Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026022033

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026022033

Datum 29 oktober 2026
Betreft GVS-advies voor tezepelumab (Tezspire®) chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u hierbij over uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor toepassing van tezepelumab (Tezspire®) bij chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 3 augustus 2026 (CIBG-26-10124).

Achtergrond aandoening
Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) is een chronische ontstekingsaandoening van de neus en neusbijholten. Symptomen zijn onder meer neusverstopping, loopneus, verminderd reukvermogen en aangezichtspijn, vaak gepaard gaand met vermoeidheid en slaapproblemen. Er worden type 2- en niet-type 2-ontstekingspatronen onderscheiden. De schatting is dat ongeveer 300.000 mensen een lichte tot ernstige vorm van chronische rinosinusitis met neuspoliepen hebben. Type 2 komt het meeste voor -ongeveer 90% van de patiënten- en wordt met name gekenmerkt door verhoogde aantallen van de eosinofiele ontstekingscellen in het bloed. De behandeling bestaat uit neusspoelingen en lokale corticosteroïden met een neusspray. Als de symptomen hiermee onvoldoende onder controle blijven, kunnen systemische corticosteroïden of een endoscopie aan de neus worden overwogen. Bij patiënten met ernstige type 2-CRSwNP die onvoldoende reageren op deze standaardbehandeling kunnen subcutane biologicals, zoals dupilumab, mepolizumab en omalizumab, worden toegepast. Hoewel niet geadviseerd in de richtlijn worden deze biologicals in de praktijk soms ook voorgeschreven bij niet-type 2 ontstekingen. Tezepelumab is ook een biological. Door een ander werkingsmechanisme zou het geschikt zijn voor beide typen van ernstige CRSwNP. Tezepelumab dient elke 4 weken te worden toegediend net als mepolizumab. Dupilimab moet elke 2 weken worden toegediend en omalizumab varieert tussen de 2 en 4 weken afhankelijk van uitgangswaarden patiënt.

Geregistreerde indicatie(s)
Tezepelumab (Tezspire®) is geïndiceerd als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij volwassen patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) bij wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026022033

Het is beschikbaar als voorgevulde pen of spuit met 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing.

Daarnaast is tezepelumab ook geregistreerd en sinds 1 april 2024 vergoed voor ernstige astma[1]. Tezepelumab wordt momenteel onderzocht voor chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD), eosinofiele oesofagitis en chronische spontane urticaria. Voor deze indicaties is tezepelumab nog niet geregistreerd.

Huidige voorwaarde tezepelumab:
Uitsluitend voor een verzekerde als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma, ernstig IgE-gemedieerd astma, ernstig bewezen type 2 astma of ernstig niet bewezen type 2 astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. De behandeling dient tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis.

Claim registratiehouder
Claim 1: Tezepelumab (Tezspire®) heeft bij ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen met type-2 ontsteking een *gelijke therapeutische waarde* ten opzichte van dupilumab, mepolizumab en omalizumab.
Claim 2: Tezepelumab (Tezspire®) heeft bij ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen met non-type 2 ontsteking een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van placebo.

De registratiehouder verzoekt daarbij om uitbreiding van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor hierboven genoemde indicaties.

Advies
Zorginstituut Nederland adviseert u om de nadere voorwaarden van tezepelumab uit te breiden voor de behandeling van patiënten met ernstige CRSwNP. Aangezien er voor tezepelumab sprake is van een therapeutische gelijke waarde zou de nettoprijs van tezepelumab niet hoger mogen zijn dan die van de reeds beschikbare biologicals.

Huidige *en nieuwe* voorwaarde tezepelumab
Uitsluitend voor een verzekerde als:
- aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma, ernstig IgE-gemedieerd astma, ernstig bewezen type 2 astma of ernstig niet bewezen type 2 astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.

- aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig, onvoldoende gecontroleerd CRSwNP, waarbij de volgende voorwaarden gelden:
1. De patiënt moet optimaal geopereerd zijn (minimaal infundibulotomie en volledige voorste en achterste ethmoïdectomie beiderzijds).
2. Een eerder geopereerde patiënt dient aan tenminste drie van de EPOS 2023 criteria voldoen.

[1] GVS-advies tezepelumab (Tezspire®) voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met ernstig astma | Zorginstituut Nederland

De behandeling dient tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026022033

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling
Tezepelumab voor ernstig astma is al opgenomen op bijlage 1A van het GVS in cluster 0R03DXAP tezamen met benralizumab en omalizumab. De hoofdindicatie voor tezepelumab is ernstig astma en het kan daarom geclusterd blijven in dit cluster. 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.

Therapeutische waarde
Het Zorginstituut concludeert dat tezepelumab een gelijke waarde heeft met dupilumab, mepolizumab en omalizumab voor type 2 ernstige CRSwNP en een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met intranasale steroïden voor niet-type 2 ernstige CRSwNP. Tezepelumab voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ernstige CRSwNP.

Type 2 ernstig CRSwNP: Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar tussen de verschillende biologicals bij type 2 ernstig CRSwNP. Wel zijn er vergelijkbare placebogecontroleerde studies voor de biologicals die allen klinisch relevante effecten laten zien op de cruciale eindpunten neusverstopping en kwaliteit van leven ten opzichte van placebo. De relatieve effectiviteit van tezepelumab is beoordeeld met behulp van een netwerk meta-analyse gebaseerd op deze studies. De netwerk meta-analyse (NMA) laat na 52 weken geen duidelijke verschillen zien tussen tezepelumab en dupilumab voor de cruciale uitkomsten kwaliteit van leven en neusverstopping. De NMA geeft geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen tezepelumab, mepolizumab en omalizumab. In de richtlijn hebben de biologicals voor type 2 allemaal dezelfde plek. Er zijn ook geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten.

Niet-type 2 ernstig CRSwNP: Tezepelumab is voor niet-type 2 vergeleken met best ondersteunende zorg -placebo naast intranasale steroïden-, omdat de andere biologicals volgens de richtlijn geen plaats hebben bij niet type 2. Ze worden in de praktijk wel gegeven bij dit subtype, maar er zijn geen data beschikbaar over hoeveel het wordt ingezet. De inschatting is dat dit weinig gebeurt en placebo dus de juiste vergelijking is. Voor tezepelumab is een placebogecontroleerde studie, de WAYPOINT-studie, beschikbaar waarin patiënten met ernstige CRSwNP zijn gerandomiseerd. Bloedeosinofielen zijn de belangrijkste discriminerende factor tussen type 2 en niet-type 2. De subgroep van patiënten met lage eosinofielaantallen zijn beoordeeld als patiënten met niet-type 2. Tezepelumab resulteert bij niet-type 2 patiënten in een klinisch relevante verbetering van de symptomen van neusverstopping en het aantal neuspoliepen. Voor het effect op kwaliteit van leven waren geen subgroepdata beschikbaar. De effecten zijn verklaarbaar vanuit het brede werkingsmechanisme voor zowel type 2 als niet-type 2 ernstige CRSwNP.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026022033

Het Zorginstituut concludeert dat tezepelumab bij ernstige CRSwNP voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van dupilumab, mepolizumab en omalizumab voor type 2 en een meerwaarde voor niet type 2 ten opzichte van behandeling met intranasale steroïden.

Kosteneffectiviteit
De kosteneffectiviteit is niet aan de orde bij de gelijke waarde beoordeling van type 2 ernstig CRSwNP. Gezien de lage aantallen patiënten met niet-type 2 ernstig CRSwNP is voor deze subgroep een kosteneffectiviteitsanalyse niet aan de orde.

Budgetimpactanalyse
Omdat er al 3 geneesmiddelen beschikbaar zijn en worden vergoed voor de behandeling van ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, heeft het Zorginstituut vanuit pragmatische overwegingen geen uitgebreide budgetimpactanalyse maar een korte toelichting over de budgetimpact van tezepelumab opgesteld. Tezepelumab dient bekostigd te worden via de extramurale aanspraak door opname in het GVS. De vergelijkende behandelingen worden intramuraal bekostigd via de medisch specialistische zorg, waarvoor mogelijk inkoopafspraken zijn gemaakt waardoor de daadwerkelijke uitgaven hieraan lager zijn dan lijstprijzen.

Het Zorginstituut schat dat 700 patiënten per jaar met tezepelumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €15.111. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van 10,6 miljoen in het derde jaar. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de andere biologicals, en dan met name met de meeste gebruikte dupilumab, dan komt de budgetimpact in jaar 3 op basis van de lijstprijzen op 1,9 miljoen. Omdat voor de andere biologicals in de praktijk minder wordt betaald dan de lijstprijs vanwege mogelijke prijsafspraken zal bij vervanging van deze middelen door tezepelumab waarvoor wel de lijstprijs wordt vergoed de budgetimpact in de praktijk hoger uitvallen. Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie en het aantal nieuwe niet-type 2 patiënten dat nog voor tezepelumab in aanmerking komt.

<u>Bekostigingskader</u>
De biologicals voor ernstig astma en CRSwNP zijn jarenlang aangemerkt als intramurale zorg. Tezepelumab voor ernstig astma is aangemerkt als extramuraal geneesmiddel. Een aantal andere subcutane biologicals die reeds intramuraal beschikbaar zijn, hebben vervolgens een GVS aanvraag gedaan. Dit kan nu ook gaan gebeuren voor de indicatie CRSwNP. 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 vergoeding via een add-on gehandhaafd moet worden. Dit houdt in dat er een dubbele bekostiging komt voor deze biologicals. 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. ZN geeft aan dat de

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
29 oktober 2026

Onze referentie
2026022033

intramurale kosten van de biologicals waarschijnlijk lager zijn dan de kosten van deze geneesmiddelen wanneer deze worden opgenomen in het GVS door gemaakte prijsafspraken. Hierbij speelt ook mee dat het patent van de biological omalizumab reeds is verlopen en dat voor dit middel biosimilars worden ontwikkeld.

