



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2025013225R

Datum 4 juni 2025
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden benralizumab (Fasenra®) voor
eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

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

N. Stam
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2025013225

Geachte heer Van Hijum,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de uitbreiding van de nadere voorwaarde van benralizumab (Fasenra®) voor de behandeling van patiënten met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 14 april 2025 (*CIBG-25-08107*).

Zorginstituut Nederland adviseert u om de nadere voorwaarde voor benralizumab (Fasenra®) uit te breiden met de behandeling van EGPA.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) is een zeldzame chronische auto-immuunziekte. In Nederland lijden naar schatting 225 mensen aan deze ziekte. Bij EGPA vallen lichaamseigen afweercellen de cellen van de bloedvaten aan. Hierdoor ontstaan er ontstekingen in de wanden van bloedvaten. Deze ontstekingen zorgen ervoor dat organen en weefsels minder goed kunnen functioneren. Mensen met deze ziekte hebben een grote kans op bijvoorbeeld astma aanvallen, een hartinfarct, bloedingen in de longen, beroerte. EGPA is niet te genezen en zonder behandeling ga je hieraan dood. De huidige behandelingen met hoge dosis prednisolon, eventueel gecombineerd met cyclofosfamide of rituximab, kunnen de ziekte bij een deel van de patiënten jaren onder controle houden. Benralizumab is specifiek bedoeld voor mensen bij wie de ziekte steeds terugkomt (dat noemen we recidiverend) en die niet meer reageren op de behandelingen (dat noemen we refractair). Voor deze patiënten is ook reeds het geneesmiddel mepolizumab (intramuraal) beschikbaar.

Geregistreerde indicaties

Benralizumab (Fasenra®) is geregistreerd als aanvullende behandeling voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire EGPA en beschikbaar in een voorgevulde spuit of pen met 30 mg in 1 ml oplossing (30 mg/ml).

Daarnaast is benralizumab geregistreerd en sinds 1 juli 2024 vergoed als aanvullende behandeling voor volwassenen met ernstig eosinofiel astma.

Huidige voorwaarde benralizumab:

Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma dat

onvoldoende onder controle is, ondanks behandeling met hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β -agonisten. De behandeling dient tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Benralizumab wordt momenteel ook onderzocht voor hypereosinofiel syndroom en COPD. Voor deze indicaties is benralizumab nog niet geregistreerd.

Datum
4 juni 2025

Onze referentie
2025013225

Claim registratiehouder

Benralizumab (Fasenra®) heeft een gelijke waarde in vergelijking met mepolizumab bij volwassen patiënten met recidiverende of refractaire EGPA.

De registratiehouder verzoekt daarbij om uitbreiding van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor deze indicatie.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om de nadere voorwaarden van benralizumab (Fasenra®) uit te breiden voor de behandeling van patiënten met EGPA.

Nieuwe voorwaarde benralizumab:
uitsluitend voor een verzekerde als

- aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-agonisten. De behandeling dient ten minste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis; of
- als aanvullende behandeling bij patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). De behandeling dient plaats te vinden op voorschrift van een erkend expertisecentrum voor vasculitis en tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Benralizumab is reeds opgenomen op bijlage 1A van het GVS in cluster 0R03DXAP tezamen met tezepelumab en omalizumab, nadat het eerder intramuraal beschikbaar was. De hoofdindicatie voor benralizumab is ernstig astma en kan daarom geclusterd blijven op bijlage 1A in het cluster 0R03DXAP van de Regeling zorgverzekering. Gekeken moet worden of de bijlage 2 voorwaarden kunnen worden uitgebreid, hiertoe is een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk aan de orde.

Stand van de wetenschap en praktijk

Omdat het Zorginstituut mepolizumab niet heeft beoordeeld voor de behandeling van EGPA, is voor de volledigheid de vergelijking van mepolizumab versus placebo ook bekeken. Voor mepolizumab werd in een eerdere gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de MIRRA studie, gevonden dat mepolizumab vergeleken met placebo zorgde voor een klinisch relevante verlaging van het aantal relapsen en een klinisch relevante toename van het aantal patiënten dat de dosering van orale corticosteroiden kon halveren of stoppen.

De effectiviteit en veiligheid van benralizumab bij de behandeling van volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA zijn onderzocht in een dubbelblinde gecontroleerde fase III studie, de MANDARA studie. In deze studie werd benralizumab direct vergeleken met mepolizumab. Deze studie toonde aan dat benralizumab vergeleken met mepolizumab een vergelijkbaar effect heeft op het aantal opvlammingen, het verminderen van het gebruik van orale corticosteroïden en de kwaliteit van leven.

Benralizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van mepolizumab.

Budgetimpactanalyse

In verband met een verschuiving van uitgaven van het intramurale naar het extramurale bekostigingskader is een budgetimpactanalyse gemaakt. Het Zorginstituut schat in dat 46 patiënten per jaar met benralizumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar drie na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op € 28.987. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 1,3 miljoen in het derde jaar (extramuraal budget). Wanneer rekening wordt gehouden met substitutie van mepolizumab wat intramuraal wordt bekostigd, komt de budgetimpact in jaar drie op € -346.457 als wordt uitgegaan van de geregistreerde dosis van mepolizumab (300 mg) voor EGPA. Uit een studie, die het voorschrijfgedrag voor EGPA in de praktijk heeft bestudeerd gecombineerd met input van de beroepsgroep blijkt echter dat in de praktijk zowel de dosis van 300 mg als van 100 mg mepolizumab wordt gebruikt. Op basis van dat gebruik zou de budgetimpact in jaar drie uitkomen op € 189.152.

Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie en over de verhouding van het aantal patiënten wat op de hoge en lage dosering van mepolizumab staat.

Bekostigingskader

De biologicals voor ernstig astma zijn jarenlang aangemerkt als intramurale zorg. In 2023 is de nieuwe subcutane biological tezepelumab beschikbaar gekomen, waarbij dit middel op basis van de afbakeningsbrief¹ als extramuraal geneesmiddel is aangemerkt. Naar aanleiding van de plaatsing van tezepelumab in het GVS zijn andere subcutane biologicals, die reeds intramuraal beschikbaar waren, sinds 2024 ook opgenomen in het GVS. Een van deze biologicals is benralizumab waarvoor nu uitbreiding van de nadere voorwaarden wordt aangevraagd in verband met de EGPA indicatie uitbreiding. Ook voor deze aandoening geldt dat reeds een intramuraal biological beschikbaar is; mepolizumab.

Verschillende partijen hebben aangegeven dat de verplaatsing van de biologicals naar het extramurale stelsel ongewenst is. De biologicals dienen namelijk in elk geval de eerste 6 maanden in het ziekenhuis te worden toegediend, met name vanwege de kans op (ernstige) allergische reacties. Daarom heeft het Zorginstituut met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) afgesproken dat er, naast eventuele opname in het GVS ook vergoeding via een add-on gehandhaafd moet worden. Dit houdt in dat er een dubbele bekostiging bestaat voor deze biologicals.

¹ [afbakening-aanspraak-farmaceutische-zorg-en-geneeskundige-zorg-mbt-geneesmiddelen.pdf](#)

Dubbele bekostiging van geneesmiddelen wordt in het algemeen als onwenselijk aangemerkt, omdat dit kan leiden tot ondoelmatigheid door bijvoorbeeld beïnvloeding van het voorschrijven en het tegenhouden van concurrentie.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (Farmacotherapeutisch rapport, Budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 juni 2025

Onze referentie
2025013225



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport benralizumab (Fasenra®) bij de behandeling van volwassenen met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

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

Definitief | 15 mei 2025

Colofon

Zaaknummer	2024041476
Contactpersoon	Mevr. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
1.2.5	Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling	9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	11
2.1.3	Uitkomstmaten	11
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	Resultaten	14
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Overige overwegingen	19
3.5	Ervaring	19
3.6	Toepasbaarheid	19
3.7	Gebruiksgemak	20
4	Eindbeoordeling	21
4.1	Bespreking relevante aspecten	21
4.2	Eindconclusie	21
5	Farmacotherapeutisch Kompas	22
5.1	Oud advies	22
5.2	Nieuw advies	22
	Bijlage 1: Zoekstrategie	23
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	24
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	25
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	26
	Bijlage 5: Baseline tabel	27

Bijlage 6: Risico op bias

29

Literatuur

30

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACQ-6	<i>Asthma Control Questionnaire-6</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADCC	Antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit (<i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>)
ANCA	Anti Neutrofiële Cytoplasmatische Auto-antilichamen
ARR	Jaarlijks aantal opvlammingen (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
BVAS-3	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> versie 3
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EGPA	Eosinofiele granulomatose met polyangiitis
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FMS	Federatie Medisch Specialisten
FU	Follow up
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HR	Hazard ratio
IL-5	Interleukine 5
IL-5Ra	Interleukine 5 receptor alfa
MID	Minimaal relevant verschil (<i>minimal important difference</i>)
MCS	Mentale component score van de <i>Short Form Health Survey-36</i> vragenlijst
MD	Gemiddeld verschil (<i>mean difference</i>)
NK	<i>Natural Killer</i> cellen
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
OCS	Orale corticosteroiden
PCS	Fysieke component score van de <i>Short Form Health Survey-36</i> vragenlijst
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SF-36	<i>Short Form Health Survey-36</i>
SNOT-22	<i>Sino-Nasal Outcome Test-22</i>
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (<i>standardized mean difference</i>)
VDI	<i>Vasculitis Damage Index</i>
WAR	Wetenschappelijke adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van benralizumab (Fasenra®) bij de behandeling van volwassenen met terugkerende of therapieresistente eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Benralizumab is daarbij vergeleken met mepolizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

De behandeling met benralizumab bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA is onderzocht in de dubbelblinde gerandomiseerde MANDARA studie. In deze studie werd benralizumab vergeleken met mepolizumab. Op basis van de resultaten van de MANDARA studie kan worden geconcludeerd dat benralizumab een vergelijkbaar effect heeft als mepolizumab op het aantal opvlammingen, het verminderen van het gebruik van orale corticosteroiden en de kwaliteit van leven. Voor beide middelen werd geen klinisch relevant effect gevonden op het optreden van blijvende orgaanschade. Benralizumab en mepolizumab veroorzaken vergelijkbare bijwerkingen. Ook waren er geen grote verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers vanwege ongunstige effecten.

Mepolizumab is voor deze indicatie niet eerder beoordeeld door het Zorginstituut. Daarom heeft het Zorginstituut voor de volledigheid ook gekeken naar de effectiviteit van mepolizumab vergeleken met placebo in een eerdere dubbelblinde, gerandomiseerde studie, de MIRRA studie. In deze studie werd gevonden dat mepolizumab vergeleken met placebo zorgde voor een klinisch relevante verlaging van het aantal opvlammingen en een klinisch relevante toename van het aantal patiënten dat kon stoppen met of de dosering kon halveren van een orale corticosteroïde. Er werd in de MIRRA studie geen effect gevonden op het optreden van blijvende orgaanschade. Ook is onbekend wat het effect van mepolizumab was op de kwaliteit van leven in de MIRRA studie.

