
Additionele onderhoudsbehandelingen voor astma				
LABA	-	-	-	-
LABA en LTRA	-	-	-	-
LABA, LAMA en LTRA	-	-	-	-

LABA en LAMA	-	-	-	-
LAMA	-	-	-	-
LTRA	-	-	-	-
Theofylline	-	-	-	-
Etniciteit (%)				
Kaukasisch	-	-	-	-
Afrikaanse afkomst	-	-	-	-
Aziatisch	-	-	-	-
Overig	-	-	-	-



Bijlage 6: Beoordeling 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
ANDHI	+	+	+	+	+	+	+
CALIMA	+	+	+	+	+	+	+
EXACT	+	+	+	+	+	+	+
EXTRA	+	+	+	+	+	+	+
INNOVATE	+	+	+	+	+	●	+
LIBERTY ASTMA QUEST	+	+	+	+	+	+	+
Li et al.2016	+	+	+	+	+	●	+
NAVIGATOR	+	+	+	+	+	+	+
SIROCCO	+	+	+	+	+	+	+
SOLANA	+	+	+	+	+	+	+

In de publicaties van INNOVATE studie en de studie van Li et al. 2016 werd er voor meerdere uitkomstmaten enkel het gevonden effect en de P-waarde vermeld. De betrouwbaarheidsintervallen of standaarddeviaties werden voor deze uitkomstmaten niet vermeld. Hierdoor is er mogelijk sprake van reporting bias aangezien de berekeningen niet kunnen worden gecontroleerd.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking tezepelumab versus omalizumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig allergisch astma: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tezepelumab	omalizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Verandering in astma-controle (ACQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: +0,5 punt) (vastgesteld met: ACQ-vragenlijst)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	ernstig ^c	niet gevonden	<p>Tezepelumab versus placebo NAVIGATOR: MD: -0,29 punten (95% BI: -0,45;-0,13)</p> <p>Omalizumab versus placebo Li et al. 2016: MD: -0,17 punten (P=0,02)</p> <p>Zowel voor omalizumab als tezepelumab geen klinisch relevante maar wel significante verbetering van de ACQ-score ten opzichte van placebo. Verschil in effect tussen omalizumab en tezepelumab lijkt niet klinisch relevant.</p>		 <p>Zeer laag</p>		CRUCIAAL	
Verandering in kwaliteit van leven (AQLQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: +0,5 punten of defaultgrens SMD: 0,5 of -0,5) (vastgesteld met: AQLQ-vragenlijst)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	ernstig ^e	niet gevonden	<p>Tezepelumab versus placebo NAVIGATOR: MD: 0,34 punten (95% BI: 0,17;0,51)</p> <p>Omalizumab versus placebo INNOVATE: MD: 0,45 punten (P<0,001)</p> <p>EXTRA: MD: 0,29 punten (95% BI: 0,15;0,43)</p> <p>Zowel voor omalizumab als tezepelumab geen klinisch relevante maar wel significante verbetering van de AQLQ-score ten opzichte van placebo. Verschil in effect tussen omalizumab en tezepelumab lijkt niet klinisch relevant.</p>		 <p>Laag</p>		CRUCIAAL	

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tezepelumab	omalizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Astma-exacerbatiefrequentie (klinische relevantiegrens: afname van 30% t.o.v. placebo (IRR van 0,70), voor non-inferioriteit mag er geen toename zijn van 30% t.o.v. omalizumab en is de klinische relevantiegrens een IRR van 1,30) (vastgesteld met: AAER of AER)

4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ¹	ernstig ^a	niet gevonden	Tezepelumab versus placebo NAVIGATOR: IRR: 0,42 (95% BI: 0,33;0,53) Omalizumab versus placebo INNOVATE: IRR: 0,60 (95% BI: 0,43;0,83) EXTRA: IRR: 0,75 (95% BI: 0,61;0,92) EXACT: IRR: 0,73 (95% BI: 0,44;1,24) Er waren verschillen tussen de studies voor omalizumab. De betrouwbaarheidsintervallen van de verschillende studies van omalizumab overlappen wel. Er lijkt geen klinisch relevant verschil in effect te zijn tussen omalizumab en tezepelumab.			⊕⊕○○ Laag	BELANGRIJK
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	---	--	--	--------------	------------

Percentage patiënten met interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default-grens RR 0,75 en 1,25))

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^h	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	6/665 (0.9%)	1/245 (0.4%)	RR 0.42 (0.01 tot 12.54)	2 minder per 1.000 (van 4 minder tot 47 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------------	---	--------------	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default-grens RR 0,75 en 1,25))

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ⁱ	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	11/528 (2.1%)	16/428 (3.7%)	RR 1.57 (0.74 tot 3.42)	21 meer per 1.000 (van 10 minder tot 90 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	---------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; RR: Risk ratio; **Bloed eo's**: Aantal eosinofielen in het bloed; **FeNO**: Fractie uitgeademde stikstofoxide (*fraction exhaled nitric oxide*); **ACQ**: Astma Control Questionnaire; **AQLQ**: Asthma Quality of Life Questionnaire; **AER**: Asthma exacerbation rate; **AAER**: Annualized Asthma Exacerbation Rate; **SMD**: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; **IRR**: Rate ratio

Uitleg

- De patiëntenpopulatie in de studie van Li et al. 2016 bestond enkel uit Chinese patiënten en daarmee is de patiëntenpopulatie niet representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie en verschilt deze substantieel van de patiëntenpopulatie in de NAVIGATOR studie. Daarnaast betreft dit ook een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab. Hierdoor is er sprake van indirect bewijs.
- De studie van omalizumab had een studieduur van 24 weken en was veel korter dan de studie van tezepelumab met een studieduur van 52 weken. Uit meerdere studies is gebleken dat het verschil effect t.o.v. placebo op de ACQ-score lager is na een langere follow-up periode. Hierdoor is er enige onzekerheid over het exacte effect. Ook betreft dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab en om die reden is er sprake van indirect bewijs.
- Vanwege het ontbreken van een betrouwbaarheidsinterval in de studie van Li et al. 2016, is het niet mogelijk om het indirecte effect te berekenen. Daarom is de vergelijking onnauwkeurig.

- d. De studies van omalizumab die gebruikt worden voor de AQLQ score hadden een studieduur die varieert van 28 weken tot 48 weken. Uit meerdere studies is gebleken dat het verschil effect t.o.v. placebo op de AQLQ-score lager is na een langere follow-up periode. Hierdoor is er enige onzekerheid over het exacte effect van omalizumab vergeleken met placebo. Daarnaast betreft dit ook een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab. Hierdoor is er sprake van indirect bewijs.
- e. Vanwege het ontbreken van een betrouwbaarheidsinterval in de INNOVATE studie is het niet mogelijk om het indirect effect te berekenen. Daarom is deze vergelijking onnauwkeurig.
- f. Voor omalizumab waren er grote verschillen in de follow-up duur van de studie. Om die reden is er enige onzekerheid over het exacte effect van omalizumab op de lange termijn, alhoewel er geen grote verschillen waren tussen de studies. Daarnaast betreft dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab. Er is dus enigszins sprake van indirect bewijs voor de vergelijking van tezepelumab en omalizumab.
- g. Vanwege de grote verschillen tussen de studies van omalizumab en tezepelumab en de complexiteit van de beoordeling is besloten om geen indirect effect voor de vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab te berekenen. Daardoor is deze vergelijking onnauwkeurig.
- h. De follow-up duur van de INNOVATE studie van omalizumab was veel korter dan de follow-up duur van de NAVIGATOR studie en voldeed ook niet aan de vereiste studieduur van 12 maanden voor ongunstige effecten. Aangezien het aantal events in beide studies laag was, is niet te verwachten dat bij een langere studieduur het effect substantieel anders zal zijn.
- i. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. De schattingen zijn daardoor erg onzeker, Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab is daardoor zeer onnauwkeurig.
- j. Aangezien dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en omalizumab betreft, is er sprake van indirect bewijs.