Passende zorg
Voor het gebruik van biologicals bij ernstig CRSwNP heeft ZN op basis van input van de CIEBAG kwaliteitscriteria opgesteld, gebaseerd op de EPOS 2023-richtlijn. Deze criteria beschrijven zowel de voorwaarden waaraan een zorginstelling moet voldoen als de voorwaarden voor indicatiestelling. Het is passend voor tezepelumab in vergelijking met de kwaliteitscriteria bijlage 2 voorwaarden op te stellen zoals hierboven voorgesteld.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
- Farmacotherapeutisch rapport
- Korte toelichting budgetimpact

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport tezepelumab (Tezspire®) als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij volwassen patiënten met ernstige chronische rhinosinusitis met neuspoliepen

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

Definitief | 5 oktober 2026

Colofon

Zaaknummer	2025004832
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
2	**Inleiding**	**8**
2.1	Aanleiding	8
2.2	Achtergronden	9
2.2.1	Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)	9
2.2.2	Symptomen en ernst	9
2.2.3	Prevalentie en incidentie	10
2.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2.2.5	Vergelijkende behandeling	12
3	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**13**
3.1	Vraagstelling	13
3.1.1	PICO	13
3.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	14
3.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
3.2	Zoekstrategie	16
3.3	Selectiecriteria	16
4	**Resultaten**	**17**
4.1	Resultaten literatuursearch	17
4.2	Kenmerken geïncludeerde studies	18
4.3	Gunstige effecten interventie	20
4.3.1	Type 2 ontsteking	20
4.3.2	Niet-type 2 ontsteking	21
4.3.3	Overige overwegingen	21
4.4	Ongunstige effecten	24
4.4.1	Overige overwegingen	25
4.5	Ervaring	26
4.6	Toepasbaarheid	26
4.7	Gebruiksgemak	27
5	**Eindbeoordeling**	**28**
5.1	Bespreking relevante aspecten	28
5.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	28
5.1.2	Werkingsmechanisme	28
5.1.3	Passend onderzoek argumenten	28
5.1.4	Effectiviteitsargumenten	29
5.1.5	Medische argumenten	29
5.1.6	Overige argumenten toepasbaarheid / gebruiksgemak	29
5.1.7	Passende zorg	29
5.1.8	Afweging relevante aspecten	30
5.2	Eindconclusie	30
6	**Farmacotherapeutisch Kompas**	**31**
6.1	Oud advies	31
6.2	Nieuw advies	31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies **33**

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies **37**

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden **38**

Bijlage 5: Baseline tabel **39**

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias **40**

BIJLAGE 7 GRADE evidence profiel **45**

Literatuur **46**

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CrI	*Credible Interval*
CRSsNP	*Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps;* Chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen
CRSwNP	*Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps;* Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen
DSS/LoS	Difficulty/Loss of Sense of Smell
EMA	*European Medicine Agency*
EPAR	*European public assessment reports*
EPOS 2020	*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*
ESS	Endoscopische sinuschirurgie
FU	*Follow up*
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HR	*Hazard ratio*
INS	Intranasale corticostereoïden
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal clinically important difference*)
NCS	*Ook de Nasal Congestion Score*
NOSE	*Nasal Obstruction Symptom Evaluation*
NPS	*Nasal Polyp Score*
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (*risk ratio*)
SCS	systemische corticosteroïden
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (*standardized mean difference*)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SNOT-22	*Sino-Nasal Outcome Test-22*
UPSIT	*University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tezepelumab (Tezspire®) als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij de behandeling van ernstige chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) als behandeling met systemische corticosteroïden (SCS) en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling. Tezepelumab toegevoegd aan intranasale corticosteroïden (INS) is daarbij vergeleken met dupilumab toegevoegd aan INS bij type 2 ontsteking en met INS bij niet-type 2 ontsteking op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

CRSwNP is een chronische ontstekingsaandoening van neus en neusbijholten met neuspoliepen. Symptomen zijn onder meer neusverstopping, loopneus, verminderd reukvermogen en aangezichtspijn, vaak gepaard gaand met vermoeidheid en slaapproblemen. Er worden type 2- en niet-type 2-ontstekingspatronen onderscheiden. De behandeling bestaat uit neusspoelingen en INS. Bij onvoldoende symptoomcontrole kunnen SCS of endoscopische sinuschirurgie worden ingezet. Bij patiënten met ernstige type 2-CRSwNP die onvoldoende reageren op de standaardbehandeling kunnen biologicals, zoals dupilumab, mepolizumab en omalizumab, worden toegepast. Deze behandeling met biologicals wordt soms ook ingezet bij niet-type 2 ontsteking.
Tezepelumab is ook een biological. De fabrikant heeft de vergoeding aangevraagd voor tezelumab als aanvullende behandeling op INS bij volwassen patiënten met CRSwNP bij wie behandeling met SCS en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft.

<u>CRSwNP type 2 ontsteking</u>
Er zijn alleen placebogecontroleerde studies beschikbaar voor de biologicals die allen klinisch relevante effect laten zien ten opzichte van placebo. Omdat direct vergelijkend onderzoek ontbreekt, is de relatieve effectiviteit van tezepelumab beoordeeld op basis van een gepubliceerde netwerk meta-analyse (NMA) waarin tezepelumab indirect werd vergeleken met dupilumab en andere biologicals. De NMA includeert een brede groep CRSwNP patiënten. Omdat het merendeel van de patiënten type 2 ontsteking heeft is dit voldoende om een uitspraak te doen over deze subgroep. De NMA laat na 52 weken geen duidelijke verschillen zien tussen tezepelumab en dupilumab voor de cruciale uitkomsten kwaliteit van leven en neusverstopping en voor de belangrijke uitkomsten neuspoliepen en reukvermogen. De NMA geeft ook geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen tezepelumab, omalizumab en omalizumab.

<u>CRSwNP niet-type 2 ontsteking</u>
Voor CRSwNP is de WAYPPOINT-studie beoordeeld waarin tezepelumab direct is vergeleken met INS. In deze studie is een subgroepanalyse uitgevoerd op eosinofiele aantallen. Bloed-eosinofielwaarden worden tegenwoordig gezien als de belangrijkste biomarker voor type 2-ontsteking, waarbij lagere waarden doorgaans passen bij een niet-type 2 ontstekingsprofiel. Deze studie laat zien dat tezepelumab mogelijk resulteert een klinisch relevante verbetering van de symptomen van neusverstopping en een verbetering van het aantal neuspoliepen bij patiënten met lage eosinofielenaantallen. Het effect op kwaliteit van leven is onbekend omdat evidence ontbreekt voor deze uitkomst bij deze indicatie. De effecten zijn goed verklaarbaar vanuit het werkingsmechanisme van tezepelumab. Daarnaast worden ook bij de andere biologicals positieve effecten gezien ten opzichte van alleen INS bij patiënten met lage eosinofielaantallen.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen tezepelumab en andere biologicals wat betreft ernstige ongunstige effecten, behandeluitval door bijwerkingen of gebruiksgemak. Tezepelumab en mepolizumab worden eenmaal per vier weken toegediend, omalizumab eenmaal per twee of vier weken en dupilumab eenmaal per twee weken.

Tezepelumab voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met ernstige CRSwNP (met type-2 en niet-type 2 ontsteking) voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel bij ernstige CRSwNP type 2 ontsteking een gelijke waarde heeft ten opzichte van dupilumab, mepolizumab en omalizumab. Bij ernstige CRSwNP met niet-type 2 ontsteking heeft het een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Voor het gebruik van biologicals bij CRSwNP heeft Zorgverzekeraars Nederland kwaliteitscriteria opgesteld, gebaseerd op de EPOS 2023-richtlijn. Deze criteria beschrijven zowel de voorwaarden waaraan een zorginstelling moet voldoen als de voorwaarden voor indicatiestelling. Het is passend voor tezepelumab in vergelijking met de kwaliteitscriteria bijlage 2 voorwaarden op te stellen.

2 Inleiding

2.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tezepelumab als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij de behandeling van ernstige chronische rhinosinusitis met neuspoliepen als behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

tezepelumab (Tezspire®)
Type toedieningsvorm[1]*:* Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of pen.
Geregistreerde indicatie[1]*:* Tezepelumab (Tezspire®) is geïndiceerd als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij volwassen patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) bij wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft.
Claim van de registratiehouder: Claim 1: Tezepelumab heeft bij ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen met type-2 ontsteking een *gelijke therapeutische waarde* ten opzichte van dupilumab, mepolizumab en omalizumab. Claim 2: Tezepelumab heeft bij ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen met non-type 2 ontsteking een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van placebo.
Doseringsadvies[1]*:* De aanbevolen dosering van tezepelumab is 210 mg elke 4 weken via subcutane injectie (bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing).
Samenstelling[1]*:* Elke voorgevulde spuit of pen bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing (110mg/ml).
Werkingsmechanisme[1]*:* Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam, een geneesmiddel dat heel gericht één specifiek eiwit in het afweersysteem blokkeert: thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP). TSLP is een eiwit dat door het slijmvlies wordt afgegeven als een alarmsignaal wanneer dit wordt geprikkeld of beschadigd. Bij mensen met CRSwNP kan dit alarmsignaal ontstekingsreacties versterken in de neus. Door TSLP te blokkeren, vermindert tezepelumab een breed spectrum aan ontstekingsprocessen die betrokken zijn bij CRSwNP, waaronder eosinofielen, IgE en verschillende ontstekingseiwitten (cytokinen) zoals IL-5 en IL-13. Het exacte werkingsmechanisme van tezepelumab bij CRSwNP is echter nog niet volledig vastgesteld.
Bijzonderheden: Tezepelumab is ook geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Tezepelumab is per 1 april 2024 opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem op bijlage 1A met vergoedingsvoorwaarden op bijlage 2. De behandeling dient tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis. Tezepelumab wordt momenteel ook onderzocht voor COPD, eosinofiele oesofagitis en chronische spontane urticaria.

2.2 Achtergronden

2.2.1 Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

CRSwNP, ook wel aangeduid als Neuspoliepen Syndroom, is een chronische ontstekingsaandoening van het slijmvlies van de neus en de neusbijholten, waarbij neuspoliepen ontstaan. Een neuspoliep is een goedaardige, oedemateuze uitstulping van ontstoken slijmvlies die kan leiden tot een vernauwing of blokkering van de neusholte en verstoring van de normale drainage van de neusbijholten. Volgens de Nederlandse richtlijn is sprake van chronische rhinosinusitis wanneer klachten gedurende ten minste twaalf weken aanwezig zijn en objectieve aanwijzingen voor ontsteking worden aangetoond bij nasendoscopie[1] en/of beeldvorming.