Op basis van het effect van benralizumab en mepolizumab op het voorkomen van opvlammingen en het verminderen van het gebruik van orale corticosteroiden concludeert het Zorginstituut dat benralizumab voldoet aan de stand der wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA. Er is op dit moment nog wel onzekerheid over het effect van beide geneesmiddelen op het voorkomen van blijvende orgaanschade, EGPA-gerelateerde sterfte en de kwaliteit van leven. Daarom adviseert het Zorginstituut om de behandeling met deze geneesmiddelen regelmatig te monitoren en te stoppen als het geneesmiddel bij patiënten onvoldoende effect heeft.

Benralizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met terugkerende of therapieresistente eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat benralizumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van mepolizumab.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van benralizumab bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Benralizumab (Fasenra®)

Type toedieningsvorm¹:

30 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of pen

Geregistreerde indicatie¹:

Benralizumab is geregistreerd als aanvullende behandeling voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA).

Claim van de registratiehouder:

Benralizumab heeft een gelijke waarde in vergelijking met mepolizumab bij volwassen patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA).

Doseringsadvies¹:

De aanbevolen dosering van benralizumab bij de behandeling van EGPA is 30 mg elke 4 weken via subcutane injectie.

Samenstelling¹:

Elke voorgevulde spuit of pen bevat 30 mg in 1 ml oplossing (30 mg/ml)

Werkingsmechanisme¹:

Benralizumab is een anti-eosinofiel, gehumaniseerd, geafucosyleerd monoklonaal antilichaam (IgG1, kappa). Het bindt zich specifiek aan de α -subeenheid van de menselijke interleukine-5-receptor (IL-5R α) op het celoppervlak van eosinofielen en basofielen. De afwezigheid van fucose in het Fc-domein van benralizumab zorgt voor een hoge affiniteit van Fc γ RIII-receptoren van immunologische effectorcellen zoals natural killercellen (NK-cellen). Dit leidt tot apoptose van eosinofielen en basofielen door middel van toename van antilichaamafhankelijke celgemedeerde cytotoxiciteit (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), wat de eosinofiele ontsteking vermindert.

Bijzonderheden:

Benralizumab is ook geregistreerd als aanvullende behandeling voor volwassenen met ernstig eosinofiel astma¹. Deze indicatie is eerder beoordeeld door het Zorginstituut. Benralizumab is per 1 juli 2024 opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1A met vergoedingsvoorwaarden op bijlage 2². De eerste zes maanden wordt benralizumab in het ziekenhuis toegediend en wordt het vergoed vanuit het ziekenhuisbudget².

Benralizumab is de eerste IL-5 receptorblokker (IL-5R α) en het tweede monoklonale antilichaam dat geregistreerd is voor de behandeling van EGPA³. Mepolizumab, een IL-5 remmer, is op 12 november 2021 geregistreerd voor deze indicatie⁴. Mepolizumab is een intramuraal geneesmiddel. Het Zorginstituut heeft geen beoordeling uitgevoerd voor mepolizumab. Zorgverzekeraars Nederland heeft voorwaarden gesteld aan de arts die dit middel voor deze indicatie voorschrijft⁵. Mepolizumab mag alleen worden voorgeschreven door een arts in een aangewezen expertisecentrum voor EGPA⁵.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) is een zeldzame chronische auto-immuunziekte en een vorm van vasculitis. Deze ziekte stond vroeger bekend als de ziekte van Churg-Strauss of het Churg-Strauss syndroom. Bij EGPA vallen bepaalde lichaamseigen afweercellen, de eosinofielen, de cellen van de bloedvatwand aan. Hierdoor ontstaan er ontstekingen in de bloedvatwand. Er vormen zich in het bloedvat ook ophopingen van ontstekingscellen die granulomen worden genoemd. Bij EGPA zijn vooral de kleine en middelgrote bloedvaten ontstoken. De ontstekingen in de bloedvaten zorgen ervoor dat de bloeddoorstroming naar organen en weefsels afneemt, deze minder goed kunnen functioneren en er cellen in weefsels en organen afsterven. Ook kunnen de bloedvatontstekingen zelf de cellen van organen en weefsels beschadigen. Uiteindelijk ontstaat er blijvende schade aan organen en weefsels en kan er longfunctieverlies, nierfunctieverlies en kracht- of gevoelsverlies optreden. Daarbij is er ook een grote kans op ernstige complicaties zoals een hartinfarct, ritmestoornissen, bloedingen in de longen, beroerte en nierfalen.⁶⁻⁸

De longen, neus, huid, darmen, zenuwen en het hart zijn het vaakst aangedaan en in mindere mate ook de nieren. Bij de ongeveer 40% van de patiënten met EGPA zijn er Anti Neutrofiële Cytoplasmatische Auto-antilichamen (ANCA) aanwezig. De aan- of afwezigheid van ANCA is met name bepalend voor de organen en weefsels die het vaakst zijn aangedaan. Zo hebben ANCA-positieve patiënten vaker nierklachten, huiduitslag en perifere neuropathie en hebben ANCA-negatieve patiënten vaker hartklachten en klachten van het maag-darmstelsel.⁸

1.2.2 Symptomen en ernst

EGPA is een zeer veelzijdig ziektebeeld en de klachten zijn afhankelijk van het orgaan of het weefsel dat is aangedaan. De meeste voorkomende klachten van EGPA zijn astma-aanvallen (90%) en chronische neusontstekingen met neuspoliepen (60-80%). Mensen met EGPA lopen vaak jarenlang rond met allergische klachten, astma en/of chronische neusontstekingen voordat de diagnose EGPA wordt gesteld. Het voornaamste verschil tussen EGPA en astma is dat er bij EGPA geen duidelijke oorzaak kan worden gevonden voor de allergische reactie.⁶⁻⁸

Naast astma-aanvallen en chronische neusontstekingen kunnen mensen met EGPA ook last hebben van hartklachten zoals pijn of druk op de borst en ritmestoornissen, krachts- en gevoelsverlies door neuropathie, een verminderde nierfunctie, paarskleurige en soms jeukende huiduitslag, harde bobbeltjes (granulomen) in de huid, wonden aan vingers en tenen, heftige darmkrampen en bloederige diarree.^{6, 7}

EGPA is niet te genezen⁷. Zonder behandeling is de ziekte altijd fataal⁷. De huidige behandeling kan de ziekte tot rust brengen en de ziekte kan jaren onder controle blijven^{6, 7}. Een deel van de patiënten met EGPA heeft steeds terugkerende opvlammingen van de ziekte⁶⁻⁸. Hart- en vaatziekten (zoals een hartinfarct of een beroerte), tumoren en ernstige infecties zijn op dit moment de meest voorkomende doodsoorzaken⁹. Ook kan het langdurig of veelvuldig gebruik van cyclofosfamide en hoge dosis orale corticosteroïden (OCS) de kans op sterfte en ernstige complicaties verhogen⁸.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De prevalentie van EGPA wordt geschat op 1 per 80.000 inwoners⁷. Dit zou betekenen dat er naar schatting tussen de 223 en 224 bestaande patiënten met EGPA in Nederland zijn. Op de site van het Vasculitis Expertisecentrum staat dat de ziekte elk jaar bij ongeveer 17 nieuwe patiënten in Nederland wordt vastgesteld⁶. In 2024 gebruikten 130 Nederlandse patiënten mepolizumab voor de behandeling van terugkerende of therapieresistente EGPA¹⁰.

De ziekte komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. EGPA komt zeer zelden voor bij kinderen.⁸

3

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van EGPA. Er is alleen een multidisciplinaire Nederlandse richtlijn voor de diagnostiek van kleine vaten vasculitis uit 2010¹¹. De beroepsgroep heeft laten weten dat er in samenwerking met de federatie medisch specialisten (FMS) een werkgroep wordt gevormd die een Nederlandse richtlijn voor de behandeling van EGPA gaat opstellen. Tussen de behandelaren zijn op dit moment geen afspraken gemaakt welke buitenlandse richtlijn zou moeten worden gehanteerd. Er zijn drie internationale richtlijnen voor de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis of EGPA. Het *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) consensus document voor ANCA geassocieerde vasculitis uit 2022¹², de richtlijn EGPA van de *EGPA study group* uit 2023⁸ en de *American College of Rheumatology* (ACR) richtlijn voor ANCA geassocieerde vasculitis uit 2021¹³.

De behandeldoelen voor EGPA volgens de beroepsgroep zijn⁸:

- het verbeteren van de kwaliteit van leven;
- het verbeteren van de overleving;
- het langdurige behouden van de orgaanfuncties;
- het voorkomen van opvlammingen van de ziekte en;
- het verminderen van de dosering van OCS

De behandeling van EGPA is op te delen in twee fasen. In de eerste fase van de behandeling is het voornaamste doel om de opvlamming te stoppen en de ziekte weer tot rust te brengen. Als de ziekte tot rust gekomen is dan wordt er gewisseld naar de onderhoudsbehandeling waarbij het voornaamste doel is om een nieuwe aanval te voorkomen. De keuze voor een bepaalde behandeling is afhankelijk van de ernst van de opvlamming van de ziekte. Hierbij wordt er onderscheid gemaakt tussen een ernstige EGPA-opvlamming (levens- of orgaanbedreigende aanval) en een niet ernstige EGPA-opvlamming.^{8, 12-14}

Bij een ernstige EGPA-opvlamming worden patiënten in de eerste fase behandeld met een hoge dosering OCS meestal prednisolon in combinatie met cyclofosfamide of rituximab^{8, 12, 13}. In de onderhoudsfase wordt cyclofosfamide gestopt en kan er worden gewisseld naar een ander immunosuppressivum waaronder rituximab, azathioprine, mycofenolaat mofetil of methotrexaat^{8, 12, 13}. In de richtlijnen van de EGPA study group en de EULAR staat dat ook mepolizumab kan worden overwogen als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een ernstige EGPA-opvlamming^{8, 12}.

Patiënten met een niet-ernstige EGPA-opvlamming worden in de eerste fase behandeld met een hoge dosering OCS meestal prednisolon^{8, 12, 13}. Bij terugkerende of therapieresistente EGPA wordt aan de behandeling in de eerste fase mepolizumab toegevoegd^{8, 12, 13}. In de onderhoudsfase voor een niet ernstige EGPA-opvlamming is mepolizumab het voorkeursgeneesmiddel. Alternatieve onderhoudsbehandelingen zijn azathioprine, rituximab, methotrexaat of mycofenolaat mofetil^{8, 12, 13}. De ACR-richtlijn wijkt af van de andere twee richtlijnen. In de ACR-richtlijn worden patiënten in de eerste fase altijd behandeld met een hoge dosering OCS in combinatie met mepolizumab¹³.