Indirecte vergelijking tezepelumab versus benralizumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig eosinofiel astma: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tezepelumab	benralizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Verandering in astmacontrole (ACQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: - 0,5 punten of default grenzen SMD: 0,5 en -0,5 (vastgesteld met: ACQ-vragenlijst; Schaal van: 0 tot 6)												
1	NMA van 5 gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,d}	niet ernstig	niet gevonden	N=219 <i>SMD ten opzichte van placebo: -0,50 (95% BI: -0,69; -0,31)</i>	N=1051 <i>SMD ten opzichte van placebo: -0,32 (95% BI: -0,42;-0,22)</i>	-	SMD 0.18 SD lager (0.4 lager tot 0.03 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Verandering in kwaliteit van leven (AQLQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: + 0,5 punten of default grenzen SMD: 0,5 en -0,5) (vastgesteld met: AQLQ-vragenlijst; Schaal van: 0 tot 7)												
1	NMA van 3 gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,d}	niet ernstig	niet gevonden	N=219 <i>SMD ten opzichte van placebo: 0,46 (95% BI: 0,27;0,64)</i>	N=506 <i>SMD ten opzichte van placebo: 0,26 (95% BI: 0,14;0,39)</i>	-	SMD 0.2 SD hoger (0.02 lager tot 0.42 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Astma-exacerbatiefrequentie (klinische relevantiegrens: afname van 30% t.o.v. placebo (IRR van 0,70), voor non-inferioriteit mag er geen toename zijn van 30% t.o.v. benralizumab en is de klinische relevantiegrens een IRR van 1,30) (vastgesteld met: AAER)												
1	NMA van 3 gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,d}	niet ernstig	niet gevonden	N=219 <i>IRR ten opzichte van placebo: 0,30 (95% BI: 0,22;0,41)</i>	N=506 <i>IRR ten opzichte van placebo: 0,59 (95% BI: 0,49;0,71)</i>	IRR 0.51 (0.36 tot 0.73)	-	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANGRIJK
Percentage patiënten met interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR: 0,75 en 1,25)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^{b,d}	zeer ernstig ^c	niet gevonden	6/665 (0.9%) <i>RR ten opzichte van placebo: 1,21 (95% BI: 0,37;3,94)</i>	2/822 (0.2%) <i>RR ten opzichte van placebo: 1,08 (95% BI: 0,16;7,36)</i>	RR 1.12 (0.11 tot 10.63)	0 minder per 1.000 (van 2 minder tot 23 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR: 0,75 en 1,25)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,d}	niet ernstig	niet gevonden	11/528 (2.1%) <i>RR ten opzichte van placebo: 0,58 (95% BI: 0,28;1,21)</i>	18/822 (2.2%) <i>RR ten opzichte van placebo: 2,65 (95% BI: 1,11;6,31)</i>	RR 0.21 (0.07 tot 0.68)	17 minder per 1.000 (van 20 minder tot 7 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; RR: Risk ratio; Bloed eo's: Aantal eosinofielen in het bloed; FeNO: Fractie uitgeademde stikstofoxide (*fraction exhaled nitric oxide*); ACQ: Astma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; AAER: Annualized Asthma Exacerbation Rate; SMD: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; IRR: Rate ratio

Uitleg

- De studies van benralizumab die in de NMA gebruikt werden voor de berekening van de ACQ-score hadden een studieduur die varieert van 12 weken tot 56 weken. Uit meerdere studies is gebleken dat het verschil effect t.o.v. placebo op de ACQ-score lager is na een langere follow-up periode. Hierdoor is er enige onzekerheid over de vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab.
- Voor de indirecte vergelijking tussen biologicals voor ernstig eosinofiel astma wordt er alleen een indirecte vergelijking gemaakt tussen benralizumab en tezepelumab. Uit meerdere netwerk meta-analyses blijkt dat benralizumab therapeutisch gelijkwaardig en dat het effect van benralizumab op de astma-exacerbatiefrequentie en de astmacontrole en de veiligheid ongeveer gelijk zijn aan reslizumab en

mepolizumab. Ook in de NVALT-richtlijn en de GINA-richtlijn worden deze geneesmiddelen als therapeutisch gelijkwaardig beoordeeld. Om die reden zijn de resultaten van benralizumab ook representatief voor de behandeling met reslizumab en mepolizumab.

- c. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. De schattingen zijn daardoor erg onzeker, Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab is daardoor zeer onnauwkeurig.
- d. Aangezien dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en benralizumab betreft, is er sprake van indirect bewijs.