CRSwNP is geen uniforme aandoening, maar een heterogeen ziektebeeld met verschillende onderliggende ontstekingsmechanismen (endotypen). In West-Europa en Noord-Amerika wordt CRSwNP bij het merendeel van de patiënten gekenmerkt door zogenoemde type 2-inflammatie. Hierbij spelen cytokinen zoals interleukine (IL)-4, IL-5 en IL-13 een centrale rol. Deze cytokinen stimuleren eosinofiele ontsteking, IgE-productie, slijmvliesoedeem en weefselremodellering, wat uiteindelijk leidt tot de vorming en groei van neuspoliepen. Daarnaast veroorzaakt deze ontstekingsreactie beschadiging van de epitheliale barrièrefunctie van het neusslijmvlies en een toegenomen productie van slijm. Juist omdat specifieke cytokinen en ontstekingsroutes een belangrijke rol spelen in het ziekteproces, kunnen geneesmiddelen die aangrijpen op deze ontstekingscascade de ziekteactiviteit verminderen en de poliepgroei remmen.[2, 3]

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) en de Nederlandse richtlijn onderscheiden verschillende ziekte-endotypen. Historisch werd onderscheid gemaakt tussen chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) en zonder neuspoliepen (CRSsNP). Tegenwoordig wordt daarnaast steeds vaker onderscheid gemaakt tussen type 2 en niet-type 2 ontsteking. Hoewel patiënten met beide endotypen neuspoliepen kunnen ontwikkelen, verschillen de onderliggende biologische mechanismen. In Europa is het grootste deel van de patiënten met neuspoliepen type 2-gedreven (ongeveer 80%), terwijl niet-type 2-ontsteking relatief vaker wordt gezien in bepaalde Aziatische populaties.[4] Deze verschillen zijn relevant omdat zij mede bepalen welke patiënten naar verwachting baat hebben bij doelgerichte biologische therapieën.[3]

CRSwNP staat zelden op zichzelf. Er bestaat een sterke samenhang met andere aandoeningen die eveneens gekenmerkt worden door type 2-inflammatie. Vooral astma komt frequent voor bij patiënten met neuspoliepen. Daarnaast komen allergische rinitis en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)-geëxacerbeerde respiratoire ziekte (N-ERD; voorheen aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) regelmatig voor.
Deze aandoeningen delen vergelijkbare ontstekingsmechanismen, wat heeft geleid tot het concept van de "united airway disease", waarbij de bovenste en onderste luchtwegen als één ontstekingssysteem worden beschouwd. Ook zeldzamere aandoeningen, zoals eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA), kunnen gepaard gaan met neuspoliepen. Daarom adviseert de Nederlandse richtlijn expliciet aandacht te besteden aan aandoeningen van de onderste luchtwegen bij patiënten met CRSwNP.[3]

2.2.2 Symptomen en ernst

Patiënten met CRSwNP ervaren vaak een combinatie van neusverstopping, loopneus of postnasale drip, verminderde of afwezige reuk (hyposmie/anosmie), aangezichtspijn of drukgevoel en slijmproductie. Reukverlies wordt door veel patiënten als één van de meest belastende symptomen ervaren. Daarnaast kunnen vermoeidheid, slaapstoornissen, concentratieproblemen en hoofdpijn optreden.[3, 5, 6]

[1] endoscopisch onderzoek van de neus- en nasofarynx met behulp van een flexibele of rigide scoop die via de neus wordt ingebracht.

De aandoening heeft vaak een grote impact op de kwaliteit van leven. Volgens de Nederlandse richtlijn is de ziektelast vergelijkbaar met die van aandoeningen zoals congestief hartfalen en de ziekte van Parkinson. Symptomen beïnvloeden slapen, cognitief functioneren, sociaal functioneren, werkproductiviteit en psychisch welzijn. Verminderd reukvermogen leidt bovendien tot verlies van smaakbeleving, veiligheidsrisico's (zoals het niet kunnen ruiken van rook of gas) en sociale onzekerheid.[3, 6] De Nederlandse patiëntenvereniging bevestigt bovenstaande klachten.[5, 7]

Aanwezigheid van comorbiditeit zoals hierboven beschreven hangt samen met ernstigere klachten, meer exacerbaties en een grotere kans op herhaalde chirurgische ingrepen.[8]

Hoewel CRSwNP gepaard gaat met een aanzienlijke ziektelast en een sterke negatieve invloed heeft op kwaliteit van leven, slaap, dagelijks functioneren en arbeidsparticipatie, is er geen bewijs dat de aandoening op zichzelf de levensverwachting verkort. De ziektelast wordt voornamelijk bepaald door chronische symptomen, frequente recidieven en geassocieerde aandoeningen zoals astma.[3, 8]

2.2.3 Prevalentie en incidentie

De prevalentie van CRSwNP varieert afhankelijk van de gehanteerde definitie en onderzoeksmethode. Europese studies laten zien dat ongeveer 1–4% van de volwassen bevolking CRSwNP heeft. Endoscopisch bevestigde onderzoeken rapporteren prevalenties rond 1–2%.[9, 10] De Nederlandse patiëntenvereniging schat dat in Nederland ongeveer 300.000 mensen een lichte tot ernstige vorm van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen hebben. Bij een Nederlandse bevolking van circa 18 miljoen komt dit overeen met een prevalentie van ongeveer 1–2%.[5] Beschikbare Europese gegevens wijzen erop dat CRSwNP vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen.[11] De meeste patiënten krijgen de diagnose tussen hun 30e en 60e levensjaar.[12, 13] De incidentie wordt minder vaak gerapporteerd. Duitse data laten zien dat jaarlijks enkele nieuwe gevallen per 1.000 volwassenen worden gediagnosticeerd.[14]

2.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De Nederlandse richtlijn Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliepen uit 2023[2, 3] beschrijft een stapsgewijze benadering van de diagnostiek en behandeling van CRSwNP, die grotendeels overeenkomt met de aanbevelingen uit de Europese EPOS 2020-richtlijn[8] en de recente EUFOREA-consensusdocumenten.[2]

De behandeling is gericht op vermindering van symptomen, verbetering van de neuspassage en het reukvermogen, vermindering van de onderliggende ontsteking en verbetering van de kwaliteit van leven. Daarnaast wordt gestreefd naar beperking van de ziektelast en terughoudend gebruik van systemische corticosteroïden (SCS). De diagnose CRSwNP wordt in eerste instantie gesteld op basis van de anamnese. Daarbij wordt nagegaan of gedurende minimaal twaalf weken klachten bestaan die passen bij chronische rhinosinusitis, zoals neusobstructie, neusuitvloed, aangezichtsdruk of aangezichtspijn en vermindering of verlies van het reukvermogen. De diagnose moet vervolgens objectief worden bevestigd door middel van anterieure rhinoscopie of, bij voorkeur, nasendoscopie, waarbij neuspoliepen direct zichtbaar kunnen worden gemaakt.

Als aanvullende diagnostiek nodig is, bijvoorbeeld bij diagnostische onzekerheid of in het kader van chirurgische planning, wordt een CT-scan van de neusbijholten verricht. Ook kunnen reuktesten worden gebruikt om de ernst van reukverlies vast te leggen. Daarnaast adviseert de Nederlandse richtlijn aandacht te besteden aan aandoeningen van de onderste luchtwegen, waaronder astma, vanwege de frequente samenhang tussen beide aandoeningen. Routinematig bloedonderzoek maakt geen onderdeel uit van de standaarddiagnostiek voor het stellen van de diagnose CRSwNP. Bij patiënten met ernstige ziekte of wanneer behandeling met een biological wordt overwogen, wordt echter regelmatig aanvullend laboratoriumonderzoek verricht. Hierbij kunnen onder andere het aantal eosinofielen in het perifere bloed en het totale IgE worden bepaald. Deze biomarkers worden gebruikt om een onderliggend type 2-inflammatoir

ontstekingspatroon aan te tonen en spelen een rol bij de identificatie van patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor doelgerichte biologische therapieën. Er is volgens de Nederlandse richtlijn sprake van type-2 ontsteking als:

- bloed-eosinofielen ≥ 0,25 × 10^9/L;
- of totaal IgE ≥ 100 kU/L;
- of weefseleosinofielen ≥ 10 per high-power field[2]

Daaruit volgt dat een patiënt als niet-type 2 wordt beschouwd wanneer deze kenmerken niet aanwezig zijn. De Nederlandse richtlijn (2023) baseert zich nog op de EPOS 2020-criteria met een eosinofiele waarde ≥250 cellen/µL als aanwijzing voor type 2-inflammatie, terwijl de recentere internationale EPOS/EUFOREA-update (2023) deze grens heeft verlaagd naar ≥150 cellen/µL. In een studie onder 300 patiënten met ernstige, CRSwNP is gekeken welke biomarkers bepalend zijn voor de indicatie van behandeling met biologicals.[15] Het bleek dat bloed-eosinofielen in verreweg de meeste gevallen voldoende waren om type 2-ontsteking aan te tonen, terwijl totaal IgE slechts een beperkte aanvullende waarde had. Op basis hiervan benadrukken de auteurs dat eosinofielen de belangrijkste marker vormen. De beroepsgroep heeft bevestigd dat de huidige indicatiestelling in belangrijke mate gebaseerd wordt op bloed-eosinofielen.

De hoeksteen van de behandeling bestaat uit dagelijkse neusspoelingen met een fysiologische zoutoplossing in combinatie met intranasale corticosteroïden (INS). Deze behandeling wordt aanbevolen voor vrijwel alle patiënten met CRSwNP en is gericht op het verminderen van de ontsteking van het neusslijmvlies en het voorkómen van verdere poliepgroei. Wanneer hiermee onvoldoende symptoomcontrole wordt bereikt, kunnen kortdurende kuren met SCS worden toegepast. Vanwege de bekende systemische bijwerkingen wordt langdurig gebruik van orale corticosteroïden echter afgeraden.

Als de ziekte ondanks optimale conservatieve behandeling onvoldoende onder controle blijft, kan endoscopische sinuschirurgie (ESS) worden overwogen. Het doel van chirurgie is het verwijderen van neuspoliepen, het herstellen van de ventilatie en drainage van de neusbijholten en het verbeteren van de toegankelijkheid van lokale medicatie. Hoewel chirurgie vaak leidt tot een aanzienlijke verbetering van klachten, komen recidieven regelmatig voor en hebben sommige patiënten in de loop van hun leven meerdere operaties nodig. Vooral patiënten met een uitgesproken type 2-inflammatoir ziektebeeld, astma of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) hebben een verhoogde kans op terugkeer van de aandoening.