Tijdens de onderhoudsfase wordt de dosering van OCS geleidelijk steeds verder afgebouwd^{8, 12-14}. Het langdurig gebruik van een hoge dosering orale corticosteroïden zorgt voor veel bijwerkingen bij patiënten met EGPA als botontkalking, suikerziekte, verhoogde bloeddruk, zichtproblemen door verhoogde oogdruk of staar, zwakkere spieren, dunnere huid en stemmingsstoornissen^{15, 16}. Als een patiënt enige tijd geen klachten of opvlammingen heeft gehad, wordt er geprobeerd om ook de onderhoudsbehandeling af te bouwen¹⁴. Soms kunnen zelfs alle geneesmiddelen volledig worden gestopt^{14, 7}. Een patiënt met EGPA blijft echter wel levenslang onder controle bij de arts en de behandeling kan weer worden opgestart als er een opvlamming optreedt⁷.

1.2.5 *Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling*

Benralizumab zal naar verwachting dezelfde plaats in de behandeling hebben als mepolizumab. Beide middelen hebben een gelijksoortig werkingsmechanisme. Beiden zorgen ervoor dat IL-5 niet aan de IL-5 receptor kan binden, waarbij mepolizumab direct bindt aan IL-5 en benralizumab bindt aan de IL-5 receptor (IL-5Ra)^{1, 17, 18, 3}. In de registratiestudie voor de behandeling van EGPA is benralizumab ook

direct vergeleken met mepolizumab¹⁸. Mepolizumab zal door het Zorginstituut worden meegenomen als de vergelijkende behandeling van deze beoordeling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van benralizumab (Fasenra®) bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA vergeleken met mepolizumab?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA die al behandeld worden met een stabiele dosis OCS met of zonder een immunosuppressivum.
Interventie	Benralizumab 30 mg elke vier weken via subcutane injectie.
Controle-interventie	Mepolizumab 300 mg elke vier weken via subcutane injectie.
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- EGPA-gerelateerde sterfte- Blijvende orgaanschade- Aantal opvlammingen- Verminderen van het gebruik van OCS- Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Incidentie ernstige ongunstige effecten- Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	52 weken

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een dubbelblind gerandomiseerd direct vergelijkend onderzoek wenselijk en haalbaar is.

2.1.3 Uitkomstmaten

EGPA-gerelateerde sterfte (Cruciaal)

EGPA-gerelateerde sterfte wordt door het Zorginstituut gezien als een cruciale uitkomstmaat. Het verbeteren van de overleving is een van de behandeldoelen van EGPA⁸. Door de huidige behandelingen overlijden patiënten minder vaak door actieve vasculitis⁹. Echter zorgen steeds terugkerende opvlammingen voor schade aan organen als het hart het longen en de nieren^{8, 3}. Patiënten met terugkerende of therapieresistente EGPA hebben hierdoor een verhoogde kans op sterfte en ernstige complicaties als een hartinfarct, ritmestoornissen, bloedingen in de longen, beroerte en nierfalen^{8, 3}.

Blijvende orgaanschade (Cruciaal)

Het langdurig behouden van een goede orgaanfunctie is volgens de beroepsgroep een van de behandeldoelen van EGPA⁸. Actieve vasculitis en EGPA opvlammingen kunnen leiden tot schade aan organen en weefsels door een verminderde bloeddorstrooming en actieve ontstekingen^{6, 7}. Permanente schade en littekenweefsels zorgen ervoor dat organen minder goed kunnen werken^{3, 4}. Ook het Zorginstituut beschouwt de mate van blijvende orgaanschade als een cruciale uitkomstmaat, omdat blijvende orgaanschade leidt tot een verhoogde kans op ernstige complicaties en ziekenhuisopnames.

De mate van orgaanschade bij EGPA wordt gemeten met de *Vasculitis Damage Index* (VDI) score^{19, 20}. De vragenlijst van de VDI-score bestaat uit een lijst van 64 complicaties van vasculitis^{19, 20}. De VDI-

score varieert van 0 tot 64^{19, 20}. Een hogere score betekent meer orgaanschade. De VDI is een cumulatieve score die alle complicaties van orgaanschade meet sinds het begin van de eerste klachten^{19, 20}. Deze complicaties kunnen zijn veroorzaakt door de ziekte, door de bijwerkingen van de behandeling of door andere co-morbiditeiten^{19, 20}. De VDI score kan alleen gelijk blijven of verder achteruitgaan^{19, 20}. Hogere VDI scores zijn geassocieerd met een hogere kans op sterfte en ziektelast^{19, 20}. Er is geen klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat vastgesteld.

Aantal opvlammingen (Cruciaal)

Het voorkomen van opvlammingen is een van de behandeldoelen voor de behandeling van EGPA⁸. Deze uitkomstmaat wordt ook door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Tijdens een opvlamming ervaart een patiënt meer klachten van de ziekte⁷. Daarnaast is de kans op permanente orgaan- en weefselschade verhoogd bij opvlammingen^{3, 4}. Hoe meer opvlammingen, hoe groter de kans op permanente orgaan- of weefselschade. In de internationale richtlijnen wordt een opvlamming omschreven als het terugkeren van klinische tekenen of klachten van actieve EGPA na een periode van rust^{8, 12, 13}. Er is geen klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat vastgesteld.

In de gerandomiseerde studies van mepolizumab en benralizumab werd een opvlamming gedefinieerd als de aanwezigheid van één van de volgende verschijnselen: actieve vasculitis (*Birmingham Vasculitis Activity Score* versie 3 (BVAS-3) ≥ 0), actieve astmaklachten (duidelijke klachten of verslechtering astmacontrole gemeten met *Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6)), actieve neus- of bijholteziekte (toename van neus en bijholteklachten gemeten met *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22) score), verhoging van dosering van OCS of immunosuppressivum, toevoegen van immunosuppressivum of ziekenhuisopname voor opvlamming van EGPA.¹⁸

Aangezien er bij EGPA sprake is van veel verschillende klachten, wordt er bij het vaststellen van de mate van ziekteactiviteit en klachten gebruik gemaakt van verschillende vragenlijsten. Voor klachten van actieve vasculitis wordt de BVAS-3 vragenlijst gebruikt^{8, 21, 19}. Deze vragenlijst bestaat uit een lijst met 66 klinische kenmerken van vasculitis verdeeld over 9 orgaansystemen²¹. Er wordt bij de BVAS onderscheid gemaakt tussen nieuwe klachten en aanhoudende klachten^{21, 19}. Elk klinisch kenmerk heeft een specifieke score en er is een maximale score per orgaansysteem^{21, 19}. De score van de BVAS varieert van 0 tot 63 voor nieuwe of verslechterende klachten en van 0 tot 27 voor aanhoudende klachten^{21, 19}. Hoe hoger de score, hoe meer klachten van actieve vasculitis^{21, 19}. Voor astmaklachten wordt de ACQ-6 vragenlijst gebruikt^{8, 22, 23}. Deze vragenlijst bestaat uit 6 vragen en de score voor de ACQ-6 varieert van 0 tot 6^{22, 23}. Hoe hoger de score, hoe slechter de astmacontrole en hoe meer astmaklachten. De klachten van actieve neus- of bijholteziekte worden bepaald met SNOT-22 vragenlijst bestaande uit 22 neus- of bijholteklachten die gescoord worden op een schaal van 0 tot 5^{8, 24}. De score van de SNOT-22 varieert van 0 tot 110²⁴. Hoe hoger de score, hoe meer neus- of bijholteklachten.

Verminderen van het gebruik van OCS (cruciaal)

Het verminderen van het gebruik van OCS wordt door de beroepsgroep gezien als behandeldoel voor EGPA en daarmee is het een cruciale uitkomstmaat voor de beoordeling van een geneesmiddel voor de onderhoudsbehandeling van EGPA. De beroepsgroep heeft het Zorginstituut geadviseerd om ook deze uitkomstmaat te betrekken in de beoordeling van geneesmiddelen voor EGPA. Het Zorginstituut heeft daarom deze uitkomstmaat meegenomen als een cruciale uitkomstmaat in de beoordeling. Een stootkuur met een hoge dosering van OCS is bij de meeste patiënten met EGPA een effectieve behandeling voor het tot rust brengen van de ziekte in de eerste fase van de behandeling⁸. Het langdurig gebruik van een hoge dosering van OCS zorgt daarentegen voor veel bijwerkingen en complicaties als botontkalking, zichtproblemen, hoge bloeddruk en zwakkere spieren^{15, 16}. Om die reden wordt in de onderhoudsbehandeling gewisseld naar een ander geneesmiddel en wordt er begonnen met het afbouwen van de dosering van OCS⁸. Het streven is om de dosering van OCS in de onderhoudsfase zo ver mogelijk te verlagen dan wel volledig te stoppen met OCS⁸. Er is geen klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat vastgesteld.

Kwaliteit van leven (Cruciaal)

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut en de beroepsgroep als cruciale uitkomstmaat beschouwd. Er is geen ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst voor EGPA of ANCA-

geassocieerde vasculitis. De kwaliteit wordt in de studies daarom gemeten met een generieke kwaliteit van leven vragenlijst, de *Short Form Health Survey (SF-36)*²⁵. De SF-36 is een vragenlijst die bestaat uit 36 vragen verdeeld over acht domeinen²⁵. De totale score van de eerste vier domeinen vormt de score van de fysieke component van de vragenlijst (PCS) en de totale score van de laatste vier domeinen vormt de score van de mentale component van de vragenlijst (MCS)²⁶. Er is geen klinische relevantiegrens voor de SF-36 bij EGPA vastgesteld.

Ongunstige effecten

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige ongunstige effecten' en 'het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarste mee in de beoordeling van de ongunstige effecten.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over benralizumab en mepolizumab bij volwassenen met EGPA. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) 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 benralizumab versus mepolizumab bij volwassen patiënten met terugkerende of therapieresistente EGPA.

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 85 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Daarnaast is er één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van mepolizumab, de MIRRA studie²⁷, toegevoegd als ondersteunend bewijs.