Indirecte vergelijking tezepelumab versus dupilumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig type 2 astma: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tezepelumab	dupilumab	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Verandering in asmacontrole (ACQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: -0,5 punten of default grenzen SMD: 0,5 en -0,5) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: ACQ-vragenlijst; Schaal van: 0 tot 6)												
1	NMA van 2 gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	N=529 SMD ten opzichte van placebo: -0,31 (95% BI: -0,43;-0,19)	N=632 SMD ten opzichte van placebo: -0,15 (95% BI: -0,28;-0,02)	-	SMD 0,16 SD lager (0,34 lager tot 0,02 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Verandering in kwaliteit van leven (AQLQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: +0,5 punten of default grenzen SMD: 0,5 of -0,5) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: AQLQ-vragenlijst; Schaal van: 0 tot 7)												
1	NMA van 2 gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,c}	niet ernstig	niet gevonden	N=529 SMD ten opzichte van placebo: 0,30 (95% BI: 0,18;0,42)	N=632 SMD ten opzichte van placebo: 0,18 (95% BI: 0,05;0,32)	-	SMD 0,12 SD hoger (0,06 lager tot 0,3 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Astma-exacerbatiefrequentie (klinische relevantiegrens: afname van 30% t.o.v. placebo (IRR van 0,70), voor non-inferioriteit mag er geen toename zijn van 30% t.o.v. dupilumab en is de klinische relevantiegrens een IRR van 1,30) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: AAER)												
1	NMA van 2 gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^d	ernstig ^e	niet gevonden	N=529 FeNO ≥ 25 ppb: IRR ten opzichte van placebo: 0,32 (95% BI: 0,25;0,42) Bloed eo's ≥ 150 cellen/μl: IRR ten opzichte van placebo: 0,39 (95% BI: 0,32;0,48)	N=310 FeNO ≥ 25 ppb: IRR ten opzichte van placebo: 0,37 (95% BI: 0,27;0,52) Bloed eo's ≥ 150 cellen/μl: IRR ten opzichte van placebo: 0,40 (95% BI: 0,30;0,52)	FeNO ≥ 25 ppb: IRR 0,86 (0,57 tot 1,31) Bloed eo's ≥ 150 cellen/μl: IRR 0,99 (0,70 tot 1,40)	-	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANGRIJK
Percentage patiënten met interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: 52 weken)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^h	zeer ernstig ^f	niet gevonden	6/665 (0.9%) RR ten opzichte van placebo: 1,21 (95% BI: 0,37;3,94)	7/1567 (0.4%) RR ten opzichte van placebo: 3,54 (95% BI 0,44;28,76)	RR 0,34 (0,03 tot 3,78)	3 minder per 1.000 (van 4 minder tot 12 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen: RR 0,75 en 1,25) (follow up: 52 weken)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^h	ernstig ^g	niet gevonden	11/528 (2.1%) RR ten opzichte van placebo: 0,58 (95% BI: 0,28;1,21)	63/1263 (5.0%) RR ten opzichte van placebo: 1,09 (95% BI: 0,71;1,68)	RR 0,53 (0,23 tot 1,25)	23 minder per 1.000 (van 38 minder tot 12 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; RR: Risk ratio; **Bloed eo's**: Aantal eosinofielen in het bloed; **FeNO**: Fractie uitgeademde stikstofoxide (*fraction exhaled nitric oxide*); **ACQ**: Astma Control Questionnaire; **AQLQ**: Asthma Quality of Life Questionnaire; **AAER**: Annualized Asthma Exacerbation Rate; **SMD**: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; **IRR**: Rate ratio

Uitleg

- a. Er zijn geen subgroepanalyse uitgevoerd voor de ACQ-score en de AQLQ-score in de netwerk meta-analyse en de LIBERTY ASTHMA QUEST studie voor patiënten met een FeNO>25 ppb of patiënten met bloed eo's < 150 cellen/ μ l. Om die reden is er enige onzekerheid of het effect bij de algehele patiëntenpopulatie ook extrapoleerbaar is voor patiënten met een FeNO>25 ppb en/of patiënten met bloed eo's < 150 cellen/ μ l. Daarnaast betreft dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab. Om deze redenen is er sprake van indirect bewijs.
- b. In de netwerk meta-analyse werd de dosering van 200 mg subcutaan niet meegenomen. Echter in de LIBERTY ASTHMA QUEST studie was er een klein verschil in effect op de ACQ-score tussen patiënten die 200 mg subcutaan gebruikten en de patiënten die 300 mg subcutaan. Om die reden is er enige onzekerheid of het gevonden effect voor de dosering van 300 mg subcutaan extrapoleerbaar is voor de dosering van 200 mg. Daarnaast betreft dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab. Om deze redenen is er sprake van indirect bewijs.
- c. In de netwerk meta-analyse werd de dosering van 200 mg subcutaan niet meegenomen. Echter in de LIBERTY ASTHMA QUEST studie was het effect op de AQLQ-score voor zowel de groep patiënten die 200 mg subcutaan gebruikten als de patiënten die 300 mg subcutaan gebruikten ongeveer gelijk. Om die reden is het gevonden effect extrapoleerbaar voor de dosering van 200 mg.
- d. In de netwerk meta-analyse werd de dosering van 200 mg subcutaan niet meegenomen. Echter in de LIBERTY ASTHMA QUEST studie was het effect op de astma-exacerbatiefrequentie voor zowel de groep patiënten die 200 mg subcutaan gebruikten als de patiënten die 300 mg subcutaan gebruikten ongeveer gelijk. Om die reden is het gevonden effect extrapoleerbaar voor de dosering van 200 mg.
- e. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 1,30. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- f. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. De schattingen zijn daardoor erg onzeker. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist daarnaast ook de klinische relevantiegrens van 1,25. De vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab is daardoor zeer onnauwkeurig.
- g. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,75. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- h. Aangezien dit een indirecte vergelijking tussen tezepelumab en dupilumab betreft, is er sprake van indirect bewijs.

Directe vergelijking tezepelumab versus placebo bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig niet bewezen type 2 astma: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tezepelumab	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Verandering in astmacontrole (ACQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: - 0,5 punt) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: ACQ-6 vragenlijst; Schaal van: 0 tot 6)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	N=197 FeNO < 25 ppb: Verandering t.o.v. baselinewaarde: -1,32 punten Bloed eo's < 150 cellen/µl Verandering t.o.v. baselinewaarde: -1,17 punten	N=199 FeNO < 25 ppb: Verandering t.o.v. baselinewaarde: -1,18 punten Bloed eo's < 150 cellen/µl Verandering t.o.v. baselinewaarde: -1,08 punten	-	FeNO < 25 ppb: MD 0,14 punten lager (0,33 lager tot 0,06 hoger) Bloed eo's < 150 cellen/µl MD 0,09 punten lager (0,33 lager tot 0,16 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Verandering in kwaliteit van leven (AQLQ-score) ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: MD: + 0,5 punt) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: AQLQ-vragenlijst; Schaal van: 0 tot 7)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	N=196 FeNO < 25 ppb: Verandering t.o.v. baselinewaarde: +1,22 punten Bloed eo's < 150 cellen/µl Verandering t.o.v. baselinewaarde: +1,07 punten	N=198 FeNO < 25 ppb: Verandering t.o.v. baselinewaarde: +1,15 punten Bloed eo's < 150 cellen/µl Verandering t.o.v. baselinewaarde: +0,96 punten	-	FeNO < 25 ppb: MD 0,07 punten hoger (0,14 lager tot 0,28 hoger) Bloed eo's < 150 cellen/µl MD 0,11 punten hoger (0,16 lager tot 0,37 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Aantal astma-exacerbaties (klinische relevantiegrens: 30% afname) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: AAER)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	77/82 (93.9%) AAER: 1,12 (95% BI: 0,79;1,59)	89/77 (115.6%) AAER: 1,42 (95% BI 1,01;2,02)	IRR 0,79 (0,48 tot 1,28)	0,3 events per jaar minder	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANGRIJK
Percentage patiënten met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 52 weken)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^d	zeer ernstig ^e	niet gevonden	6/665 (0.9%)	5/669 (0.7%)	RR 1,21 (0,37 tot 3,94)	2 meer per 1.000 (van 5 minder tot 22 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 52 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^f	ernstig ^g	niet gevonden	11/528 (2.1%)	19/531 (3.6%)	RR 0,58 (0,28 tot 1,21)	15 minder per 1.000 (van 26 minder tot 8 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; RR: Risk ratio; **Bloed eo's**: Aantal eosinofielen in het bloed; **FeNO**: Fractie uitgeademde stikstofoxide (*fraction exhaled nitric oxide*); **ACQ**: Astma Control Questionnaire; **AQLQ**: Asthma Quality of Life Questionnaire; **AAER**: Annualized Asthma Exacerbation Rate; **SMD**: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; **IRR**: Rate ratio

Uitleg

- a. In de NAVIGATOR studie werd geen subgroepanalyse uitgevoerd voor de ACQ-score en de AQLQ-score bij patiënten met een FeNO < 25ppb en bloed eo's < 150 cellen/µl. Er zijn subgroepanalyses uitgevoerd bij patiënten met een FeNO < 25ppb en patiënten met bloed eo's < 150 cellen/µl. Uit de resultaten voor de exacerbatiefrequentie lijkt er geen significant verschil te zijn tussen de subgroepen met

een FeNO < 25 ppb en bloed eo's < 150 cellen/μl en FeNO > 25ppb en bloed eo's > 150 cellen/μl. Om deze reden is het aannemelijk dat het effect op de ACQ-score en de AQLQ score voor deze twee subgroepen extrapoleerbaar is voor patiënten met een FeNO < 25ppb en bloed eo's < 150 cellen/μl.