Hoewel de algemene behandelstrategie grotendeels hetzelfde is voor de verschillende endotypen van chronische rhinosinusitis, bestaan er verschillen in de behandeling van patiënten met een type 2-inflammatoir profiel. Bij deze patiënten spelen cytokinen zoals IL-4, IL-5 en IL-13 een centrale rol in de pathofysiologie. Daarom kunnen doelgerichte biologicals worden ingezet wanneer conventionele behandeling onvoldoende effectief is. Zowel de Nederlandse richtlijn als de internationale EPOS- en EUFOREA-richtlijnen adviseren biologicals uitsluitend bij patiënten met ernstige, onvoldoende gecontroleerde ziekte ondanks optimale standaardzorg.

Ten tijde van de ontwikkeling van de Nederlandse richtlijn werden drie biologicals voor CRSwNP besproken: dupilumab, mepolizumab en omalizumab. Tezepelumab en benralizumab worden niet genoemd in de richtlijn. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat tijdens de richtlijnontwikkeling nog onvoldoende klinische gegevens beschikbaar waren voor toepassing bij CRSwNP en dat deze middelen waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd.

Voor de inzet van biologicals beschrijven zowel de Nederlandse richtlijn als de door Zorgverzekeraars Nederland vastgestelde kwaliteitscriteria specifieke voorwaarden voor indicatiestelling en behandeling.[16] Deze criteria zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de

[2] Een high-power field (HPF) is het gezichtsveld van de microscoop bij sterke vergroting van een weefselbiopt. Als er gemiddeld 10 of meer eosinofielen per HPF worden gezien, wijst dat op een eosinofiele ontsteking in dat weefsel.

kerngroep Rhinologie van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde (NVKNO) en sluiten nauw aan bij de EPOS-richtlijn.

Voorwaarden ten aanzien van de indicatiestelling:
1. De patiënt moet optimaal geopereerd zijn (minimaal infundibulotomie en volledige voorste en achterste ethmoïdectomie beiderzijds).
2. Een eerder geopereerde patiënt dient aan *ten minste drie* van de volgende criteria te voldoen (criteria EPOS2023):

- Grote invloed op quality of life, te meten met een SNOT-22, van >39
- Anosmie, aangetoond met een reuktest
- Astma, waarvoor gebruik van inhalatiecorticosteroïden
- Steroïd-afhankelijkheid voor ziektecontrole, tenminste 2 of meer orale
- corticosteroïd kuren per jaar dan wel langdurig aanhoudend (>3 maanden) lage dosering
- Type 2-inflammatie (bijvoorbeeld aangetoond als ≥10 eosinofielen per high-power field in poliepweefsel, dan wel in bloed ≥0.15 x 109/L eosinofielen etc.)

3. De patiënt rookt niet.
4. De patiënt is (voor zover te beoordelen) compliant m.b.t. lokale therapie (neusspoelingen, nasale corticosteroïden).
5. De patiënt heeft geen contra-indicaties voor het gebruik van biologicals.

2.2.5 Vergelijkende behandeling

De huidige behandeling van ernstige type 2 CRSwNP bestaat uit behandeling met de biologicals dupilumab, mepolizumab of omalizumab, in aanvulling op INS. Deze behandelingen vormen de relevante vergelijkende behandelingen voor deze indicatie. In dit dossier wordt tezepelumab, toegevoegd aan INS, vergeleken met een van deze biologicals, eveneens toegevoegd aan INS. De huidige behandeling van ernstige niet-type 2 CRSwNP bestaat uit behandeling met INS.

Behandeling met biologicals wordt in de praktijk al ingezet bij niet-type 2 ontsteking conform de registratie, hoewel het niet overeenkomt met de richtlijn. Omdat het aantal voor deze subgroep niet te achterhalen is en het niet conform de richtlijn is, ziet het Zorginstituut best ondersteunende zorg, INS, als relevante vergelijkende behandeling voor deze subgroep van patiënten. In dit dossier wordt tezepelumab, toegevoegd aan INS, vergeleken met INS alleen.

3 Methode systematisch literatuuronderzoek

3.1 Vraagstelling

Voldoet tezepelumab (Tezspire®) als aanvullende behandeling op intranasale corticosteroïden bij patiënten met CRSwNP (type 2 en niet-type 2) wanneer behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeftaan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	• Volwassenen met ernstige CRSwNP met type 2 ontsteking voor wie behandeling met systemische corticosteroïden (SCS) en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft. • Volwassenen met ernstige CRSwNP met niet-type 2 ontsteking voor wie behandeling met SCS en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft.
Interventie	Tezepelumab in aanvulling op INS
Controle-interventie	• Type-2 ontsteking: dupilumab, mepolizumab of omalizumab allen in aanvulling op INS • Niet-type 2 ontsteking: INS
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> • Kwaliteit van leven (cruciaal) • Symptomen neusverstopping (cruciaal) • Neuspoliepen (belangrijk) • Reukverlies (belangrijk) <u>Ongunstige effecten</u> • Ernstige ongunstige effecten (cruciaal) • Stakers wegens ongunstige effecten (cruciaal)
Relevante follow-up duur	Volgens de richtlijn Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen (NVKNO, 2023) dient het effect van behandeling met een biological na ongeveer 16 weken te worden geëvalueerd. Volgens de SmPC is tezepelumab bedoeld als langdurige onderhoudsbehandeling. De behandeling dient ten minste jaarlijks te worden geëvalueerd, waarbij op basis van de mate van ziektecontrole wordt besloten of voortzetting van de therapie aangewezen is.[1] Voor ongunstige effecten is een follow-up van minstens 12 maanden nodig.

3.1.2 *Studieopzet en passend onderzoek*

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

3.1.3 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Gunstige cruciale uitkomsten

Uitkomstmaten voor kwaliteit van leven (SNOT-22)

Volgens de richtlijn Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen (NVKNO, 2023)[3] is ziektegerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22), de voorkeursuitkomstmaat bij de beoordeling van behandelingen voor CRSwNP. Deze patiëntgerapporteerde uitkomst wordt als een kritieke uitkomst voor de besluitvorming beschouwd. De SNOT-22 beoordeelt de impact van chronische rhinosinusitis in brede zin en wordt zowel gebruikt bij patiënten met als zonder neuspoliepen.

De SNOT-22 is de meest gebruikte en gevalideerde vragenlijst voor patiënten met chronische rhinosinusitis. De vragenlijst bestaat uit 22 items die betrekking hebben op neus- en sinusklachten, slaap, vermoeidheid, concentratie, emotioneel functioneren en dagelijkse activiteiten. Patiënten scoren elk item op een schaal van 0 (geen probleem) tot 5 (zo ernstig mogelijk probleem). De totaalscore varieert daardoor van 0 tot 110, waarbij een hogere score wijst op een grotere ziektelast en een slechtere kwaliteit van leven. De ernst van de ziektelast kan aan de hand van de SNOT-22 worden geclassificeerd als mild (8–20 punten), matig (>20–50 punten) of ernstig (>50 punten). Een hogere score duidt op een slechtere ziektegerelateerde kwaliteit van leven.[17]

Klinische relevantiegrenzen: Een verschil in de SNOT-22 score van 8,9 punten wordt beschouwd als klinisch relevant.[18]

Uitkomstmaten voor symptomen neusverstopping

Het Zorginstituut beschouwt, net als bovengenoemde richtlijn, ook symptomen van de neusverstopping als een cruciale uitkomst. De *Nasal congestion Score* (NCS) is een patiëntgerapporteerde vragenlijst die wordt gebruikt om de ernst van het symptoom neusverstopping (nasale congestie of neusobstructie) in kaart te brengen. De NCS wordt veel toegepast in klinische onderzoeken naar CRSwNP om veranderingen in klachten als gevolg van een behandeling te beoordelen.

Patiënten beoordelen de ernst van hun neusverstopping op een schaal van 0 tot 3 punten:
- 0 punten: geen neusverstopping;
- 1 punt: milde neusverstopping;
- 2 punten: matige neusverstopping;
- 3 punten: ernstige neusverstopping of vrijwel volledige obstructie.

Een hogere score duidt op ernstigere klachten van de neusverstopping.

De ernst van de neusverstopping kan worden beoordeeld met gevalideerde patiëntgerapporteerde uitkomstmaten, zoals de Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)-vragenlijst. Dit is een gevalideerde vragenlijst die de ernst van neusobstructie in de afgelopen maand beoordeeld aan de hand van vijf items: verstopte neus, moeite met neusademhaling, slaapproblemen, beperkingen tijdens inspanning en vermoeidheid tijdens of na inspanning. Elk item wordt gescoord van 0 (geen klachten) tot 4 (zeer ernstige klachten). De totaalscore wordt berekend door de som van de vijf items te vermenigvuldigen met vijf, wat resulteert in een score tussen 0 en 100, waarbij hogere scores wijzen op ernstigere klachten.[19]

Klinische relevantiegrenzen: Een MCID van 0,35 wordt in de literatuur als klinisch relevant beschouwd voor de NCS.[20] De MCID voor de NOSE-score bedraagt ongeveer 24 punten op een

schaal van 0 tot 100. Deze grenswaarde is afkomstig uit onderzoek onder patiënten die een neusoperatie ondergingen en is niet specifiek is gevalideerd voor patiënten met CRSwNP.

Gunstige belangrijke uitkomsten

Neuspoliepen

Met behulp van de *Nasal Polyp Score* (NPS) wordt de grootte en uitgebreidheid van neuspoliepen bij patiënten met CRSwNP op gestandaardiseerde en objectieve wijze endoscopisch beoordeeld en vastgelegd. De score wordt veel toegepast in de klinische praktijk en in wetenschappelijk onderzoek om zowel de ernst van de aandoening als het effect van behandelingen, zoals medicamenteuze therapie, biologische middelen en chirurgische ingrepen, te evalueren.[21, 22]

De NPS wordt afzonderlijk bepaald voor de linker- en rechterneusholte. Per zijde wordt een score toegekend van 0 tot 4 punten, waardoor de totale score varieert van 0 tot 8 punten. Een hogere score weerspiegelt een grotere poliepbelasting en ernstigere ziekte.[22]

- 0 punten: geen zichtbare neuspoliepen.
- 1 punt: kleine poliepen beperkt tot de middelste neusgang.
- 2 punten: meerdere poliepen aanwezig in de middelste neusgang, zonder uitbreiding daarbuiten.
- 3 punten: poliepen die zich voorbij de middelste neusgang uitstrekken, maar de neusholte niet volledig afsluiten.
- 4 punten: grote poliepen die de neusholte vrijwel of volledig blokkeren.