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

MANDARA studie (benralizumab versus mepolizumab)

De effectiviteit en veiligheid van benralizumab, vergeleken met mepolizumab, bij patiënten met terugkerende of therapieresistente EGPA is onderzocht in één gerandomiseerde, dubbelblinde, double dummy fase III non-inferioriteitsstudie, de MANDARA studie. Patiënten waren ouder dan 18 jaar, hadden een bevestigde diagnose van EGPA (medische voorgeschiedenis of aanwezigheid van astma en eosinofilie en minstens 2 klinische kenmerken van EGPA) met terugkerende of therapieresistente ziekte ondanks het gebruik van een stabiele dosis van OCS gelijkwaardig aan een prednisolon-dosering van tussen de 7,5 en 50 mg/dag met of zonder een tweede immunosuppressivum. Terugkerende ziekte werd in de studie omschreven als minstens een opvlamming van de ziekte in de afgelopen twee jaar. Therapieresistente ziekte werd omschreven als de aanwezigheid van klachten ondanks een OCS dosering overeenkomend met een prednisolon-dosering van minstens 7,5 mg/dag of het falen van behoud van remissie. Patiënten mochten niet deelnemen aan de studie als zij de afgelopen drie maanden een levens- of orgaanbedreigende opvlamming van EGPA hadden gehad. Ook mochten patiënten niet deelnemen aan de studie als zij een bevestigde diagnose van granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA), een instabiele leverstoornis of een ongecontroleerde hartziekte hadden.¹⁸

Patiënten werden random verdeeld over twee behandelarmen (benralizumab en mepolizumab). Patiënten in de benralizumab groep kregen 30 mg benralizumab en placebo elke vier weken subcutaan toegediend. Dit was één subcutane injectie met benralizumab 30 mg en drie subcutane injecties met placebo. Patiënten in de mepolizumab groep kregen 300 mg mepolizumab en placebo elke vier weken subcutaan toegediend. Dit waren drie subcutane injecties met elk 100 mg mepolizumab en één subcutane injectie met placebo. De behandelduur in de MANDARA studie was 52 weken. Patiënten die de studie voltooiden konden vervolgens deelnemen aan de lange termijn extensiefase van de studie waarin alle patiënten behandeld werden met benralizumab en de minimale behandelduur in de extensiestudie was 52 weken.¹⁸

De primaire uitkomstmaat van de MANDARA studie was het bereiken van remissie in week 36 en week 48. In de MANDARA studie werd remissie omschreven als een BVAS van 0 (geen actieve vasculitis) en een OCS dosering overeenkomend met een prednisolon-dosering van maximaal 4 mg/dag. Het aantal opvlammingen van de ziekte, het jaarlijks aantal opvlammingen, de totale duur van remissie, orgaanschade gemeten met VDI, de verandering in OCS-dosering, de kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 en veiligheid waren secundaire uitkomstmaten van de studie. De baselinekarakteristieken van de MANDARA studie staan in bijlage 5.¹⁸

Ondersteunend bewijs: MIRRA studie (mepolizumab versus placebo)

Omdat het Zorginstituut mepolizumab niet heeft beoordeeld voor de behandeling van EGPA, heeft het Zorginstituut de MIRRA studie geïncludeerd als ondersteunend bewijs voor de effectiviteit van mepolizumab bij deze indicatie. De MIRRA studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van mepolizumab bij patiënten met terugkerende of therapieresistente EGPA is onderzocht²⁷. De inclusie- en exclusiecriteria van de MIRRA studie²⁷ zijn vrijwel gelijk aan die van de MANDARA studie¹⁸.

Patiënten in de MIRRA studie werden random verdeeld over twee behandelarmen (mepolizumab en placebo). Patiënten kregen afhankelijk van de behandelgroep 300 mg mepolizumab of placebo elke vier weken subcutaan toegediend. De behandelduur in de studie was 52 weken. Patiënten die de studie voltooiden konden vervolgens deelnemen aan de lange termijn extensiefase van de studie waarin alle patiënten behandeld werden met mepolizumab en de minimale behandelduur in de extensiestudie was 52 weken.²⁷

De primaire uitkomstmaten van de MIRRA studie waren de totale duur van remissie en het bereiken van remissie in week 36 en week 48. De definitie van remissie en opvlamming van de ziekte was hetzelfde als in de MANDARA studie. De verandering in OCS dosering en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten van de studie. Het aantal opvlammingen van de ziekte, het jaarlijks aantal opvlammingen, orgaanschade gemeten met VDI en kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 werden meegenomen als overige (tertiaire) uitkomstmaten.²⁷

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.

EGPA-gerelateerde sterfte

Niet gerapporteerd in de MANDARA studie¹⁸. EGPA-gerelateerde sterfte werd niet meegenomen als een uitkomstmaat in de MANDARA studie¹⁸. Het aantal sterfgevallen werd alleen meegenomen als een ongunstig effect¹⁸. Aan het einde van de dubbelblinde fase van de MANDARA studie waren er in beide behandelgroepen geen patiënten overleden³. Ook in de MIRRA studie werd EGPA-gerelateerde sterfte niet meegenomen als uitkomstmaat van de studie en werd het alleen meegenomen als een ongunstig effect^{27, 4}. In de MIRRA studie was er na 52 weken follow-up één patiënt overleden in de mepolizumab groep en geen patiënten overleden in de placebogroep⁴. De oorzaak van het overlijden was een hartinfarct bij een patiënt met een coronaire hartziekte in de medische voorgeschiedenis⁴. Op dit moment is dus nog onbekend of het gebruik van benralizumab en mepolizumab bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA op de lange termijn ook leidt tot een lagere kans op EGPA-gerelateerde sterfte.

Blijvende orgaanschade (gemeten met VDI)

In de MANDARA studie was de VDI score na 52 weken +0,13 in de benralizumab groep en +0,10 in de mepolizumab groep (Tabel 2)^{3, 18}. Het verschil tussen benralizumab en mepolizumab na 52 weken was 0,03 (95% BI: -0,10;0,16)^{3, 18}. Het gevonden verschil is niet statistisch significant. Beide geneesmiddelen lijken een vergelijkbaar effect te hebben op de VDI-score.

In de eerdere studie van mepolizumab (de MIRRA studie) werd geen klinisch relevant effect gevonden op de VDI-score voor mepolizumab vergeleken met placebo (MD -0,07 [95% BI: -0,35; 0,21])⁴. Er is (nog) geen klinisch relevant verschil op de VDI-score tussen benralizumab en mepolizumab en daarmee is op dit moment niet aangetoond of bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA op de lange termijn blijvende orgaanschade kan worden voorkomen.

Aantal opvlammingen

In de MANDARA studie hadden 21 van de 70 patiënten in de benralizumab groep en 21 van de 70 patiënten in de mepolizumab minstens één opvlamming van de ziekte (Tabel 3). De hazardratio (HR) was 0,98 (95% BI: 0,53;1,82)^{3, 18}. Voor benralizumab werd in de MANDARA studie een jaarlijkse opvlammingsfrequentie gevonden van 0,50 opvlammingen per jaar en voor mepolizumab was dit 0,49 opvlammingen per jaar (Tabel 2)^{3, 18}. De rate ratio was 1,03 (95% BI: 0,56; 1,90)^{3, 18}. Er werd dus geen klinisch relevant verschil gevonden in het jaarlijks aantal opvlammingen tussen benralizumab en mepolizumab. Beide middelen hebben dus een vergelijkbaar effect op het aantal opvlammingen bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA.

Voor mepolizumab werd in de MIRRA studie gevonden dat mepolizumab zorgde voor een klinisch relevante verlaging van het aantal opvlammingen per jaar vergeleken met placebo (Rate Ratio: 0,50 [95% BI: 0,36;0,70])^{4, 27}. Het gevonden aantal opvlammingen per jaar dat werd gevonden voor

mepolizumab in de MIRRA studie²⁷ (1,14 opvlammingen per jaar) was hoger dan in de MANDARA studie¹⁸ (0,49 opvlammingen per jaar).

Verminderen van het gebruik van OCS

Na 52 weken in de MANDARA studie verlaagde de gemiddelde dosering van OCS in de benralizumab groep van 11,09 mg/dag (SD: 4,58) naar 2,98 mg/dag (SD: 3,76) en voor de mepolizumab groep verlaagde de gemiddelde dosering van OCS van 10,95 mg/dag (SD: 5,88) naar 3,43 mg/dag (SD: 4,12)^{3, 18}. 59 Patiënten (84,7%) in de benralizumab groep en 52 patiënten (73,9%) in de mepolizumab groep konden de dosering van OCS halveren in de periode van week 48 tot week 52 t.o.v. de dosering bij start van de studie (Tabel 2)^{3, 18}. 29 Patiënten (41,4%) in de benralizumab groep en 18 patiënten (25,8%) in de mepolizumab groep konden stoppen met OCS in de periode van week 48 tot week 52 (Tabel 2)^{3, 18}. Voor het halveren van de dosering van OCS werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,13 (95% BI: 0,96;1,35) en voor het stoppen van OCS werd een RR berekend van 1,61 (95% BI: 0,99;2,62)²⁸. Het gevonden effect op beide uitkomstmaten was niet statistisch significant. Benralizumab en mepolizumab hebben dus een vergelijkbaar effect op het verminderen van het gebruik van OCS bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA.

Voor mepolizumab werd in de MIRRA studie gevonden dat mepolizumab vergeleken met placebo zorgde voor een klinisch relevante toename van het aantal patiënten dat de dosering van OCS kon halveren en het aantal patiënten dat OCS volledig kon stoppen^{4, 27}. 38 Patiënten (55,9%) in de mepolizumab groep en 15 patiënten (22,1%) in de placebogroep konden de dosering van OCS halveren^{4, 27}. 12 Patiënten (17,6%) in de mepolizumab groep en 2 patiënten (2,9%) in de placebogroep konden OCS stoppen^{4, 27}. Voor het halveren van de dosering van OCS werd door het Zorginstituut een RR berekend van 2,53 (95% BI: 1,55;4,15) en voor het stoppen van OCS werd een RR berekend van 6,00 (95% BI: 1,40;25,80)²⁸.

Kwaliteit van leven

De gemiddelde fysieke component score (PCS) van de SF-36 vragenlijst was na 52 weken in de MANDARA studie met 0,29 punten toegenomen in de benralizumab groep en 2,45 punten in de mepolizumab groep (Tabel 2)³. Voor de gemiddelde mentale componentscore (MCS) van de SF-36 vragenlijst was de toename 1,13 punten in de benralizumab groep en 2,19 punten in de mepolizumab groep (Tabel 2)³. Vanwege het ontbreken van de betrouwbaarheidsintervallen was het niet mogelijk om een MD of een SMD te berekenen voor de MCS en de PCS. Er lijkt geen groot verschil in effect te zijn tussen beide middelen. In de EPAR van benralizumab werd op basis van deze data geconcludeerd dat beide middelen een vergelijkbaar effect hebben op de kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 hadden³.

In de MIRRA studie werd de kwaliteit van leven met de SF-36 volgens het studieprotocol wel gemeten, echter zijn de resultaten voor deze uitkomstmaat niet gepubliceerd in de EPAR en het wetenschappelijke artikel van de RCT^{4, 27}. Het is op dit moment dus niet bekend wat het effect van mepolizumab is op de kwaliteit van leven bij volwassen patiënten met terugkerende of therapieresistente EGPA vergeleken met placebo.

3.3.1 Overige overwegingen

Verskil in baselinekarakteristieken in de MANDARA studie

Er waren in de MANDARA studie relevante verschillen in de baselinekarakteristieken tussen de twee behandelgroepen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op het gevonden effect. In de mepolizumab groep hadden meer patiënten een positieve biopsie voor actieve eosinofiele vasculitis. Ook was het absolute aantal bloedeosinofielen hoger^{3, 18}. Volgens de EPAR was er hierdoor mogelijk een disbalans in ziektelast tussen beide behandelgroepen in het voordeel van benralizumab³. De patiënten in de benralizumab groep hadden dus mogelijk een minder ernstigere ziekte dan patiënten in de mepolizumab groep³. De subgroep-analyses (een positieve biopsie voor actieve eosinofiele vasculitis/ontsteking, het maximale absolute aantal bloedeosinofielen en patiënten met aantal bloedeosinofielen ≥ 150 cellen/ μ l of bloedeosinofielen <150 cellen/ μ l) lieten echter geen relevante verschillen zien tussen beide middelen voor de primaire uitkomstmaat van de studie³. Om die reden concludeerde de EPAR dat voldoende bewezen was dat beiden middelen even effectief zijn³.