- b. Dit betreft een post-hoc analyse die is vermeld uit de EPAR waarvoor de studie niet gepowerd is.
- c. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- d. In de NAVIGATOR studie werd geen subgroepanalyse uitgevoerd voor de ongunstige effecten. Vanwege het lage aantal events is het aannemelijk dat de effecten representatief zijn voor patiënten met een FeNO < 25ppb en bloed eo's < 150 cellen/μl.
- e. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. De schattingen zijn daardoor erg onzeker. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist daarnaast ook de klinische relevantiegrens van 1,25. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.
- f. In de NAVIGATOR studie werd geen subgroepanalyse uitgevoerd voor de ongunstige effecten. Er zijn geen redenen waarom patiënten met een FeNO < 25ppb en bloed eo's < 150 cellen/μl een verhoogde kans zullen hebben op ongunstige effecten of vaker zullen staken als gevolg van ongunstige effecten. Vanwege het lage aantal events is het aannemelijk dat de effecten representatief zijn voor patiënten met een FeNO < 25ppb en bloed eo's < 150 cellen/μl.
- g. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,75. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.

Literatuur

1. EMA. SPC Tezspire. 2023. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_nl.pdf.
2. CFH. Omalizumab (Xolair) bij onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma. 2006. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2006/05/23/omalizumab-xolair-bij-onvoldoende-gecontroleerd-ernstig-allergisch-astma>.
3. CFH. Omalizumab (Xolair) bij ernstig persisterend allergisch astma. 2011. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2011/07/25/omalizumab-xolair-bij-ernstig-persisterend-allergisch-astma>.
4. Bottema J, Bouma M, Broekhuizen L, et al. NHG-Standaard M27: Astma bij volwassenen. 2022. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>.
5. KNMP. KNMP-richtlijn Astma. 2021. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://www.knmp.nl/richtlijnen/astma>.
6. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). 2022. Geraadpleegd op 26-4-2023 via <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
7. NVALT. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 2020. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/diagnostiek-en-behandeling-van-ernstig-astma/startpagina-ernstig-astma.html>.
8. VZinfo. Astma: leeftijd en geslacht. 2023. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://www.vzinfo.nl/astma/leeftijd-en-geslacht>.
9. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
10. Bhogal-Statham M, Bindels P, Boelman L, et al. NHG-Standaard M24: Astma bij kinderen. 2022. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-kinderen>.
11. NVK. Astma bij kinderen. 2021. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/astma-bij-kinderen/startpagina-astma-bij-kinderen.html>.
12. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 2015.
13. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
14. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99: 553-8.
15. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, et al. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 832-8.
16. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265-70.
17. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-7.
18. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-7.

19. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800-9.
20. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
21. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 573-82.
22. Busse W, Spector S, Rosén K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 485-6.e11.
23. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
24. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.
25. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 260-74.
26. Panettieri RA, Jr., Welte T, Shenoy KV, et al. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). *J Asthma Allergy* 2020; 13: 115-26.
27. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
28. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, et al. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022; 11.
29. Li J, Kang J, Wang C, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 319-28.
30. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023.
31. EMA. SPC Fasenra. 2022. Geraadpleegd op 26-4-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_nl.pdf.
32. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 11-25.
33. EMA. Tezspire: EPAR - European Public Assessment Report 2022. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tezspire-epar-public-assessment-report_en.pdf.
34. EMA. Xolair: EPAR - Scientific Discussion. 2005. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/xolair-epar-scientific-discussion_en.pdf.

35. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 650-60.
36. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
37. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
38. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 46-59.
39. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Benralizumab for adolescent patients with severe, eosinophilic asthma: Safety and efficacy after 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 266-71.e2.
40. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-46.
41. EMA. SPC Xolair. 2023. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_nl.pdf.
42. EMA. SPC Dupixent. 2023. Geraadpleegd op 26-4-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_nl.pdf.
43. EMA. Dupixent-H-C-4390-X-0004-G: EPAR - Assessment report - Extension. 2019. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
44. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022; 25: 679-90.
45. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 747-55.
46. Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 1097-105.e12.
47. Edris A, De Feyter S, Maes T, et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20: 179.
48. Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, et al. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. *J Asthma* 2023; 60: 616-24.
49. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1299-312.
50. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
51. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879-90.
52. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701-8.

53. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
54. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 254-61.
55. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
56. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma* 2012; 49: 288-93.
57. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009; 14: 1156-65.
58. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008; 102: 1371-8.
59. EMA. Fasenra: EPAR - European Public Assessment Report. 2017. Geraadpleegd op 26-04-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report_en.pdf.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van tezepelumab
(Tezspire®) bij de behandeling van patiënten
van 12 jaar en ouder met ernstig
ongecontroleerd astma

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 13 juni 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022036153
Volgnummer	2023016751
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. S. Vijgen & mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—11
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als tezepelumab (Tezspire®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandelingen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandelingen.

1.1 Geregistreerde indicatie

Tezepelumab (Tezspire®) is geregistreerd voor aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassenen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen die gekenmerkt wordt door wisselende, vaak aanvalsgewijs optredende luchtwegobstructie ten gevolge van verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en/of niet-allergische (o.a. inspanning, rook, fijnstof, kou en virale infecties) prikkels.