Een lagere NPS-score betekent dat er minder of kleinere neuspoliepen aanwezig zijn. Hogere scores wijzen op een grotere poliepbelasting en doorgaans ernstigere symptomen. De score wordt daarom gebruikt om ziekteactiviteit te monitoren en veranderingen tijdens behandeling vast te leggen. Een afname van de NPS wordt beschouwd als een teken van verbetering.[20, 22]

Klinische relevantiegrens: Het criterium voor een minimaal klinisch relevant verschil in de NPS-score wordt geduid als 1.[3, 23]

Reukverlies

DSS/LoS (Difficulty/Loss of Sense of Smell) is een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat voor de ernst van reukverlies. De score varieert van 0 tot 3, waarbij hogere scores wijzen op ernstiger reukverlies en lagere scores op verbetering van het reukvermogen. De University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) is een objectieve test van de reukfunctie waarbij patiënten geuren moeten identificeren. De score varieert van 0 tot 40, waarbij hogere scores duiden op een beter reukvermogen.
Het Zorginstituut beschouwt het reukverlies als een belangrijke uitkomst.

Klinische relevantiegrens: In een post-hoc anchor-based analyse van de SINUS-24- en SINUS-52-studies werden drempelwaarden voor klinisch relevante verandering onderzocht. Afhankelijk van de gebruikte anchor kwamen de geschatte drempels voor de LoS-score uit op ongeveer 0,9–1,1 punt en voor de UPSIT op ongeveer 6,4–8,4 punten. De auteurs stelden op basis hiervan een verbetering van 1 punt voor de LoS-score en 8 punten voor de UPSIT voor als drempels voor een klinisch relevante verandering bij patiënten met CRSwNP.[23, 24]

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige ongunstige effecten' en 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen klinische relevantiegrenzen bekend vanuit de literatuur.

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.

3.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2026 literatuursearch gedaan naar publicaties over tezepelumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab en placebo bij CRSwNP. 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).

3.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Direct vergelijkende gerandomiseerde dubbelblinde studies van tezepelumab vs. duplimab, mepolizumab en/of omalizumab en/of placebo bij volwassen patiënten met CRSwNP
- (Netwerk) meta-analyses van gerandomiseerde dubbelblinde tezepelumab vs. duplimab, mepolizumab en/of omalizumab en/of placebo, volwassen patiënten met CRSwNP.
- Gerandomiseerde dubbelblinde studies bij volwassen met CRSwNP die werden behandeld met tezepelumab, dupilumab, mepolizumab of omalizumab of placebo en die gebruikt konden worden voor een indirecte vergelijking.

Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Observationele studies.
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 228 referenties, waarvan 5 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria.

Type-2 ontsteking

Er zijn geen directe vergelijkende studies beschikbaar tussen tezepelumab en andere biologicals. Wel zijn er twee publicaties van netwerkmeta analyses (NMA's: Han *et al.* 2026[25] en Xu *et al.* 2026[26]) gevonden waarin verschillende biologicals met elkaar worden vergeleken. De NMA van Han *et al*. is opgezet om de effectiviteit van tezepelumab indirect te vergelijken met andere biologicals bij ernstige ongecontroleerde CRSwNP. Hoewel in de onderliggende studies en de NMA de totale studiepopulatie is onderzocht, had ongeveer 90% van de geïncludeerde patiënten een type 2-ontstekingsprofiel. Het Zorginstituut vindt dit voldoende representatief om een uitspraak te doen over patiënten met type 2-ontsteking. De NMA van Xu *et al*. is gericht op een brede vergelijking en rangschikking van zeven biologicals voor CRSwNP. De NMA van Han *et al.* sluit het beste aan bij de PICO. De NMA van Xu *et al*. is daarom als ondersteunend bewijs meegenomen in de beoordeling.

Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen tezepelumab te vergelijken met dupilumab, omdat dit middel veruit het meest wordt voorgeschreven, blijkend uit declaratiedata van het besloten deel van de Zorgcijfersdatabank. Bovendien zijn de opzet en kenmerken van de registratiestudies het best vergelijkbaar, met name wat betreft de indicatie en follow-up. Voor SYNPASPE-studie met mepolizumab geldt een strengere indicatie (uitsluitend geopereerde patiënten), terwijl voor de POLYP-1 en 2 studies met omalizumab een kortere follow-upperiode werd gehanteerd.

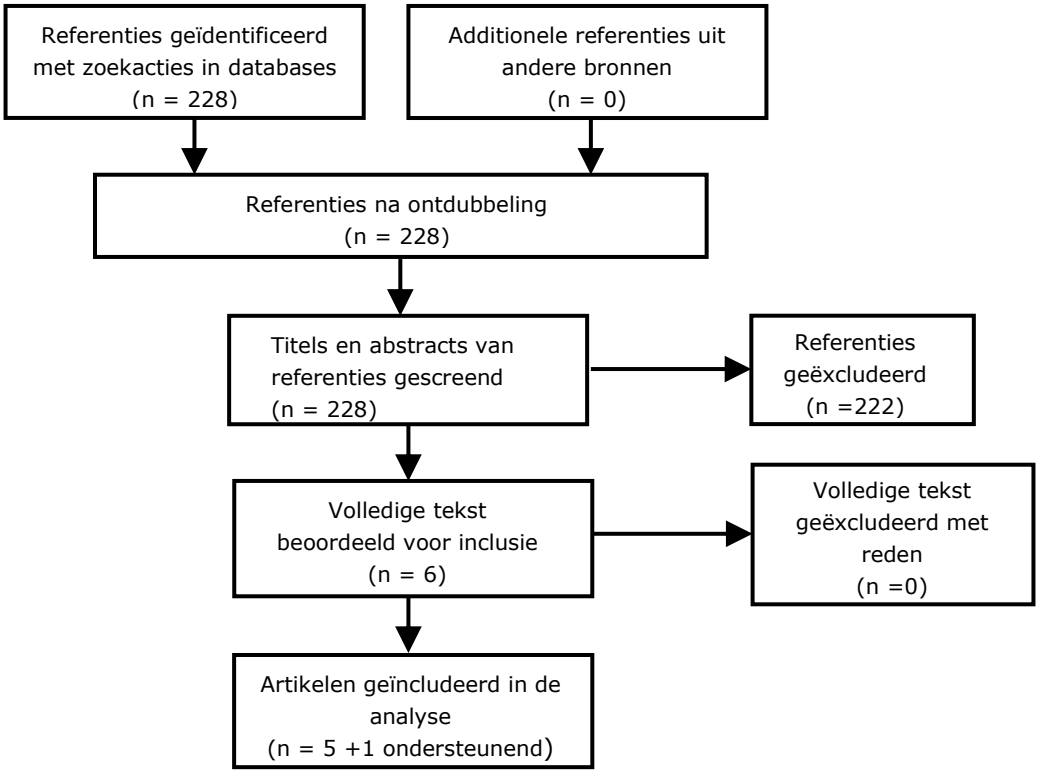
Ook zijn de EPAR en SmPC van tezepelumab, dupilumab, mepolizumab en omalizumab geraadpleegd. De PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.

Niet type-2 ontsteking

Er is één RCT gevonden, de WAYPOINT-studie[27] waarin tezepelumab in aanvulling op INS direct is vergeleken met INS.

De WAYPOINT-studie includeerde patiënten met ernstige ongecontroleerde CRSwNP zonder selectie op bloed-eosinofielen of andere type 2-biomarkers. Daardoor weerspiegelt de studie een bredere CRSwNP-populatie. De verdeling tussen patiënten met een type 2- en niet-type 2-ontstekingsprofiel wordt niet gerapporteerd. De baselinekarakteristieken laten zien dat ongeveer 88,5% van de geïncludeerde patiënten bloed-eosinofielen > 150 cellen/µL had. Het gemiddelde totale serum-IgE van de geïncludeerde patiënten was met 176,2 IU/mL ruim hoger dan de grenswaarde van 100 IU/mL. Er wordt echter geen splitsing gemaakt tussen patiënten boven en onder de grenswaarde. Ook zijn er geen gegevens over bloedeosinofielen in het weefsel. Omdat type 2 wordt gedefinieerd als of verhoogde eosinofielen in bloed (en/of weefsel) of verhoogd IgE heeft minimaal een kleine 90% CRSwNP type 2. Het gaat dus om een kleine subgroep patiënten met niet-type 2 ontsteking, waarvoor vooraf geen gespecificeerde subgroepanalyse is gepland. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het aantal bloed-eosinofielen tegenwoordig de belangrijkste marker is voor het onderscheiden van type 2-ontsteking en niet-type 2 ontsteking. Dit wordt ondersteund door gegevens uit een analyse, waarin 96,3% van de patiënten met type-2 inflammatie al wordt geïdentificeerd op basis van bloed-eosinofielen en maximaal 3,7% uitsluitend wordt geclassificeerd op basis van IgE als type-2 ontsteking.[15] Op basis van deze data acht het Zorginstituut de data van de subgroep met een laag aantal eosinofielen voldoende representatief voor niet-type 2 ontsteking.

De PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

4.2 Kenmerken geïncludeerde studies

NMA van Han *et al*.[25]

Han *et al.* (2026) voerden een systematische literatuurreview en Bayesiaanse NMA uit om de werkzaamheid van tezepelumab indirect te vergelijken met andere biologische geneesmiddelen en/of endoscopische sinuschirurgie (ESS) bij volwassenen met ernstige CRSwNP. Uitkomstmaten die in de NMA werden onderzocht waren onder meer verandering ten opzichte van baseline in NPS, nasale obstructie-/congestiescore (NCS/NOS), SNOT-22, reukuitkomsten Lund-Mackay score, tijd tot beslissing voor neuspoliepchirurgie, het gebruik van SCS en het aandeel patiënten dat chirurgie of SCS nodig had. Niet alle uitkomstmaten waren beschikbaar voor alle studies; analyses werden daarom uitsluitend uitgevoerd voor vergelijkingen waarvoor gegevens beschikbaar waren.