Relevante verschillen tussen de MANDARA en MIRRA studie

In de publicatie van de studie en de EPAR wordt er ook een indirecte vergelijking gemaakt met de placebogroep uit de MIRRA studie^{3, 18}. Alhoewel de studieopzet van beide studies ongeveer gelijk zijn, zijn er wel enkele relevante verschillen in de patiëntpopulaties van beide studies. De patiënten uit de MIRRA studie hadden over het algemeen meer opvlammingen in de afgelopen 2 jaar en hadden een ernstigere ziekte dan patiënten uit de MANDARA studie^{3, 4}. Dit is ook terug te zien in het effect van mepolizumab. De resultaten van mepolizumab in de MANDARA studie waren beter dan in de MIRRA studie³. De registratiehouder geeft in de EPAR als mogelijk reden hiervoor dat het percentage patiënten met remissie in observationele studies van zowel mepolizumab als benralizumab ook sterk varieert³. Daarnaast werd in de EPAR genoemd ook dat in een onderzoek met twee actieve behandelingen regelmatig een groter effect wordt gevonden dan in een placebogecontroleerde studie³.

Overeenkomst met de Nederlandse praktijk

In de EGPA richtlijn van de EGPA studygroup wordt genoemd dat patiënten mogelijk met een lagere dosering van mepolizumab behandeld kunnen worden dan die werd gebruikt in de MIRRA studie⁸. Deze dosering is gelijk aan de dosering die op dit moment gebruikt wordt bij de behandeling van eosinofiel astma. Meerdere observationele studies lieten zien dat een dosering van 100 mg per 4 weken bij sommige patiënten met EGPA mogelijk al voldoende is en hetzelfde effect had als een dosering van 300 mg per 4 weken^{29, 30}. De beroepsgroep heeft aangegeven dat in de praktijk gestart wordt met de geregistreerde dosis van mepolizumab van 300 mg per 4 weken. Als de patiënt dan een stabiele periode van remissie heeft, kan er overwogen worden om de dosering van mepolizumab in de afbouwfase te verlagen naar 100 mg per 4 weken. Uit deze gegevens blijkt dat ook in Nederland een lagere dosering van mepolizumab wordt voorgeschreven. De dosering uit de MIRRA en de MANDARA studie komt dus niet geheel overeen met de dosering die in de praktijk gebruikt wordt. De artsen stemmen in de praktijk de dosering af op de patiënt en controleren het effect van de behandeling ook regelmatig om te bepalen of de dosering bij de individuele patiënt voldoende is. Het is niet te verwachten dat de lagere dosering van mepolizumab bij sommige patiënten van grote invloed zal zijn op de effectiviteit van mepolizumab in de praktijk. Het voornaamste verschil is dat de lagere dosering van mepolizumab mogelijk gebruiksvriendelijker is en er mogelijk ook een lagere kans op bijwerkingen is.

Ontbreken van een effect op EGPA-gerelateerde sterfte en blijvende orgaanschade

In de MANDARA en de MIRRA studies werd geen statistisch significant verschil gevonden voor de VDI score. In de EPAR van mepolizumab wordt door de EMA dan ook geconcludeerd dat er op dit moment nog niet is aangetoond dat de behandeling met mepolizumab orgaanschade voorkomt⁴. Ook stelt de EMA in de EPAR dat er ook geen bewijs is dat bij het gebruik van mepolizumab de kans op overleving verbetert⁴. Mogelijk was de follow-up duur van de studies niet voldoende om een effect op deze uitkomstmaten te kunnen aantonen⁴. Op dit moment is dus nog onzeker wat het effect van benralizumab en mepolizumab is op de overleving en de mate van blijvende orgaanschade bij patiënten met EGPA. Ook is het nu nog onbekend wat het effect van benralizumab en mepolizumab op de kwaliteit van leven is bij patiënten met EGPA.

Bereiken en behouden van remissie

In zowel de MANDARA als de MIRRA studie was het bereiken en behouden van remissie de primaire uitkomstmaat. Er werd in de MANDARA studie geen klinisch relevant verschil gevonden tussen benralizumab en mepolizumab in het aantal patiënten met remissie (BVAS=0 en OCS ≤ 4 mg/dag) in week 36 en week 48, en het aantal patiënten dat remissie (BVAS=0 en OCS ≤ 4 mg/dag) bereikte binnen zes maanden en behield tot minstens 52 weken¹⁸. 40 Patiënten (57,1%) in de benralizumab groep en 40 patiënten (57,1%) in de mepolizumab groep hadden remissie in zowel week 36 als week 48³. Door het Zorginstituut werd voor het aantal patiënten in remissie tijdens week 36 en week 48 van de studie een RR berekend van 1,00 (95% BI: 0,75;1,33)²⁸. Daarnaast waren er 28 patiënten (42,1%) in de benralizumab groep en 27 patiënten (36,5%) in mepolizumab groep die remissie bereikte binnen zes maanden en behielden tot het einde van de studie³. Voor deze uitkomstmaat werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,04 (95% BI: 0,69;1,57)²⁸.

In de MIRRA studie waren er 22 patiënten (32,3%) in de mepolizumab groep en 2 patiënten (2,9%) in de placebogroep met remissie in week 36 en week 48 van de studie²⁷. Door het Zorginstituut werd een

RR berekend van 11,0 (95% BI: 2,69;44,96)²⁸. Dit verschil is klinisch relevant. Daarnaast waren er 13 patiënten (19,1%) in de mepolizumab groep en 1 patiënt (1,5%) in de placebogroep die remissie bereikte binnen zes maanden en behielden tot het einde van de studie²⁷. Voor deze uitkomstmaat werd door het Zorginstituut een RR berekend van 12,0 (95% BI: 1,60;89,75)²⁸. Het aantal patiënten met remissie in week 36 en week 48 en het aantal patiënten dat remissie bereikte binnen zes maanden en behield tot het einde van de studie was lager in de MIRRA studie in de MANDARA studie.

Tabel 2: Gunstige en ongunstige effecten van benralizumab vergeleken met mepolizumab bij volwassenen met terugkerende en/of therapieresistentie EGPA^{3, 18}

MANDARA studie	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)
Gunstige effecten		
EGPA-gerelateerde sterfte	Niet gemeten in de studie.	
Blijvende orgaanschade gemeten met VDI	+0,13	+0,10
	MD +0,03 (95% BI: -0,10; 0,16) NS	
Aantal patiënten met één opvlamming	21 (30%)	21 (30%)
	HR 0,98 (95% BI: 0,53;1,82) NS	
Jaarlijks aantal opvlammingen (<i>annualised relapse rate, ARR</i>)	0,50 per jaar	0,49 per jaar
	Rate Ratio 1,03 (95% BI: 0,56; 1,90) NS	
Gemiddelde dosis van OCS na 52 weken (mg/dag), gemiddelde ± standaarddeviatie	2,98 ± 3,76	3,43 ± 4,12
Aantal patiënten die gestopt waren met OCS tijdens de periode van week 48 tot week 52	29 (41,4%)	18 (25,8%)
	Verschil (Model-adjusted): +15,69% (95% BI: 0,67;30,71) Berekend door het Zorginstituut ²⁸ : RR 1,61 (95% BI: 0,99;2,62) NS	
Aantal patiënten waarvan de dosis OCS minstens gehalveerd was tijdens de periode van week 48 tot week 52	59 (84,7%)	52 (73,9%)
	Verschil (Model-adjusted): +10,79% (95% BI: -2,25;23,83) NS Berekend door het Zorginstituut ²⁸ : RR 1,13 (95% BI: 0,96;1,35) NS	
Kwaliteit van leven gemeten met SF-36	PCS: +0,29 MCS: +1,13	PCS: +2,45 MCS: +2,19
Ongunstige effecten		
Ernstige ongunstige effecten	4 (5,7%)	9 (12,9%)
Stakers als gevolg van ongunstige effecten	0	2 (2,9%)

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van beide geneesmiddelen zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen van benralizumab en mepolizumab zijn reacties op de injectieplaats, nasofaryngitis en overgevoelighedsreacties^{1, 17}. De meeste ongunstige effecten van benralizumab en mepolizumab zijn over het algemeen mild of matig ernstig van aard^{3, 4}.

Er zijn tussen benralizumab en mepolizumab geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten³ (Tabel 2). De incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten was iets hoger in de mepolizumab groep dan in de benralizumab groep³. In de EPAR wordt vermeld dat bij één patiënt uit de mepolizumab groep het ernstige ongunstig effect mogelijk is veroorzaakt door mepolizumab³. Het aantal reacties op de injectieplaats in de MANDARA studie was ongeveer gelijk voor beiden middelen en er waren geen ernstige overgevoelighedsreacties³.

3.4.1 Overige overwegingen

Lange termijn veiligheid van benralizumab in de open-label extensiefase van de studie

In de EPAR van benralizumab worden ook data vermeld uit de open-label extensiefase van de MANDARA studie³. Alle 128 patiënten die deelnamen aan de open-label extensiefase, werden behandeld met benralizumab³. In de eerste interim-analyse werd gevonden dat er 10 patiënten (15,2%) uit de benralizumab groep en 13 patiënten (21,0%) uit de oorspronkelijke mepolizumab groep een ernstig ongunstig effect hadden ervaren³. Twee patiënten uit de benralizumab groep en één patiënt uit de mepolizumab groep staakte de behandeling vanwege een ongunstig effect³. Er werden in deze eerste interim-analyse geen nieuwe veiligheidsrisico's geconstateerd en het veiligheidsprofiel was overeenkomstig met data uit de dubbelblinde gerandomiseerde fase van de MANDARA studie³.

3.5 Ervaring

De ervaring met benralizumab is weergegeven in tabel 3. De ervaring met zowel benralizumab als mepolizumab voor de behandeling van EGPA is beperkt. Beide middelen worden ook gebruikt voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma. Voor eosinofiel astma is de ervaring met benralizumab beperkt (2018³¹, 1044 gebruikers in 2021³²) en de ervaring met mepolizumab ruim (2015³³, 1553 gebruikers in 2021³²).

Tabel 3: Ervaring met benralizumab vergeleken met mepolizumab

	Benralizumab	Mepolizumab
<i>Beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2024 ³)	X (2021 ⁴ , 130 gebruikers voor EGPA ¹⁰)
<i>Voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>Ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^{1, 17}. Beide middelen zijn even breed toepasbaar bij volwassenen met EGPA. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties (nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis, zwangerschap, borstvoeding en ouderen). Het enige verschil tussen beide middelen is dat mepolizumab ook geregistreerd is voor gebruik bij kinderen van 6 tot 18 jaar oud, terwijl benralizumab alleen geregistreerd is voor gebruik bij volwassenen. Dit is echter niet relevant voor de patiëntpopulatie in deze beoordeling.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van benralizumab en mepolizumab is weergegeven in tabel 4.