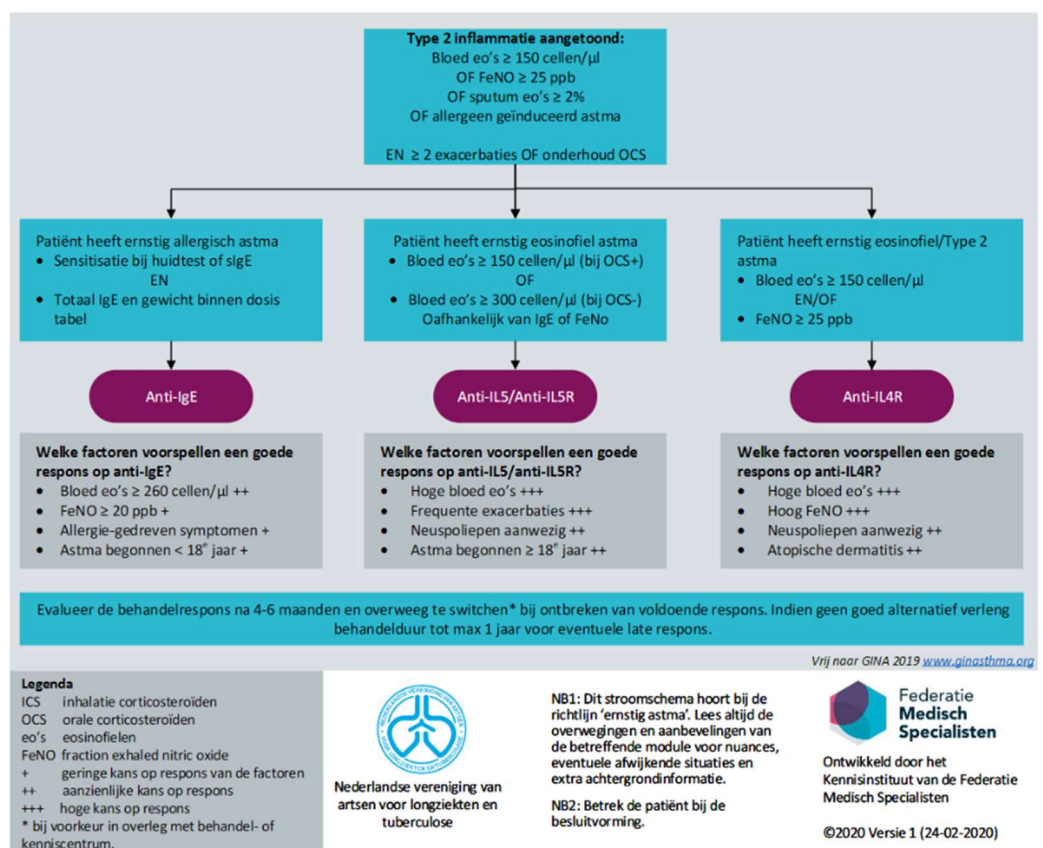
Voor de diagnostiek en behandeling van ernstig astma wordt door longartsen in Nederland gebruik gemaakt van de NVALT-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma'.² Deze richtlijn is gebaseerd op de internationale richtlijn van The Global Initiative for Asthma (GINA). De (medicamenteuze) behandeling geschiedt op basis van deze richtlijnen.³

De meeste patiënten met astma reageren goed op een behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende bèta-agonisten (LABA). Daarnaast bestaat er een kleine groep patiënten met "ernstig astma" die onvoldoende reageren op de behandeling. Bij deze patiënten zijn alternatieve diagnoses uitgesloten, comorbiditeiten optimaal behandeld, uitlokkende factoren zoveel mogelijk verwijderd en is de therapietrouw geoptimaliseerd. Het gaat dan om patiënten die desondanks slechte controle van hun astma hebben (Asthma Control Questionnaire score (ACQ) >1,5) of frequente ernstige exacerbaties (≥2 per jaar) onder continue gebruik van hoge dosis ICS gecombineerd met LABA of om patiënten die slechts controle van hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroiden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.

Bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma kunnen biologicals worden overwogen. Zowel in de GINA- als in de NVALT-richtlijn wordt de keuze voor een biological bepaald op basis van de afkapwaarden van de momenteel beschikbare biomarkers: EOS (eosinofielen in het bloed of sputum), FeNO (fractie uitgeademde stikstofmonoxide) en voor allergen geïnduceerd astma IgE (Immunoglobuline E) of

sensitisatie bij huidtest, zie figuur 1. De volgende biologicals worden op dit moment ingezet bij deze patiënten: omalizumab, mepolizumab, dupilumab, reslizumab en benralizumab.

Tezepelumab is een nieuwe biological die geregistreerd is voor behandeling van alle patiënten met ernstig astma en daarom volgens het label breed ingezet kan worden ongeacht het fenotype en voor alle biomarker subgroepen, waaronder EOS, FeNO en IgE.^{4,5} Tezepelumab heeft bovendien een iets bredere geregistreerde indicatie dan de huidige biologicals voor astma. De indicatie van tezepelumab omvat namelijk ook patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma. De andere genoemde biologicals zijn dus niet geregistreerd voor deze indicatie.



Figuur 1: Stroomschema in de richtlijn 'Ernstig astma' voor de keuze van een biological voor de behandeling van patiënten met bewezen type 2 ernstig astma.²

Tezepelumab is de tweede biological voor ernstig astma dat wordt beoordeeld door het Zorginstituut. In 2006 en 2011 is omalizumab beoordeeld door het CVZ, de voorloper van het Zorginstituut, als behandeling voor ernstig allergisch astma. Omalizumab wordt tegenwoordig intramuraal bekostigd. Mepolizumab, benralizumab, reslizumab en dupilumab worden momenteel ook intramuraal bekostigd en zijn niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut voor de genoemde indicatie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In 2021 waren er in Nederland naar schatting 517.200 personen met astma die voor deze klacht zorg hebben gehad van de huisarts of waarvan de huisarts wist dat de patiënt zorg ontving in de tweede lijn: 222.800 mannen en 294.300 vrouwen.⁶ In 2021 kwamen er ongeveer 52.600 nieuwe patiënten met astma bij: 24.800 mannen en 27.700 vrouwen.

(Ernstig) Astma is een heterogeen ziektebeeld met verschillende onderliggende ziekteprocessen. Om die reden wordt astma vaak ingedeeld in verschillende clusters, ook wel astma fenotypes genoemd. Tegenwoordig worden astmapopulaties vaak ingedeeld op basis van biomarker expressie. De belangrijkste biomarkers die worden gebruikt bij het fenotyperen van astma zijn:

- serumspecifiek IgE;
- het aantal eosinofielen in het bloed of sputum ;
- de fractie stikstofmonoxide in de uitademingslucht (FeNO).

In het farmacotherapeutisch rapport wordt er onderscheid gemaakt in de volgende 4 patiëntgroepen, patiënten met:

1. Ernstig allergisch astma
2. Ernstig eosinofiel astma
(bloed eosinofielen \geq 300 cellen/ μ l of \geq 150 cellen/ μ l bij gebruik OCS)
3. Ernstig bewezen type 2 astma
(FeNO \geq 25 ppb en/of bloed eosinofielen \geq 150 cellen/ μ l)
4. Ernstig niet bewezen type 2 astma
(FeNO < 25 ppb en bloed eosinofielen < 150 cellen/ μ l)

Bij deze patiënten kan tezepelumab ingezet worden als aanvulling op de onderhoudsbehandeling met middelhoge of hoge dosis ICS en een tweede geneesmiddel voor de astma-controle.