Voor de indirecte vergelijkingen werden fase III, gerandomiseerde studies naar verschillende biologica bij CRSwNP opgenomen. De NMA omvatte de fase III-studies WAYPOINT (Lipworth *et al*.; tezepelumab[27]), SINUS-52 (Bachert *et* al.; dupilumab[28]), SYNAPSE (Han *et al*.; mepolizumab[29]), ANCHOR-1 en ANCHOR-2 (Gevaert et al.; depemokimab) en de POLYP 1- en POLYP 2-studies (Gevaert *et al*.; omalizumab[30]).

De geïncludeerde onderzoeken betroffen volwassenen met ernstige, onvoldoende gecontroleerde CRSwNP ondanks standaardzorg met INS. Hoewel de onderzoeken voldoende vergelijkbaar waren om binnen een NMA te worden opgenomen, verschilden zij onder meer in studieduur, selectiecriteria, geëvalueerde uitkomstmaten en de beschikbaarheid van gerapporteerde uitkomsten. Daardoor kon voor sommige analyses slechts een deel van gegevens worden gebruikt.

Omdat in dit dossier tezepelumab wordt vergeleken met dupilumab, worden hieronder de studies beschreven waarin deze behandelingen direct of indirect met elkaar worden vergeleken.

WAYPOINT-studie, Lipworth et al. 2025[27]
De werkzaamheid en veiligheid van tezepelumab zijn onderzocht in de fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij volwassen patiënten met ernstige CRSwNP. Bij de inclusie werd niet gelet op endotypen. De studie werd uitgevoerd in meerdere centra wereldwijd. Alle patiënten ontvingen gedurende de studie een stabiele achtergrondbehandeling met INS. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname als zij ernstige, inadequaat gecontroleerde CRSwNP hadden, gediagnosticeerd door een arts, ondanks behandeling met INS. Voor inclusie moesten patiënten bilaterale neuspoliepen hebben en symptomen passend bij ernstige ziekte. Patiënten met klinisch relevante aandoeningen die de beoordeling van werkzaamheid of veiligheid konden beïnvloeden, werden uitgesloten van deelname. Daarnaast werden alleen patiënten geïncludeerd voor wie behandeling met SCS of neuspoliepchirurgie tot de gebruikelijke behandelopties behoorde.

Patiënten werden gerandomiseerd (verhouding 1:1) naar behandeling met tezepelumab 210 mg subcutaan eenmaal per vier weken of placebo. De behandelduur bedroeg 52 weken. In totaal werden 416 patiënten gerandomiseerd, waarvan 203 patiënten tezepelumab en 205 patiënten placebo ontvingen.

De co-primaire eindpunten van de WAYPOINT-studie waren de verandering ten opzichte van baseline in de totale NPS en de gemiddelde NCS na 52 weken behandeling. Belangrijke secundaire uitkomsten waren veranderingen in reukverlies, de SNOT-22, de Lund–Mackay-score op CT, de totale symptoomscore en de tijd tot een eerste beslissing voor neuspoliepchirurgie of behandeling met SCS vanwege CRSwNP. Daarnaast werd de veiligheid van de behandeling beoordeeld aan de hand van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen. De analyses werden uitgevoerd volgens het intention-to-treat-principe. De uitgangskenmerken van de patiënten waren goed gebalanceerd tussen de behandelgroepen en representatief voor patiënten met ernstige, ongecontroleerde CRSwNP.

De opzet van de LIBERTY NP SINUS-52 studie, van Bachert et al. (2019)[28] was in grote lijnen vergelijkbaar met die van WAYPOINT. Zowel WAYPOINT als LIBERTY NP SINUS-52 includeerden volwassen patiënten met ernstig, onvoldoende gecontroleerd CRSwNP en onderzochten een biological als aanvullende behandeling op standaardzorg met INS. Beide studies hadden een follow-upduur van 52 weken en beoordeelden vergelijkbare uitkomstmaten, waaronder NCS, SNOT-22 en NPS. Daarnaast werden in beide studies uitkomsten geëvalueerd die relevant zijn voor de ziektelast op langere termijn, zoals het gebruik van SCS en de noodzaak tot neuspoliepchirurgie. Hierdoor zijn de studies goed vergelijkbaar wat betreft studiepopulatie, behandelsetting en onderzochte uitkomstmaten.

Baselinekarakteristieken
De populaties van de WAYPOINT- en LIBERTY NP SINUS-52-studies worden als redelijk vergelijkbaar beschouwd. De gemiddelde leeftijd bedroeg 50,1 jaar in de tezepelumabgroep en 51 jaar in de dupilumabgroep. De uitgangswaarden voor NPS waren vergelijkbaar (6,1 versus 6,07), evenals de NCS (2,59 versus 2,48). Ook het aandeel patiënten met comorbide astma was vergelijkbaar (60% versus 57%). Patiënten in de WAYPOINT-studie hadden vaker een eerdere neuspoliepchirurgie ondergaan (71% versus 59%) en rapporteerden een hogere ziektelast gemeten met de SNOT-22-score (68 versus 50). De gemiddelde bloed-eosinofielen bedroegen 357 cellen/µL in de WAYPOINT-studie en 0,45 × 10^9 cellen/L in de LIBERTY NP SINUS-52-studie. Daarnaast was de gemiddelde totale IgE-concentratie lager in de WAYPOINT-studie dan in de LIBERTY NP SINUS-52-studie (171 versus 211 IU/ml). Ondanks deze verschillen worden de populaties als voldoende vergelijkbaar beschouwd voor een beschrijvende vergelijking van de studieresultaten. Het aandeel patiënten met type 2- dan wel niet-type 2-CRSwNP wordt in de publicaties niet afzonderlijk gerapporteerd.

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

4.3 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: Amstar-2 bij NMA's en Cochrane risk of bias tool bij de RCT.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

De NMA van Han *et al.* (2026) is primair gebruikt voor de vergelijking tussen interventie tezepelumab en dupilumab. De resultaten van de vergelijkingen met interventies mepolizumab en omalizumab worden volledigheidshalve beschreven in de paragraaf 'overige overwegingen'.

4.3.1 Type 2 ontsteking

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is in de NMA van Han *et al*. beoordeeld met de SNOT-22 vragenlijst. Een hogere score betekent een slechtere KvL. Tezepelumab en dupilumab resulteerden in een klinisch relevante verbetering van de SNOT-22-score ten opzichte van placebo bij een follow-up van 52 weken. Voor tezepelumab werd een gemiddeld verschil (MD) van -27,45 punten gevonden (95% CrI -32,51 tot -22,38) en voor dupilumab -20,94 punten (95% CrI -25,42 tot -16,49). Na 52 weken was er geen verschil in de SNOT-22 score tussen tezepelumab en dupilumab (MD -6,49 95% CrI -13,25 tot 0,33) (Tabel 2).

Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen tussen tezepelumab en dupilumab op kwaliteit van leven bij volwassenen met ernstige CRSwNP met type 2 ontsteking.

Tabel 2 Kwaliteit van leven

SNOT (MD, 95% CrI)	52 weken
Tezepelumab 210 mg versus placebo	-27,45 (-32,51 tot -22,38)
Dupilumab 300 mg versus placebo	-20,94 (-25,42 tot -16,49)
Tezepelumab versus dupilumab	-6,49 (-13,25 tot 0,33)

Symptomen neusverstopping

Symptomen van neusverstopping werd in de NMA beoordeeld met de NCS of NOS. Een hogere score duidt op ernstigere klachten van de neusverstopping.
Tezepelumab en dupilumab resulteerden in een klinisch relevante verbetering van de NCS/NOS-score ten opzichte van placebo bij een follow-up van 52 weken. Na 52 weken was er geen verschil tussen tezepelumab en dupilumab (MD -0,06 95% CrI -0,34 tot 0,21) (Tabel 3).

Tabel 3 Symptomen neusverstopping

NCS (MD, 95% CrI)	52 weken
Tezepelumab 210 mg versus placebo	-1,04 (-1,22 tot -0,86)
Dupilumab 300 mg versus placebo	-0,98 (-1,19 tot -0,77)
Tezepelumab versus dupilumab	-0,06 (-0,34 tot 0,21)

Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen tussen tezepelumab en dupilumab op symptomen van neusverstopping bij volwassenen met ernstige CRSwNP met type 2 ontsteking.

4.3.2 *Niet-type 2 ontsteking*

Bij een meerwaarde claim is het gebruikelijk om de bewijskracht volgens de GRADE-methodiek te beoordelen en hierover te rapporteren.

De Waypoint-studie bevatte geen vooraf gespecificeerd subgroepanalyse voor de patiëntengroep met niet-type 2 ontsteking. Ook kon deze groep niet achteraf worden gespecificeerd uit de studie. Tegenwoordig wordt echter bij de indicatiestelling vooral gekeken naar het aantal bloed-eosinofielen, omdat deze biomarker voldoende onderscheidend is voor het vaststellen van type 2-ontsteking. Daarom is gekeken naar subgroepanalyses op basis van bloed-eosinofielenaantallen.

Kwaliteit van leven

Er zijn voor kwaliteit van leven geen gespecificeerde subgroepanalyses op basis van bloed-eosinofielenaantallen uitgevoerd. Van baseline tot 52 weken nam de gemiddelde SNOT-score in de totale CRSwNP populatie af met -45,02 (SD 1,81) en -17,58 (SD 1,84) in de placebogroep. Het verschil (LS *mean difference*) tussen beide groepen was -27,44 (95% BI -32,51 tot -22,37).[27]

De vertegenwoordiging van patiënten met niet-type 2 ontsteking in de studie is echter te beperkt (ongeveer 10%) om een uitspraak te kunnen doen over de kwaliteit van leven voor niet type 2 patiënten. Gezien mogelijke verschillen in ziektekenmerken en onderliggende pathofysiologie kan niet worden uitgesloten dat het effect in deze patiëntengroep met niet-type 2 ontsteking afwijkt van de resultaten die in de totale studiepopulatie zijn gevonden.

GRADE-conclusie: Het effect van tezepelumab op de kwaliteit van leven bij ernstige CRSwNP met niet-type 2 ontsteking is onbekend. Dit omdat de juiste evidence ontbreekt voor deze uitkomst bij deze subgroep.