Benralizumab en mepolizumab worden beiden toegediend als subcutane injectie met een voorgevulde spuit of een voorgevulde pen^{1, 17}. De subcutane injecties kunnen zowel door de arts als door patiënt zelf worden toegediend^{1, 17}. 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. Beide middelen worden elke vier weken toegediend^{1, 17}. Er is wel een verschil in het aantal spuiten dat wordt toegediend. De aanbevolen dosering in de SmPC van mepolizumab voor EGPA is 300 mg per 4 weken¹⁷. Er zijn alleen spuiten met 100 mg mepolizumab. En daarom moeten er volgens de SmPC elke vier weken drie spuiten worden toegediend. Voor benralizumab hoeft er maar één spuit te worden toegediend. In de dagelijkse praktijk kan volgens de richtlijn van de EGPA studygroup en de beroepsgroep voor mepolizumab soms ook een dosering van 100 mg per 4 weken voorgeschreven⁸. Bij deze patiënten wordt dan elke vier weken één spuit mepolizumab subcutaan toegediend.

Tabel 4: Gebruiksgemak van benralizumab vergeleken met mepolizumab

	Benralizumab ¹	Mepolizumab ¹⁷
Toedieningswijze	Subcutaan	Subcutaan
Toedieningsfrequentie	Elke vier weken één injectie.	Elke vier weken drie injecties.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van benralizumab bij de behandeling van volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA zijn onderzocht in een dubbelblinde gecontroleerde fase III studie, de MANDARA studie. In deze studie werd benralizumab direct vergeleken met mepolizumab. Deze studie toonde aan dat benralizumab vergeleken met mepolizumab een vergelijkbaar effect heeft op het voorkomen van blijvende orgaanschade, het aantal opvlammingen, het verminderen van het gebruik van OCS en de kwaliteit van leven.

Omdat het Zorginstituut mepolizumab niet heeft beoordeeld voor de behandeling van EGPA, is voor de volledigheid de vergelijking van mepolizumab versus placebo ook geïnccludeerd in dit rapport. Voor mepolizumab werd in een eerdere gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de MIRRA studie, gevonden dat mepolizumab vergeleken met placebo zorgde voor een klinisch relevante verlaging van het aantal relapsen en een klinisch relevante toename van het aantal patiënten dat de dosering van OCS kon halveren of stoppen. Er werd in de MIRRA studie geen klinisch relevant effect gevonden op het voorkomen van blijvende orgaanschade. De resultaten voor de kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 zijn niet gerapporteerd. Het is dus onbekend wat het effect van mepolizumab op de kwaliteit van leven is vergeleken met placebo.

De bijwerkingenprofielen van benralizumab en mepolizumab zijn vergelijkbaar. Daarnaast is op basis van de resultaten uit de MANDARA studie te concluderen dat er geen relevante verschillen zijn tussen benralizumab en mepolizumab wat betreft het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Het effect van benralizumab en mepolizumab op het voorkomen van blijvende orgaanschade en EGPA-gerelateerde sterfte is op dit moment nog onbekend. Ook is nog onbekend of de behandeling met benralizumab en mepolizumab de kwaliteit van leven bij patiënten met EGPA verbetert. Toekomstige studies moeten aantonen dat het voorkomen van opvlammingen en het verminderen van het gebruik van OCS zich uiteindelijk vertaalt in het voorkomen van blijvende orgaan- en weefselschade, het voorkomen van EGPA- en behandeling-gerelateerde complicaties en het verbeteren van de kwaliteit van leven op de lange termijn.

Op basis van het effect van benralizumab en mepolizumab op het voorkomen van opvlammingen en het verminderen van het gebruik van orale corticosteroiden concludeert het Zorginstituut dat zowel benralizumab voldoet aan de stand der wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met terugkerende of therapieresistente EGPA. Er is op dit moment nog wel onzekerheid over het effect van beide geneesmiddelen op het voorkomen van blijvende orgaanschade, EGPA-gerelateerde sterfte en de kwaliteit van leven. Daarom adviseert het Zorginstituut om de behandeling met deze geneesmiddelen regelmatig te monitoren en te stoppen als het geneesmiddel bij patiënten onvoldoende effect heeft.

4.2 Eindconclusie

Benralizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met terugkerende of therapieresistente eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van mepolizumab.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.V.T.

5.2 Nieuw advies

Benralizumab kan worden overwogen in de tweedelijnszorg bij volwassen patiënten met recidiverende of therapieresistente eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Benralizumab heeft bij deze indicatie een gelijke waarde ten opzichte van mepolizumab.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2025 met de volgende zoektermen:

(Benralizumab) AND ('Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis')

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde 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
MANDARA Wechsler, 2024 ¹⁸ EPAR (OLE) ³	Gerandomiseerde, interventie-gecontroleerde, dubbelblinde, double-dummy, fase III non-inferioriteit studie. FU: 52 weken Roll-over open-label extensiestudie: FU: Minimaal 52 weken.	140 Benralizumab: 70 Mepolizumab: 70	Volwassenen (≥18 jaar) met EGPA, recidiverende of refractaire ziekte ondanks therapie met OCS in stabiele dosis met of zonder immunosuppressivum in stabiele dosis. Geen orgaan- of levensbedreigende aanval van EGPA in de afgelopen 3 maanden.	Benralizumab (subcutaan): 30 mg één maal per 4 weken via subcutane injectie. Mepolizumab (subcutaan): 300 mg één maal per 4 weken via subcutane injectie.	Primair: Aantal patiënten met remissie (BVAS=0 en OCS≤ 4 mg/dag) in week 36 en week 48. Secundair: Orgaanschade (VDI), jaarlijkse aantal opvlammingen (ARR), aantal (ernstige) opvlammingen, totale duur van remissie (BVAS=0 en OCS≤ 4 mg/dag), OCS-dosering, kwaliteit van leven (SF-36) en veiligheid	Open-label extensie studie loopt nog. De veiligheidsdata van de eerste interim-analyse is gepubliceerd in de EPAR van benralizumab voor EGPA. Voor een deel van de resultaten van de uitkomstmaten wordt <u>geen</u> standaarddeviatie of betrouwbaarheidsinterval vermeld
Ter ondersteuning: MIRRA Wechsler, 2017 ²⁷ EPAR ⁴ MIRRA OLE: Wechsler, 2025 ³⁴	Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, fase III studie. FU: 52 weken Roll-over open-label extensiestudie: FU: Minimaal 52 weken.	136 Mepolizumab: 68 Placebo: 68	Volwassenen (≥18 jaar) met EGPA, recidiverende of refractaire ziekte ondanks therapie met OCS in stabiele dosis met of zonder immunosuppressivum in stabiele dosis. Geen orgaan- of levensbedreigende aanval van EGPA in de afgelopen 3 maanden.	Mepolizumab (subcutaan): 300 mg één maal per 4 weken via subcutane injectie. Placebo	Primair: Totale duur van remissie (BVAS=0 en OCS≤ 4 mg/dag) en aantal patiënten met remissie (BVAS=0 en OCS≤ 4 mg/dag) in week 36 en week 48. Secundair: Tijd tot eerste opvlamming, OCS-dosering en veiligheid. Overig: Aantal (ernstige) opvlammingen, jaarlijkse aantal opvlammingen (ARR), orgaanschade (VDI) en kwaliteit van leven (SF-36)	Voor een deel van de resultaten van de uitkomstmaten wordt <u>geen</u> standaarddeviatie of betrouwbaarheidsinterval vermeld. Daarnaast worden er geen exacte resultaten weergegeven voor de verandering in VDI. Ook zijn er geen resultaten voor de kwaliteit van leven (SF-36) gepubliceerd.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Spataro, 2025 ³⁵	Voldoet niet aan PICO. Meta-analyse van benralizumab voor de behandeling van EGPA waarin zowel observationele, open-label studies als de RCT zijn meegenomen. In deze meta-analyse wordt ook geen vergelijking gemaakt met mepolizumab.
Guntur, 2021 ³⁶	Voldoet niet aan PICO enkelarmige fase II pilotstudie van benralizumab bij patiënten met terugkerende en therapieresistente EGPA. Er is geen controlegroep in deze studie. Aangezien er ook een gerandomiseerde studie die voldoet aan de PICO en waarin benralizumab direct vergeleken wordt met mepolizumab, werd deze enkelarmige studie geëxcludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2025	Samenvatting van de productkenmerken benralizumab
EMA ³	2025	European Public Assessment Report (EPAR) benralizumab
EMA ¹⁷	2024	Samenvatting van de productkenmerken mepolizumab
EMA ⁴	2022	European Public Assessment Report (EPAR) mepolizumab
ACR en Vasculitis Foundation Chung et al. 2021 ¹³	2021	American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis
EULAR Hellmich et al. 2024 ¹²	2022	EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.
EGPA study group Emmi et al. 2023 ⁸	2023	Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	MANDARA studie ^{3, 18}	
	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)
Behandelarm (aantal)		
Vrouw, aantal (%)	45 (64,3%)	39 (55,7%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld ± SD	52,0 ± 13,9	52,7 ± 14,4
EGPA ziekte type, aantal (%)		
Recidiverend	16 (22,9%)	16 (22,9%)
Refractair	4 (5,7%)	4 (5,7%)
Recidiverend en refractair	50 (71,4%)	50 (71,4%)
Tijd sinds diagnose (jaar), gemiddeld ± SD	5,39 ± 5,38	4,93 ± 5,92
ANCA positieve status, aantal (%)	18 (25,7%)	22 (31,4%)
EGPA ziekte kenmerken, aantal (%)		
Astma	70 (100%)	70 (100%)
Bloed eosinofilie	70 (100%)	70 (100%)
Biopsie met eosinofiele vasculitis	20 (28,6%)	33 (47,1%)
Neuropathie	38 (54,3%)	45 (64,3%)
Persisterende pulmonale infiltraten	49 (70%)	43 (61,4%)
Sinonasale abnormaliteiten	63 (90%)	66 (94,3%)
Cardiomyopathie	17 (24,3%)	13 (18,6%)
Glomerulonefritis	4 (5,7%)	2 (2,9%)
Palpabele purpura	7 (10%)	10 (14,3%)
Alveolaire bloeding	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Aantal relapsen in afgelopen twee jaar, aantal (%)		
0	12 (17,1%)	13 (18,6%)
1	24 (34,3%)	20 (28,6%)
2	17 (24,3%)	17 (24,3%)
3-5	12 (17,1%)	16 (22,9%)
>5	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Onbekend	3 (4,3%)	2 (2,9%)
Aantal bloedeosinofielen (aantal/μl), gemiddeld ± SD	306,0 ± 225,0	384,9 ± 563,6
BVAS, gemiddeld ± SD	2,3 ± 3,49	1,9 ± 2,92
BVAS>0, aantal (%)	34 (48,6%)	33 (47,1%)
VDI score, gemiddeld ± SD	4,0 ± 1,80	4,0 ± 1,78
VDI≥5	23 (32,9%)	21 (30%)
ACQ-6 score, gemiddeld ± SD	1,35 ± 1,17	1,18 ± 1,08
SNOT-22, gemiddeld ± SD	32,7 ± 21,8	30,4 ± 21,3
FEV1 (l), gemiddeld ± SD	2,52 ± 0,925	2,62 ± 0,873