Aangezien tezepelumab de 6^e biological zal zijn voor patiënten met astma, geven de declaratiegegevens van de 5 andere biologicals goed inzicht in het aantal gebruikers van deze biologicals (N.B. deze zijn alleen voor bewezen type 2 astma). In tabel 1 staat per biological aangegeven hoeveel gebruikers er waren in 2019, 2020 en 2021 en voor welke indicatie dat was (bron: Vektis). Dit zijn patiënten met bewezen type 2 astma die in principe ook in aanmerking komen voor behandeling met tezepelumab, het gaat hier in totaal om 5.146 patiënten in 2021. Hoewel de aantallen in de periode 2019 – 2021 oplopen, hebben klinische experts - tijdens een bijeenkomst georganiseerd door de registratiehouder - aangegeven dat zij verwachten dat dit de komende jaren niet verder zal oplopen.

Tabel 1: Aantal gebruikers van biologicals op basis van declaratiedata (bron: Vektis)

Biological	Indicatie	2019	2020	2021
Benralizumab (Fasenra®)	Ernstig eosinofiel astma, aanvullende behandeling (Volw.)	703	913	1.044
Dupilumab (Dupixent®)	Ernstig eosinofiel astma met type 2 inflammatie, adjuvant (Volw. en Kind \geq 12 jaar)	236	573	877

Mepolizumab (Nucala®)	Ernstig eosinofiel astma, aanvullende behandeling (Volw. en Kind 6-18 jaar)	1.476	1.423	1.553
Omalizumab (Xolair®)	Allergisch astma (Volw. en Kind 12-18 jaar)	1.535	1.502	1.473
Reslizumab (Cinqaero®)	Ernstig eosinofiel astma, aanvullende behandeling (Volw.)	237	218	199
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor tezepelumab in aanmerking komt		4.187	4.629	5.146

Naast bovenstaande patiënten komt er nog een aanvullende groep patiënten in aanmerking voor behandeling met tezepelumab. Dit zijn de patiënten met ernstig niet bewezen type 2 astma. Voor hen is nu nog geen behandeling met een biological beschikbaar. De registratiehouder heeft een berekening gemaakt van het aantal patiënten dat hieronder valt. Dit staat in figuur 2 weergegeven. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze berekening en gaat uit van een groep van 167 patiënten. In totaal zijn er dus $5.146 + 167 = 5.313$ patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling.

Marktpenetratie

In de paragrafen hierboven is berekend hoeveel patiënten er in theorie in aanmerking komen voor behandeling met tezepelumab. Zij zullen echter niet allemaal starten met de behandeling. Voor de groep patiënten met niet bewezen type 2 astma wordt wel uitgegaan van een marktpenetratie van 100%, voor hen is geen andere behandeling beschikbaar, maar wel een grote behandelbehoefte.

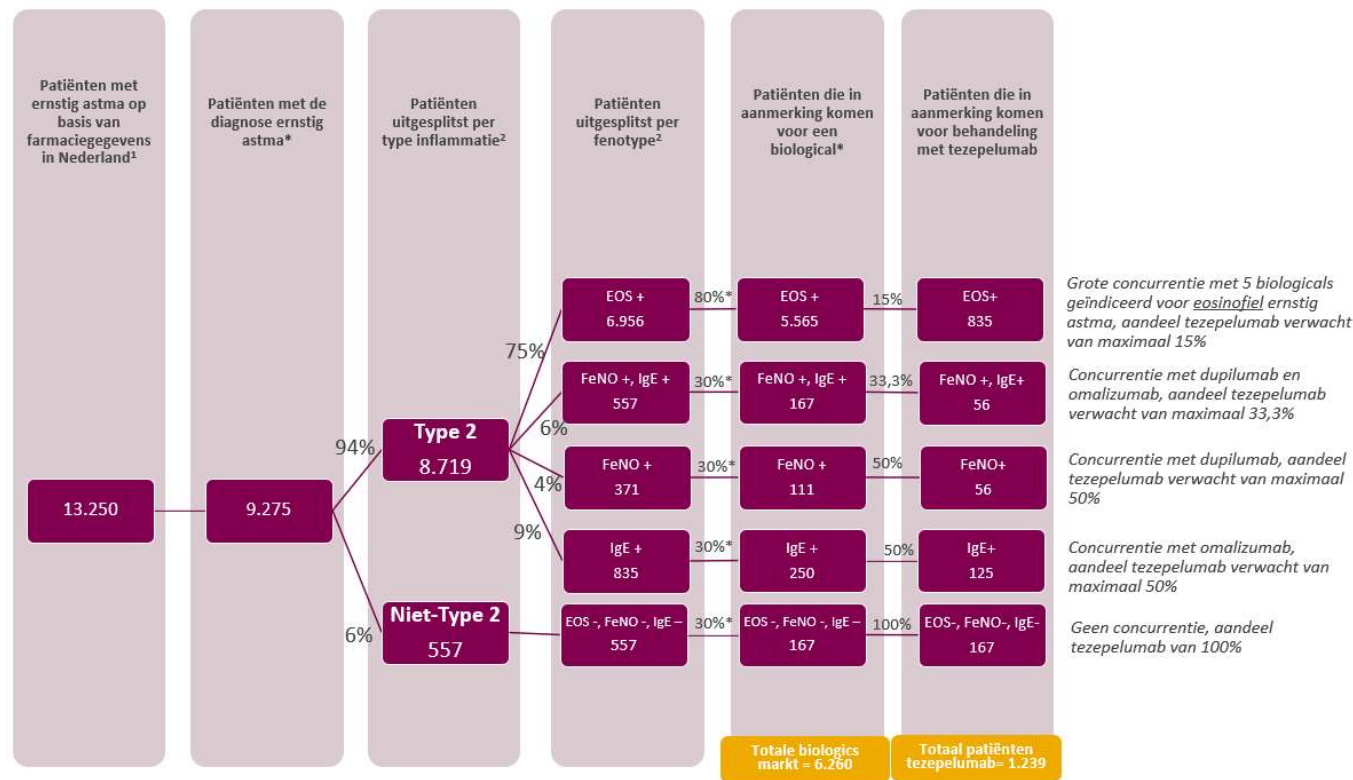
Naar verwachting zal tezepelumab daarnaast ingezet worden bij:

- Nieuwe patiënten met bewezen type 2 astma die voor het eerst starten met een biological;
- Patiënten met bewezen type 2 astma die van een andere biological naar tezepelumab switchen;
- Patiënten die op dit moment niet behandeld worden met een biological, bijvoorbeeld vanwege onvoldoende werkzaamheid.

Tezepelumab heeft een ander werkingsmechanisme dan de reeds beschikbare biologicals omdat het hoger in de ontstekingscascade aangrijpt. Voor patiënten die onvoldoende reageren op de huidige biologicals zou tezepelumab dus mogelijk een uitkomst bieden.