Symptomen neusverstopping

Er zijn vooraf gespecificeerde subgroepanalyses op basis van het bloed-eosinofielenaantallen uitgevoerd op de uitkomst NCS. Deze laten zien dat het effect op symptomen van neusverstopping afneemt bij daling van het aantal eosinofielen in het bloed (Tabel 4). De afname in de groep patiënten met eosinofielen < 100 cells/µL is -0,63 (-1,13 tot -0,14). Dit effect is klinisch relevant wanneer uitgegaan wordt van een klinische relevantiegrens van 0,35. Er is sprake van onnauwkeurigheid over de effectschatting vanwege het overschrijden van de klinische relevantiegrens.

GRADE-conclusie: Tezepelumab resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verbetering van de symptomen van neusverstopping bij patiënten met CRSwNP met niet-type 2 ontsteking.

Tabel 4 Symptomen van neusverstopping in subgroepen gedefinieerd naar bloed-eosinofielenaantal bij baseline (<150, 150-<300 en ≥300 cellen/µL) [31]

Bloedeosinofielen aantallen bij baseline	Aantal patiënten	LS gemiddeld verschil t.o.v. baseline
<150 cells/µL	26	-0,63 (-1,125 tot -0,135)
>150 tot < 300 cells/ µL	63	-0,861 (-1,162 tot -0,560)
>300 cells/ µL	112	-1,252 (-1,490 tot -1,014)

4.3.3 *Overige overwegingen*

Andere vergelijkingen uit de NMA van Han *et al.*

In de NMA van Han *et al*. (2026) werden ook indirecte vergelijkingen uitgevoerd tussen tezepelumab, mepolizumab en omalizumab. Voor de 52-wekenanalyse waren gegevens

beschikbaar van tezepelumab en mepolizumab. Omdat voor omalizumab geen gegevens op 52 weken beschikbaar waren, werd deze uitsluitend meegenomen in analyses met een follow-up duur van minder dan 30 weken. Voor de SNOT-22-score werd ten opzichte van mepolizumab een statistisch significante verbetering gevonden voor tezepelumab (MD -13,74, 95% CrI -20,68 tot -6,83). Ten opzichte van omalizumab werd geen statistisch significant verschil gevonden (MD -4,36, 95% CrI -10,17 tot 1,41). Voor de NCS/NOS-score werden statistisch significante verbeteringen gevonden voor tezepelumab ten opzichte van omalizumab (MD -0,29, 95% CrI -0,56 tot -0,03).

Voor de andere uitkomstmaten (NPS, reukvermogen, gebruik van SCS en neuspoliepchirurgie) zijn de resultaten weergegeven in tabel 5. Voor NPS werden vergelijkbare resultaten gevonden voor tezepelumab en dupilumab, terwijl een statistisch significant voordeel werd gevonden voor tezepelumab ten opzichte van mepolizumab. Voor reukvermogen werden vergelijkbare resultaten gevonden voor tezepelumab en dupilumab en gunstigere resultaten voor tezepelumab ten opzichte van omalizumab. Voor het gebruik van SCS werden geen verschillen gevonden tussen tezepelumab en dupilumab. Voor neuspoliepchirurgie werd een statistisch significant voordeel gezien voor tezepelumab ten opzichte van zowel dupilumab als mepolizumab.

Voor de uitkomstmaten SNOT-22 en NPS werd in de NMA een statistisch significant voordeel gevonden voor tezepelumab ten opzichte van mepolizumab. Voor de overige onderzochte uitkomstmaten werden geen consistente verschillen gevonden en werden de resultaten van tezepelumab over het algemeen vergelijkbaar geacht aan die van dupilumab en omalizumab (Tabel 5). Aangezien het indirecte vergelijkingen betreft en over de totale CRSwNP populatie gaat, kunnen aan deze resultaten slechts beperkte conclusies worden verbonden ten aanzien van de relatieve effectiviteit van de verschillende biologische behandelingen. Het is onbekend of het extra inclusiecriterium in de mepolizumab studies (uitsluitend geopereerde patiënten) invloed heeft op de uitkomsten.

Tabel 5 Uitkomsten NMA

Uitkomstmaat MD (95% CrI)	Tezepelumab versus dupilumab	Tezepelumab versus mepolizumab	Tezepelumab versus omalizumab*
SNOT-22	-6,49 (-13,25 tot 0,33)	-13,74 (-20,68 tot -6,83)	-4,36 (-10,17 tot -1,41)
NCS/NOS	-0,06 (-0,34 tot 0,21)	Niet beschikbaar	-0,29 (-0,56 tot -0,03)
NPS	-0,31 (-0,84 tot 0,22)	-1,28 (-1,74 tot -0,82)	-0,94 (-1,36 tot -0,51)
DSS (reukvermogen)	-0,19 (-0,50 tot 0,13)	Niet beschikbaar	-0,41 (-0,67 tot -0,16)
UPSIT (reukvermogen)	1,01 (-1,63 tot 3,62)	8,19 (4,15 tot 12,23)	3,03 (0,82 tot 5,22)
Gebruik systemische corticosteroïden	OR 0,26 (0,03 tot 1,25)	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
Neuspoliepchirurgie	OR 0,00 (0,00 tot 0,015)†	OR 0,00 (0,00 tot 0,009)†	Niet beschikbaar

* Analyse <30 weken.
† Analyse met zero cells; interpretatie met voorzichtigheid.
DSS = Difficulty with Sense of Smell; een lagere score duidt op een beter reukvermogen. UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; een hogere score duidt op een beter reukvermogen.
Resultaten voor omalizumab zijn gebaseerd op een follow-upduur korter dan 30 weken.

Kwaliteit van de NMA van Han *et al*.[25]
De methodologische kwaliteit van de NMA van Han *et al*. was redelijk, met een duidelijke onderzoeksvraag, een uitgebreide systematische zoekstrategie en onafhankelijke studie-selectie

en data-extractie. Er ontbraken echter enkele belangrijke elementen, waaronder een vooraf geregistreerd protocol, een beoordeling van publicatiebias en een analyse van de invloed van risico op bias op de resultaten. Hierdoor dient de betrouwbaarheid van de bevindingen voorzichtig te worden geïnterpreteerd.

Subgroepanalyses op basis van eosinofieleaantallen

De NMA bevatte geen subgroepanalyses op basis van bloed-eosinofielenaantallen. Hierdoor kan op basis van deze NMA niet worden vastgesteld of het effect van de behandeling verschilt tussen patiënten met hoge of lage bloed-eosinofielwaarden. Daarom is bekeken of de studies van tezepelumab, dupilumab, mepolizumab en omalizumab subgroepanalyses naar het bloed-eosinofielenaantal hebben uitgevoerd.

De WAYPOINT-studie liet zien dat tezepelumab in de gehele populatie leidde tot een duidelijke vermindering van neuspoliepen, een verbetering van het reukvermogen, minder ontstekingsverschijnselen in de neusbijholten en een afname van de totale ziektelast en symptomen bij patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. De studie liet daarnaast zien dat in de gehele groep tezepelumab waarschijnlijk leidt tot minder neuspoliepoperaties en minder gebruik van systemische corticosteroïden dan placebo.
Er werd ook onderzocht of het effect van behandeling op de neuspoliepscore (NPS) verschilde tussen patiënten met baseline bloed-eosinofielwaarden <150, 150-<300 en ≥300 cellen/µL. Voor deze uitkomst werd in alle eosinofiel-subgroepen een grotere afname gezien met tezepelumab dan met placebo. Het behandelingseffect nam toe met stijgende eosinofielwaarden bij baseline, wat suggereert dat patiënten met een meer eosinofiel ontstekingsprofiel mogelijk het meeste profijt hebben van de behandeling.[27] Iets vergelijkbaars wordt gezien voor de kwaliteit van leven. Voor dupilumab werd geen subgroepanalyse uitgevoerd op basis van vooraf gedefinieerde afkapwaarden voor bloed-eosinofielen. In een post-hoc analyse van SINUS-52[32] werden patiënten ingedeeld volgens de JESREC-classificatie voor eosinofiele chronische rhinosinusitis (non-/milde versus matig/ernstige ECRS), een classificatiesysteem waarin bloed-eosinofielen één van de componenten vormen. Hoewel de effecten van dupilumab voor verschillende uitkomsten numeriek groter waren bij patiënten met matig/ernstige ECRS, werden voor de meeste uitkomsten geen statistisch significante verschillen tussen subgroepen waargenomen. In een subgroepanalyse van de SYNAPSE-studie[33] werd naast de symptomen het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering van de SNOT-22-score (≥9 punten) na 52 weken onderzocht naar baseline bloed-eosinofielenaantal. Het voordeel van mepolizumab ten opzichte van placebo was aanwezig in alle eosinofielsubgroepen. In een gepoolde subgroepanalyse van POLYP 1 en POLYP 2[34] werden analyses uitgevoerd voor patiënten met baseline bloed-eosinofielwaarden ≤300 versus >300 cellen/µL. Voor NCS, NPS en SNOT-22 werd in beide eosinofielsubgroepen een groter behandeleffect gezien met omalizumab dan met placebo. De 95%-betrouwbaarheidsintervallen van de effectschattingen overlapten grotendeels tussen beide subgroepen. Deze subgroepanalyses bij de verschillende biologicals op basis van het bloed-eosinofielenaantallen laten zien dat verbeteringen worden waargenomen op verschillende uitkomsten in zowel de lagere als de hogere eosinofielsubgroepen. Deze bevindingen suggereren dat de werkzaamheid niet beperkt lijkt tot patiënten met verhoogde bloed-eosinofielenwaarden. Hierbij wordt opgemerkt dat de studies niet waren opgezet om verschillen tussen subgroepen aan te tonen, het gaat om (exploratieve) post hoc analyses.

Subgroepen met co-morbiditeiten

Aanvullende subgroepanalyses lieten zien dat de werkzaamheid van tezepelumab consistent was, ongeacht de aanwezigheid van comorbide astma/AERD/NSAID-ERD of een eerdere neuspoliepoperatie. Dit komt overeen met bevindingen voor dupilumab, waarvoor eveneens geen relevante verschillen in werkzaamheid tussen deze subgroepen zijn beschreven.[35, 36] Er lijken voor deze subgroepanalyses geen relevante verschillen te bestaan tussen tezepelumab en dupilumab.