Dosering OCS (mg/dag, prednisolon equivalente dosis), mediaan (min-max)	10,0 (5,0-30,0)	10,0 (7,5-40,0)
≥ 12 mg/dag	18 (25,7%)	14 (20%)
< 12 mg/dag	52 (74,3%)	56 (80%)
Gebruik van immunosuppressivum (excl. OCS), aantal (%)	26 (37,1%)	24 (34,3%)
Azathioprine	15 (21,4%)	13 (18,6%)
Methotrexaat	7 (10%)	5 (7,1%)
Mycofenolaat mofetil	4 (5,7%)	3 (4,3%)
Methotrexaatnatrium	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Hydrochloroquine	0	1 (1,4%)

Bijlage 6: 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
MANDARA	+	+	+	+	+	-	+

In de publicatie van de MANDARA studie (Wechsler et al. 2024¹⁸) en de EPAR³ zijn voor een aantal uitkomstmaten waaronder het jaarlijks aantal opvlammingen, de SF-36 vragenlijst en de VDI score geen standaarddeviaties of betrouwbaarheidsintervallen vermeld. Hierdoor is er mogelijk sprake van reporting bias aangezien de berekeningen niet kunnen worden gecontroleerd.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SPC Fasenra. 2025. Geraadpleegd op 27-03-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_nl.pdf.
2. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport Benralizumab (Fasenra). 2024. Geraadpleegd op 27-03-2025 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/06/07/gvs-advies-benralizumab-fasenra>.
3. European Medicines Agency. Fasenra-H-C-004433-II-0052 : EPAR - Assessment Report - Variation. 2025. Geraadpleegd op 27-03-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fasenra-h-c-004433-ii-0052-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. European Medicines Agency. Nucala-H-C-003860-II-0036-G : EPAR - Assessment Report - Variation. 2022. Geraadpleegd op 27-03-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0036-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. Zorgverzekeraars Nederland. Standpunt inzake vergoeding behandeling van EGPA met mepolizumab. 2022. Geraadpleegd op 27-03-2025 via <https://www.zn.nl/znform/mepolizumab/ZN-SP-2022-012-mepolizumab-EGPA.docx.pdf>.
6. Vasculitis expertisecentrum Groningen. Wat is EGPA? 2025. Geraadpleegd op 27-03-2025 via <https://www.vasculitiscentrum.nl/patient/eosinofiele-granulomatose-met-polyangiitis-egpa/wat-is-egpa/>.
7. Vasculitis Stichting. EGPA. 2025. Geraadpleegd op 27-03-2025 via <https://vasculitis.nl/anca-vasculitis/egpa/>.
8. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2023; 19: 378-93.
9. Lee JH, Hong SH, Yu I, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in Korea: A Nationwide Population-Based Study. Allergy Asthma Immunol Res 2024; 16: 168-78.
10. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van benralizumab (Fasenra®) voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis. 2025.
11. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) and Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek Kleine vaten vasculitis. 2010. Geraadpleegd op 06-04-2025 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kleine_vaten_vasculitis/vasculitis_-_korte_beschrijving.html.
12. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2024; 83: 30-47.
13. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021; 73: 1088-105.
14. Vasculitis expertisecentrum Groningen. Behandeling EGPA. 2025. Geraadpleegd op 02-04-2025 via <https://www.vasculitiscentrum.nl/patient/eosinofiele-granulomatose-met-polyangiitis-egpa/behandeling-egpa/>.
15. Vasculitis Stichting. Prednisolon (prednison). 2025. Geraadpleegd op 02-04-2025 via <https://vasculitis.nl/medicijn/prednisolon/>.
16. Vasculitis expertisecentrum Groningen. Omgaan met vasculitis - Kleine en middelgrote vaten vasculitis. 2025. Geraadpleegd op 02-04-2025 via <https://www.vasculitiscentrum.nl/patient/omgaan-met-vasculitis-volwassenen/kleine-en-middelgrote-vaten-vasculitis/>.
17. European Medicines Agency. SPC Nucala. 2024. Geraadpleegd op 27-03-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf.
18. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med 2024; 390: 911-21.
19. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 283-92.
20. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). Br J Rheumatol 1998; 37: 57-63.
21. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis 2009; 68: 1827-32.
22. 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.
23. 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.

24. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009; 34: 447-54.
25. Ware JE, Jr. and Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 903-12.
26. Lins L and Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med* 2016; 4: 2050312116671725.
27. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1921-32.
28. Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer Program]. Version 5.4. Copenhagen, The Cochrane Collaboration 2020.
29. Özdel Öztürk B, Yavuz Z, Aydın Ö, et al. Effectiveness of Low-Dose Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): A Real-Life Experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2022; 183: 1281-90.
30. Can Bostan O, Duran E, Tuncay G, et al. Sinonasal and respiratory outcomes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients receiving 100 mg mepolizumab in real-life clinical practice: 1-year follow up study. *J Asthma* 2023; 60: 931-7.
31. European Medicines Agency. Fasenra: EPAR - European Public Assessment Report. 2017. Geraadpleegd op 15-04-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
32. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van tezepelumab (Tezspire®) bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma. 2023.
33. European Medicines Agency. Nucala: EPAR- European Public Assessment Report. 2015. Geraadpleegd op 15-04-2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf.
34. Wechsler ME, Silver J, Wolff G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mepolizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2025.
35. Spataro F, Solimando AG, Di Girolamo A, et al. Efficacy and safety of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A meta-analysis of eight studies. *Eur J Clin Invest* 2025; 55: e14333.
36. Guntur VP, Manka LA, Denson JL, et al. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1186-93.e1.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van benralizumab (Fasenra®) voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis

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

Definitief

| 28 mei 2025

Colofon

Zaaknummer	2024041476
Contactpersoon	Mw. dr. N. Stam , Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. G. Kirshner
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	AstraZeneca B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpact	8
4	Conclusie	9
5	Referenties	10

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van benralizumab (Fasenra®) op bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

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

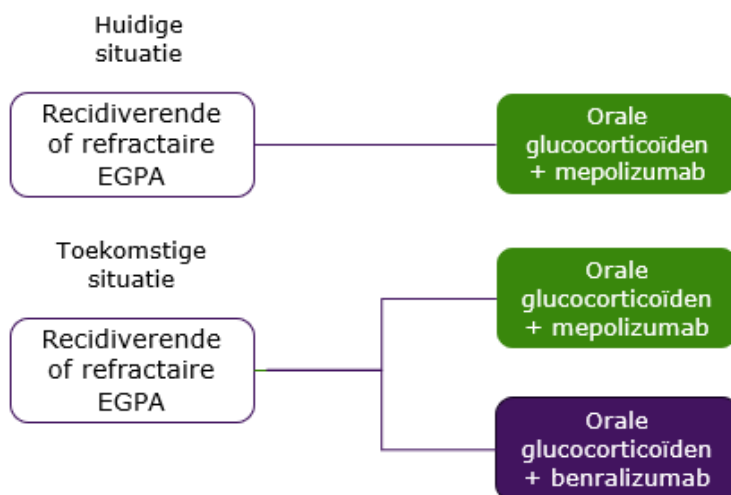
1.1 Geregistreerde indicatie

Benralizumab (Fasenra®) is onder andere geregistreerd als aanvullende behandeling bij volwassen patiënten met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA).¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van EGPA. De beroepsgroep heeft laten weten dat er in samenwerking met de FMS een werkgroep wordt gevormd die een Nederlandse richtlijn voor de behandeling van EGPA gaat opstellen. Tussen de behandelaren zijn op dit moment geen afspraken welke buitenlandse richtlijn zou moeten worden gehanteerd. Er zijn drie internationale richtlijnen voor de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis of EGPA. Het EULAR consensus document voor ANCA geassocieerde vasculitis uit 2022², de richtlijn EGPA van de EGPA study group uit 2023³ en de ACR richtlijn voor ANCA geassocieerde vasculitis uit 2021.⁴ Naast wat kleine verschillen, komen de richtlijnen op hetzelfde neer.

Patiënten met recidiverende EGPA worden op dit moment behandeld met orale glucocorticoïden en/of toevoeging van een immunosuppressivum. Mepolizumab is een interleukine-5 remmer die de productie en overleving van eosinofielen verlaagd.⁵ Patiënten met refractaire ziekte worden volgens de richtlijn behandeld met hoge doses orale glucocorticoïden in combinatie met mepolizumab. Daarnaast kan mepolizumab ook ingezet worden als onderhoudstherapie wanneer de patiënt in remissie is.^{3, 2} Benralizumab, een interleukine-5 receptor remmer, wordt op dezelfde plaats als mepolizumab in het behandelalgoritme gepositioneerd (figuur 1).



Figuur 1. Plaats van benralizumab in het behandelalgoritme

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie

De prevalentie van EGPA wordt geschat op 1 per 80.000 inwoners. Dit zou betekenen dat er naar schatting ongeveer 224 bestaande patiënten met EGPA in Nederland zijn.⁶ Exacte getallen over het percentage patiënten dat recidive of refractaire EGPA heeft, ontbreken. In de literatuur lopen de schattingen uiteen van 15% tot 68%.

Omdat de schattingen van het percentage patiënten met recidive of refractaire EGPA uiteen lopen, kijkt het Zorginstituut naar het aantal gebruikers van mepolizumab bij de indicatie EGPA in de GIP databank.⁷ Er waren respectievelijk 50, 90 en 130 gebruikers in 2022, 2023 en 2024. Deze groei in het aantal gebruikers kan mogelijk verklaard worden doordat mepolizumab pas sinds 2022 in Nederland wordt vergoed voor EGPA. Omdat het aantal gebruikers in 2024 redelijk overeenkomt met de hogere schattingen gevonden in de literatuur, gaat het Zorginstituut uit van 130 patiënten per jaar die in aanmerking zouden kunnen komen voor benralizumab.

Marktpenetratie

De registratiehouder gaat uit van een marktpenetratie van respectievelijk 20%, 30% en 35% in jaar 1, 2 en 3. Omdat mepolizumab al geregistreerd is voor deze indicatie en het door patiënten gebruikt wordt, kan worden verwacht dat voornamelijk nieuwe patiënten met gerecidiveerde of refractaire EGPA of patiënten bij wie mepolizumab niet goed werkt, behandeld worden met benralizumab. Zo is bij een eerdere beoordeling van het Zorginstituut voor tezepelumab bij ernstig astma door een expert panel aangegeven dat patiënten die goed zijn ingesteld op een biological én goede controle over de ziekte hebben niet zomaar overstappen naar een andere biological. Patiënten bij wie mepolizumab goed werkt zullen dus waarschijnlijk niet overstappen.