De registratiehouder heeft een expert panel georganiseerd waarbij navraag is gedaan naar de geschatte marktpenetratie. Uit deze bijeenkomst komen de volgende punten naar voren:

1. Er zijn meerdere geneesmiddelen op de markt voor ernstig astma, tezepelumab zou de 6^e biological worden;
2. De markt is zodoende verzadigd (er zijn weinig patiënten in de tweede lijn zonder biological die er wél een nodig hebben);



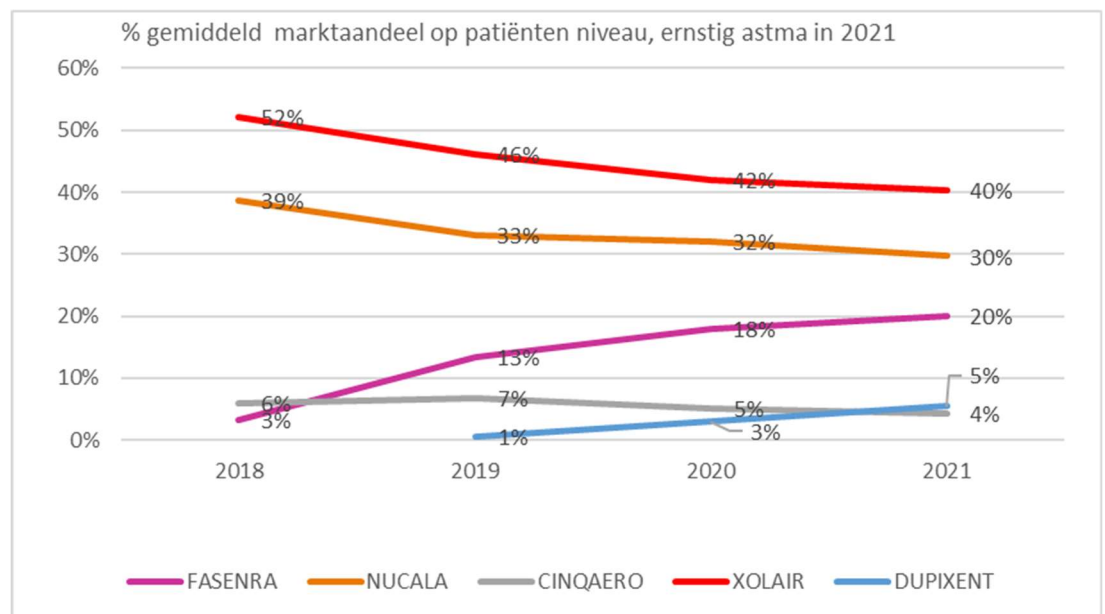
Figuur 2. Berekening van het aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking komt voor behandeling met tezepelumab, opgesteld door de registratiehouder. Voor deze BIA is alleen het onderste deel (niet bewezen type 2) relevant. De getallen voor bewezen type 2 worden direct uit de declaratiegegevens gehaald. Op basis van expert opinie is bepaald welk percentage patiënten in aanmerking komt voor een biological. Bronnen bij dit figuur:

- Hekking, P.W., Wener, R.R., Amelink, M., et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.
- Denton, E., Price, D.B., Tran, T.N., et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol.*

- Patiënten die goed zijn ingesteld op een biological én goede astma controle hebben stappen niet zomaar over naar een andere biological (ongeacht of deze nieuw is geïntroduceerd of al op de markt aanwezig is).

Aan deze experts is gevraagd hoe zij de marktpenetratie inschatten voor tezepelumab. De registratiehouder heeft hen daarbij onderstaand figuur 3 getoond met de marktpenetratie van de vergelijkbare biologicals. De experts hebben daarbij aangegeven dat zij voor tezepelumab een vergelijkbare trend verwachten als bij dupilumab (Dupixent®). Dit betekent een marktaandeel van 1%/3%/5% in de eerste drie jaar na marktintroductie. De registratiehouder gaat van deze percentages uit bij het berekenen van de budgetimpact.

Het Zorginstituut heeft bij de beroepsgroep uitgevraagd hoe zij de marktpenetratie van tezepelumab inschatten. Zij schatten in dat dit een stuk hoger ligt, namelijk eerder op 6%/10%/14% in de eerste drie jaar na marktintroductie. Het Zorginstituut vindt de inschatting van de beroepsgroep in dit geval leidend en zal van deze percentages uitgaan bij de berekeningen. In tabel 2 staan de patiëntenaantallen voor de komende drie jaar.



Figuur 3: Marktverdeling van de huidige beschikbare biologicals, aangeleverd door de registratiehouder.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tezepelumab.

	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Zonder marktpenetratie			
Bewezen type 2 patiënten	5.146	5.146	5.146
<u>Niet</u> bewezen type 2 patiënten	167	167	167
Totaal	5.313	5.313	5.313
Met marktpenetratie			
Bewezen type 2 patiënten (marktpenetratie 6%/10%/14%)	309	515	720
<u>Niet</u> bewezen type 2 patiënten (marktpenetratie steeds 100%)	167	167	167
Totaal	476	682	887

2.2 Substitutie

Er wordt voor de meeste bewezen type 2 astma patiënten rekening gehouden met substitutie van de overige biologicals: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab en dupilumab. Dit zijn allen intramurale geneesmiddelen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat er echter voor een deel van de patiënten met bewezen type 2 astma (15 à 20%) geen substitutie zal plaatsvinden. Voor deze groep patiënten blijken de huidige biologicals ongeschikt, onder andere doordat deze middelen onvoldoende werkzaam zijn. Het Zorginstituut gaat er daarom vanuit dat er voor 17,5% van de patiënten met bewezen type 2 astma sprake zal zijn van meerkosten (en dus geen substitutie).

Voor niet bewezen type 2 patiënten zal er geen substitutie worden meegenomen omdat er voor hen nog geen biological beschikbaar is.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De AIP van tezepelumab bedraagt €1.165,38 per voorgevulde injectiespuit (deze bevat 210mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing). De toediening dient elke 4 weken herhaald te worden. De behandeling is in principe langdurig maar dient elke 4-6 maanden geëvalueerd te worden. De kosten per patiënt per jaar bedragen hiermee €15.149,94 (= €1.165,38 x 13). De eerste 6 maanden zal tezepelumab in het ziekenhuis worden toegediend en mogelijk bekostigd worden vanuit het ziekenhuisbudget. De kosten bedragen hiervoor €6.992,28 per patiënt.

Omdat de overige biologicals reeds toegediend worden kunnen de declaratie-

gegevens gebruikt worden om de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt te berekenen, deze staan weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gemiddelde jaarlijkse behandelkosten per patiënt voor de verschillende biologicals, op basis van declaratiegegevens (bron: Vektis).

	Kosten per patiënt per jaar	Marktaandeel
benralizumab	€ 13.066,68	0,20
dupilumab	€ 11.390,73	0,17
mepolizumab	€ 11.556,62	0,30
omalizumab	€ 14.274,89	0,29
reslizumab	€ 13.542,85	0,04
Gewogen gemiddelde, op basis van marktaandeel	€ 12.689,59	

Hierbij kan opgemerkt worden dat er voor deze biologicals geen openbare prijsafspraken bekend zijn, en dat er daarom vanuit wordt gegaan dat de declaratiegegevens een vergoeding van de lijstprijs betreffen.

In de praktijk zullen de behandelkosten van tezepelumab lager uitvallen dan de hierboven berekende jaarlijkse kosten van €15.149,94. Dit komt met name doordat de therapietrouw niet 100% zal zijn. Om een globale inschatting te maken van de therapietrouw van dit type behandelingen heeft het Zorginstituut een aanvullende berekening uitgevoerd.