Wel moet opgemerkt worden dat benralizumab voor EGPA goedkoper is dan de geregistreerde dosis van mepolizumab voor EGPA. De geregistreerde dosis voor mepolizumab bij EGPA is 300 mg en niet 100 mg zoals bij ernstig astma het geval is.⁵ Bij benralizumab is de geregistreerde dosis voor EGPA vergelijkbaar met ernstig astma.¹ Echter, mepolizumab zit in het intramurale bekostigingskader en hiervoor zijn geen openbare prijsafspraken bekend. De prijs van mepolizumab zal waarschijnlijk lager liggen dan de bekende lijstprijs. Daarnaast wordt bij de behandeling met benralizumab één spuit toegediend per maandelijkse toediening ten opzichte van drie spuiten per maandelijkse toediening bij mepolizumab. Deze twee factoren kunnen van invloed zijn op de marktpenetratie.

Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de percentages van de registratiehouder.

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

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten met EGPA dat mepolizumab gebruikt	130	130	130
Marktpenetratie	20%	30%	35%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van benralizumab	26	39	46

Indicatieverbreding / off-label gebruik

Benralizumab wordt al ingezet als onderhoudsbehandeling bij volwassenen met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle zijn ondanks hoog gedoseerde

inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β -agonisten. Daarnaast wordt benralizumab momenteel onderzocht in de NATRON-studie (NCT04191304) voor hypereosinofiel syndroom (HES) en de RESOLUTE-studie voor chronische obstructieve longziekte (COPD). Het risico op off-label gebruik van benralizumab wordt als zeer klein ingeschat.

2.2 Substitutie

De te substitueren behandeling voor deze indicatie betreft mepolizumab. Dit is een intramuraal geneesmiddel. In de MANDARA-studie is aangetoond dat benralizumab niet-inferieur is aan mepolizumab.⁸ Er wordt dus een gelijke waarde geclaimd. Naar verwachting zal de behandeling met benralizumab de huidige behandeling met mepolizumab deels vervangen. Zoals eerder aangegeven kan verwacht worden dat vooral nieuwe patiënten met benralizumab zullen worden behandeld.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Benralizumab

De apotheekinkoopprijs van benralizumab bedraagt € 2.229,78 per verpakking van 30 mg.⁹ De geregistreerde dosering is 30 mg, eens per vier weken.¹ Er zijn 13 toedieningen per jaar nodig (52 weken / 4 weken). De kosten per jaar bedragen € 28.987,14 (€ 2.229,78 x 13).

Net zoals bij ernstig astma dient de behandeling bij de eerste paar toedieningen in het ziekenhuis uitgevoerd te worden, vanwege de kans op allergische reacties. Bij vergoeding van benralizumab voor ernstig astma heeft Zorginstituut Nederland met Zorgverzekeraars Nederland afgesproken dat er naast opname in het GVS ook vergoeding via een add-on gehandhaafd moet worden.¹⁰

Mepolizumab

De apotheekinkoopprijs van mepolizumab bedraagt € 936,38 per verpakking van 100 mg.⁹ De geregistreerde dosering is 300 mg, eens per vier weken.¹¹ De kosten per toediening bedragen dan € 2.809,14 (€ 936,38 x 3 sputen). Er zijn 13 toedieningen per jaar nodig (52 weken / 4 weken). De kosten per jaar bedragen € 36.518,82 (€ 2.809,14 x 13).

Studies hebben aangetoond dat een lagere dosering van 100 mg van mepolizumab ook effectief kan zijn bij EGPA.^{12, 13} Deze studies worden ook genoemd in de richtlijn.³ Daarnaast geven de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI), voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), voor reumatologie (NVR) en voor nefrologie (NFN) aan dat zowel de off-label dosering van 100 mg als de geregistreerde dosering van 300 mg in de Nederlandse praktijk gebruik wordt voor EGPA. Dit is afhankelijk van de ernst van de ziekte.. De beroepsgroep heeft aangegeven in de praktijk vaak te starten met de geregistreerde dosis van 300 mg per 4 weken en dat na een stabiele periode tijdens de remissiefase kan worden overwogen om de dosering van mepolizumab te verlagen naar 100 mg per 4 weken.

Daarom wordt, naast de berekening met 300 mg mepolizumab, ook berekend wat de budgetimpact is als een deel van de patiënten een verlaagde dosis van 100 mg mepolizumab krijgt.

Uit openbare Nederlandse declaratiedata is niet te achterhalen bij hoeveel patiënten de dosering van 300 mg of 100 mg mepolizumab wordt ingezet. Uit een observationele studie uit Europa, die het gebruik van mepolizumab in de praktijk onderzocht, bleek dat 57% van de patiënten een dosering van 100 mg krijgt.¹³ Daarnaast geeft de patiëntenvereniging Vasculitis Stichting en Vasculitis Expertise Center Groningen aan dat de onderhoudsbehandeling vanaf ongeveer een jaar langzaam kan worden afgebouwd. Daarom wordt berekend wat de budgetimpact is wanneer 57% van de patiënten na een jaar overstappen op een lagere dosering van 100 mg. Er wordt aangenomen dat 43% van de patiënten doorbehandeld wordt met 300 mg mepolizumab.

Bij een dosering van 100 mg mepolizumab bedragen de kosten per jaar € 12.172,94 (€ 936,38 x 13).

Behandelduur

Naast dat mepolizumab en benralizumab ingezet kunnen worden bij recidiverende en refractaire EGPA, kunnen deze geneesmiddelen ook ingezet worden als remissie- onderhoudsbehandeling in combinatie met orale glucocorticoïden.² Daarom wordt aangenomen dat patiënten over de gehele duur van de budgetimpactanalyse onder behandeling zijn met deze biologicals.

Tabel 2: Kosten per patiënt van benralizumab en mepolizumab

	Benralizumab	Mepolizumab: geregistreeerde dosering	Mepolizumab: lage dosering (off-label)
Dosering, 1x per 4 weken	30 mg	300 mg	100 mg
Hoeveelheid per verpakking	30 mg	100 mg	100 mg
Aantal spuiten per toediening	1	3	1
Inkoopkosten per verpakking	€ 2.229,78	€ 936,38	€ 936,38
Aantal toedieningen per jaar	13	13	13
Totale kosten per jaar	€ 28.987,14	€ 36.518,82	€ 12.172,94

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Er wordt uitgegaan van 100% therapie trouw.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn 130 EGPA patiënten per jaar die in aanmerking komen voor benralizumab.
- De marktpenetratie bedraagt respectievelijk 20%, 30% en 35% in jaar 1, 2 en 3.
- Patiënten worden over de gehele duur van de budgetimpactanalyse behandeld.
- In een scenario is aangenomen dat alle patiënten met de geregistreeerde dosering van 300 mg mepolizumab worden behandeld.
- In een tweede scenario is aangenomen dat 57% van de patiënten worden behandeld met 100 mg mepolizumab na een jaar behandeling en 43% van de patiënten wordt doorbehandeld met met 300 mg mepolizumab.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer benralizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie recidiverende of refractaire EGPA, en de geregistreerde dosering van mepolizumab voor EGPA wordt gehanteerd.

Tabel 3: Budgetimpact – alle patiënten krijgen de voor EGPA geregistreerde dosering mepolizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	20%	30%	35%
Aantal patiënten	26	39	46
Totale kosten per jaar: benralizumab	€ 753.666	€ 1.130.498	€ 1.333.408
Budgetimpact	€ - 195.824	€ - 293.736	€ -346.457

In tabel 4 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer na een jaar na start van de behandeling 57% van de patiënten overstappen op een dosering van 100 mg mepolizumab.

Tabel 4: Budgetimpact – deel van de patiënten krijgt een lage dosering mepolizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	20%	30%	35%
Aantal patiënten	26	39	46
Totale kosten per jaar: benralizumab	€ 753.666	€ 1.130.498	€ 1.333.408
Aantal patiënten dat start met 300 mg mepolizumab	26	13	7
Aantal patiënten dat overstapt naar 100 mg mepolizumab na 1 jaar behandeling (57%)	0	15	22
Aantal patiënten dat continueert met 300 mg mepolizumab (43%)	0	11	17
Totale kosten per jaar: mepolizumab	€ 949.489	€ 1.059.046	€ 1.144.256
Budgetimpact	€ - 195.824	€ 71.453	€ 189.152

In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 46 patiënten met recidiverende of refractaire EGPA gebruik gaan maken van benralizumab in jaar 3. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 28.987. Er vindt gedeeltelijk substitutie plaats van mepolizumab, waarvan de kosten per patiënt per jaar € 36.519 bedragen bij een geregistreerde dosering voor EGPA van 300 mg. In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van benralizumab € 1,3 miljoen. Dit resulteert in hetzelfde jaar in een kostenbesparing van € - 346.457.

Bij een dosering van 100 mg mepolizumab, welke gebruikt kan worden in de remissiefase bij stabiele ziekte, bedragen de kosten per patiënt per jaar € 12.172,94. Wanneer 57% van de patiënten na een jaar na start van de behandeling met 300 mg mepolizumab overstappen op 100 mg mepolizumab, resulteert dit in een budgetimpact van € 189.152 in jaar 3.

Er bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie. Gezien benralizumab therapeutisch gelijkwaardig is aan mepolizumab is het lastig in te schatten hoeveel patiënten gebruik zullen maken van benralizumab. Benralizumab is goedkoper dan de voor EGPA geregistreerde dosis van mepolizumab voor EGPA. Echter, mepolizumab zit in het intramurale bekostigingskader en hiervoor zijn geen openbare prijsafspraken bekend. De prijs van mepolizumab zal waarschijnlijk lager liggen dan de bekende lijstprijs. Daarnaast is de behandeling met benralizumab met één spuit per maandelijkse toediening mogelijk gebruiksvriendelijker, ten opzichte van de geregistreerde dosering van drie spuiten per maandelijkse toediening bij mepolizumab.

Daarnaast bestaat er onzekerheid over bij hoeveel patiënten een dosering van 300 mg of 100 mg van mepolizumab wordt ingezet in de Nederlandse praktijk. In het maximale scenario waarbij wordt uitgegaan dat elke patiënt met 300 mg mepolizumab behandeld wordt, resulteert dit in een kostenbesparing wanneer benralizumab gedeeltelijk mepolizumab substitueert. Echter, het scenario waarin 57% van de patiënten na een jaar overgaan op 100 mg mepolizumab laat geen kostenbesparing meer zien door inzet van benralizumab. Als een groter deel van de patiënten met 100 mg mepolizumab wordt behandeld, resulteert dit in een hogere budgetimpact.

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat er een verschuiving plaatsvindt van uitgaven van het intramurale bekostigingskader naar het extramurale bekostigingskader.