In deze analyse zijn de geneesmiddelen benralizumab, dupilumab en mepolizumab meegenomen. Voor deze geneesmiddelen is het eenvoudig om te berekenen wat enerzijds de kosten zijn wanneer wordt uitgegaan van de lijstprijs en de dosering volgens de SmPC, en anderzijds de kosten wanneer dit op basis van de declaratiegegevens wordt bepaald. De kosten van de overige biologicals zijn lastiger te bepalen omdat daarbij o.a. het gewicht van de patiënt een rol speelt en deze niet van alle patiënten bekend is. Van die middelen is het dus niet goed mogelijk om exact te bepalen wat de kosten zouden zijn wanneer er uitgegaan zou worden van de lijstprijs en de dosering in de SmPC.

Een afwijking tussen enerzijds de kosten wanneer wordt uitgegaan van de lijstprijs en de dosering volgens de SmPC, en anderzijds de kosten wanneer dit op basis van de declaratiegegevens wordt bepaald, komt waarschijnlijk met name doordat de therapietrouw in de praktijk lager uitvalt dan 100%.

Uit de analyse volgt dat er voor de geneesmiddelen benralizumab, dupilumab en mepolizumab een (gewogen) gemiddeld percentage therapietrouw berekend kan worden van 86%: de daadwerkelijke kosten liggen op 86% ten opzichte van de kosten zoals die volgens de lijstprijs & de SmPC zouden zijn. Wanneer de jaarlijkse kosten voor tezepelumab (€15.149,94) gecorrigeerd worden voor deze

therapietrouw van 86% komen de kosten uit op €13.040,12; voor een half jaar is dit €6.018,52. De jaarlijkse kosten wijken minder dan 3% af van de gewogen gemiddelde kosten van de overige biologicals (€12.689,59). Het Zorginstituut concludeert daarmee dat de kosten voor tezepelumab nagenoeg vergelijkbaar zijn aan de kosten van de overige biologicals. Voor de groep patiënten waarbij sprake is van substitutie (dit geldt voor 82,5% van de bewezen type 2 astma patiënten) wordt er daarom vanuit gegaan dat er geen meerkosten zullen zijn door inzet van tezepelumab (volledige substitutie). Voor de overige 17,5% van de patiënten met bewezen type 2 astma, en voor alle patiënten met niet bewezen type 2 astma, zijn er wel meerkosten,

Hoewel er geen openbare prijsafspraken bekend zijn, is het wel bekend dat er in ieder geval voor een deel van de reeds beschikbare biologicals vertrouwelijke prijsafspraken zijn gemaakt. Hierdoor kunnen de daadwerkelijke meerkosten door het plaatsen van tezepelumab in het extramurale stelsel, waar deze afspraken niet zijn gemaakt, wel meerkosten met zich meebrengen.

Er wordt in deze BIA tot slot geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met ernstig astma dat behandeld wordt met een biological blijft de komende jaren stabiel.
- De marktpenetratie bedraagt 6%/10%/14% voor patiënten met bewezen type 2 astma in de komende 3 jaar. Voor patiënten met niet bewezen type 2 astma ligt dit vanaf jaar 1 op 100%.
- Voor 82,5% van de patiënten met bewezen type 2 astma wordt rekening gehouden met substitutie, voor de overige 17,5% van deze patiënten niet.
- De therapietrouw van tezepelumab zal 86% bedragen.
- De jaarlijkse kosten zijn voor tezepelumab nagenoeg vergelijkbaar met de gemiddelde kosten van de andere biologicals.

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer tezepelumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstig astma.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tezepelumab aan het behandelarsenaal voor patiënten met ernstig astma.

	tezepelumab			substitutie biologicals (82,5% van de patiënten met bewezen type 2 astma)			meerkosten
	aantal patiënten	kosten per patiënt	totale kosten	aantal patiënten	kosten per patiënt	totale kosten	
jaar 1	476	€ 13.040	€ 6.207.098	255	€ 13.040	€ 3.325.231	€ 2.881.867
jaar 2	682	€ 13.040	€ 8.893.364	425	€ 13.040	€ 5.542.052	€ 3.351.312
jaar 3	887	€ 13.040	€ 11.566.589	594	€ 13.040	€ 7.745.833	€ 3.820.756

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse (BIA) maakt een schatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van tezepelumab (Tezpire®) als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassenen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Er wordt daarbij onderscheid gemaakt in patiënten met bewezen type 2 astma en patiënten met niet bewezen type 2 astma.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 887 patiënten behandeld zullen worden met tezepelumab: 720 patiënten met bewezen type 2 astma en 167 patiënten met niet bewezen type 2 astma. Een heel jaar behandelen met tezepelumab kost, uitgaande van 86% therapietrouw, €13.040 per patiënt per jaar. Het is relevant om hier te noemen dat de behandeling het eerste half jaar in het ziekenhuis gegeven zal worden. De kosten voor een half jaar behandelen bedragen €6.019 per patiënt. De totale kosten voor behandeling met tezepelumab komen daarmee op €11,6 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Voor een groot deel van de patiënten met bewezen type 2 astma (82,5%) geldt dat er substitutie berekend kan worden: zij worden in de toekomst ofwel behandeld met tezepelumab, ofwel met een andere biological. Voor deze groep geldt dat er geen meerkosten zullen zijn wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van deze intramurale biologicals (met vergelijkbare prijzen). Hierbij is wel de aanname gedaan dat voor tezepelumab (net zoals bij de reeds beschikbare biologicals) de daadwerkelijke behandelkosten 14% lager zijn dan wanneer wordt uitgegaan van de lijstprijs en het behandelingschema zoals genoemd in de SmPC. In de praktijk ligt de therapietrouw namelijk niet op 100%, maar eerder rond de 86%.

Voor 17,5% van de bewezen type 2 astma patiënten, en voor alle patiënten met niet bewezen type 2 astma, zal er geen substitutie plaatsvinden. De totale meerkosten door inzet van tezepelumab (met in achtname van substitutie voor een deel van de type 2 patiënten) komen daarmee uit op €3,8 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Tot slot merkt het Zorginstituut nog op dat er voor de intramurale biologicals inkoopafspraken gemaakt zijn waardoor de daadwerkelijke uitgaven lager zijn. Aangezien er voor tezepelumab sprake is van een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de reeds beschikbare biologicals zouden de kosten van tezepelumab volgens het Zorginstituut niet hoger mogen uitkomen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 juni 2023.

5 Referenties

- 1 EMA. SPC Tezspire. Amsterdam 2023.
- 2 NVALT. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 2020. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek-en-behandeling-van-ernstig-astma/startpagina-ernstig-astma.html>.
- 3 GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). 2022. Geraadpleegd op 26-4-2023 via <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
- 4 Bottema J, Bouma M, Broekhuizen L, et al. NHG-Standaard M27: Astma bij volwassenen. 2022. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>.
- 5 KNMP. KNMP-richtlijn Astma. 2021. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://www.knmp.nl/richtlijnen/astma>.
- 6 VZinfo. Astma: leeftijd en geslacht. 2023. Geraadpleegd op 26-04-2023 via <https://www.vzinfo.nl/astma/leeftijd-en-geslacht>.