NMA Xu *et al*.[18]
In een netwerkmeta-analyse van Xu et al., werden onder andere dupilumab, omalizumab, tezepelumab en mepolizumab geëvalueerd[3] bij CRSwNP. De resultaten van de NMA van Xu *et al.* (2026) ondersteunen de bevindingen van Han *et al*. Ook Xu *et al*. vond dat dupilumab en tezepelumab tot de hoogst gerangschikte behandelingen behoorden voor zowel de primaire uitkomstmaten (NPS en NCS) als secundaire uitkomstmaten zoals SNOT-22 en reukvermogen. De onderlinge verschillen tussen deze middelen overschreden echter niet de vooraf vastgestelde grens voor klinische relevantie. Daarnaast werden geen relevante verschillen in behandelingseffect gevonden tussen patiënten met of zonder comorbide astma of eerdere neus- of sinuschirurgie. Deze NMA suggereert dat de onderzochte biologicals klinisch vergelijkbare effecten hebben.

Langetermijngegevens
Voor omalizumab is, in tegenstelling tot dupilumab, mepolizumab en tezepelumab, een afzonderlijke open-label extensiestudie bij CRSwNP gepubliceerd. Deze studie werd uitgevoerd na afloop van de fase III-studies POLYP 1 en POLYP 2 en had als doel de langetermijneffectiviteit, veiligheid en duurzaamheid van de respons op omalizumab bij volwassenen met CRSwNP te onderzoeken. Patiënten ontvingen na de oorspronkelijke studieperiode gedurende 28 weken open-label omalizumab, gevolgd door 24 weken follow-up na het stoppen van de behandeling. Patiënten die omalizumab bleven gebruiken lieten verdere verbeteringen zien in symptomen van neusverstopping, NPS-score en kwaliteit van leven, reukvermogen (UPSIT) en nasale symptomen. Bij patiënten die na de placebobehandeling startten met omalizumab werden vergelijkbare verbeteringen waargenomen. Na staken van de behandeling namen de effecten geleidelijk af, maar de uitkomsten bleven gedurende de follow-upperiode gunstiger dan vóór de start van de behandeling. De beschikbare langetermijngegevens voor omalizumab geven ondersteuning aan de duurzaamheid van het behandeleffect gedurende maximaal 52 weken behandeling, met behoud van een deel van het effect gedurende 24 weken na staken van de behandeling. Voor geen van de biologicals zijn momenteel gegevens beschikbaar over effecten op de zeer lange termijn (> ongeveer 1,5 jaar).

4.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van de biologicals zijn grotendeels vergelijkbaar. Op basis van de SmPC's van tezepelumab, dupilumab, omalizumab en mepolizumab zijn de meest voorkomende bijwerkingen onder andere reacties op de injectieplaats, hoofdpijn, nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties, artralgieën en overgevoeligheidsreacties. Daarnaast worden voor sommige middelen specifieke bijwerkingen beschreven, zoals eosinofilie en conjunctivitis bij dupilumab. Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, zijn zeldzaam maar worden genoemd in de productinformatie van verschillende biologicals.

Overlijdens waren zeldzaam in de geïncludeerde registratiestudies. In de WAYPOINT-studie werd één overlijden als gevolg van bacteriële sepsis gerapporteerd in de placebogroep; er traden geen overlijdens op in de tezepelumabgroep. In de SYNAPSE-studie (mepolizumab) overleed 1 patiënt in de interventietroep vanwege een myocardinfarct gedurende de follow-up. In de LIBERTY NP SINUS-, POLYP- en SYNAPSE-studies werden geen interventiegerelateerde overlijdens gerapporteerd.

Aangezien ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten niet waren opgenomen in de NMA van Han *et al*., is een indirecte vergelijking uitgevoerd op basis van de resultaten uit de afzonderlijke registratiestudies van de onderzochte biologicals, waarbij iedere behandeling werd vergeleken met placebo.

Ernstige ongunstige effecten
Voor tezepelumab, dupilumab en mepolizumab werden minder ernstige bijwerkingen

[3] Daarnaast werden ook andere biologicals, waaronder benralizumab, depemokimab en stapokibart, meegenomen

gerapporteerd dan voor placebo (respectievelijk 4,9% versus 5,9%; 3,4% versus 5,7%; en 5,8% versus 6,5%). Voor omalizumab werd een iets hoger percentage ernstige bijwerkingen gerapporteerd dan voor placebo (2,2% versus 1,5%). Geen van deze verschillen was statistisch significant (Tabel 6).

Tabel 6 Ernstige ongunstige effecten

Interventie	Interventie n/N (%)	Placebo n/N (%)	Relatief risico (95%-BI)
Tezepelumab	10/203 (4,90%)	12/205 (5,90%)	0,84 (0,37 tot 1,90)
Dupilumab	15/440 (3,40%)	16/282 (5,70%)	0,61 (0,30 tot 1,20)
Mepolizumab	12/206 (5,80%)	13/201 (6,50%)	0,91 (0,42 tot 1,93)
Omalizumab	3/135 (2,20%)	2/130 (1,50%)	1,44 (0,25 tot 8,51)

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen tezepelumab, dupilumab, mepolizumab en omalizumab in het optreden van ernstige ongunstige effecten bij volwassenen met ernstige CRSwNP met type 2 ontsteking.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten was laag voor alle biologicals en varieerde van 0,0% tot 2,5% in de interventiegroepen en van 0,8% tot 5,3% in de placebogroepen (Tabel 7).

Tabel 7 Stakers door ongunstige effecten

Interventie	Interventie n/N (%)	Placebo n/N (%)	Relatief risico (95%-BI)
Tezepelumab	1/203 (0,50%)	3/205 (1,50%)	0,34 (0,04 tot 3,21)
Dupilumab	11/440 (2,50%)	15/282 (5,30%)	0,47 (0,22 tot 1,01)
Mepolizumab	4/206 (1,94%)	4/205 (1,95%)	1,00 (0,25 tot 3,93)
Omalizumab	0/135 (0,00%)	1/130 (0,77%)	Niet te berekenen*

Vanwege het ontbreken van events in de interventiegroep is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen tezepelumab, dupilumab, mepolizumab en omalizumab het optreden van het aantal stakers wegens ongunstige effecten volwassenen met ernstige CRSwNP met type 2 ontsteking.

4.4.1 Overige overwegingen

Langetermijngegevens

Van de 265 patiënten die deelnamen aan POLYP 1 en POLYP 2 stroomden 249 patiënten door naar de open-label extensiestudie. Het merendeel voltooide zowel de aanvullende behandelperiode met omalizumab (95,6%) als de daaropvolgende behandelingsvrije follow-upperiode (92,8%). Tijdens de behandelperiode stopten 11 patiënten (4,4%), voornamelijk vanwege gebrek aan werkzaamheid (n=6), bijwerkingen (n=2) of terugtrekking van toestemming (n=3). Tijdens de follow-upperiode werden daarnaast discontinuaties gerapporteerd vanwege gebrek aan werkzaamheid (n=1) en terugtrekking van toestemming (n=9). Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's vastgesteld. Behandelgerelateerde bijwerkingen waren overwegend niet-ernstig en betroffen met name reacties op de injectieplaats en pruritus. Tijdens de behandelingsvrije follow-up werden neuspoliepen, nasofaryngitis en

astma-exacerbaties het meest frequent gerapporteerd. Er werden geen gevallen van anafylaxie of geneesmiddelgeïnduceerde leverschade waargenomen.

4.5 Ervaring

De ervaring met tezepelumab is weergegeven in tabel 8. Ervaring met tezepelumab in Nederland is opgedaan als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassenen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. Deze indicatie is sinds 2023 opgenomen in het basispakket.

De ervaring met tezepelumab is met registratie sinds 2022 en minder dan 20.000 patiënt jaren beperkt. De ervaring met dupilumab en mepolizumab is voldoende. Omalizumab is meer dan tien jaar op de markt, hetgeen duidt op een ruime ervaring.

Tabel 8: Ervaring met tezepelumab vergeleken met dupilumab, mepolizumab en omalizumab

	Tezepelumab	Dupilumab	Mepolizumab	Omalizumab
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	Sinds 2022			
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		Sinds 2019	Sinds 2016	
ruim: > 10 jaar op de markt				Sinds 2009

4.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van tezepelumab[1], dupilumab[37], mepolizumab[38] en omalizumab.[39] Deze middelen zijn allemaal geregistreerd voor CRSwNP maar verschillen in hun overige geregistreerde indicaties.
Dupilumab is daarnaast geregistreerd voor atopische dermatitis en ernstig astma met type 2-inflammatie, evenals voor prurigo nodularis, eosinofiele oesofagitis (EoE), chronische obstructieve longziekte (COPD) met type 2-inflammatie en chronische spontane urticaria (CSU). Mepolizumab heeft naast CRSwNP indicaties voor ernstig eosinofiel astma, eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) en hypereosinofiel syndroom (HES). Omalizumab is naast CRSwNP geregistreerd voor ernstig allergisch astma en chronische spontane urticaria. Tezepelumab heeft naast CRSwNP een indicatie voor ernstig astma en onderscheidt zich daarbij doordat de astma-indicatie niet is beperkt tot een specifiek inflammatoir fenotype, zoals allergisch, eosinofiel of type 2-astma.

Voor CRSwNP zijn tezepelumab, dupilumab, mepolizumab en omalizumab uitsluitend geregistreerd voor volwassen patiënten.

Voor alle vier de geneesmiddelen geldt dezelfde contra-indicatie: overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen. Daarnaast zijn zij niet bedoeld voor de behandeling van acute astma-exacerbaties, mogen corticosteroïden niet abrupt worden gestaakt en wordt in alle SmPC's gewaarschuwd voor overgevoeligheidsreacties en parasitaire infecties.

De belangrijkste verschillen betreffen de aanvullende veiligheidswaarschuwingen. Tezepelumab is het enige middel waarbij expliciet wordt gewezen op een mogelijke associatie met ernstige cardiale voorvallen en een theoretisch verhoogd risico op ernstige infecties. Dupilumab onderscheidt zich door waarschuwingen voor eosinofiele aandoeningen, waaronder eosinofiele pneumonie en eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA), en voor oogheelkundige complicaties zoals conjunctivitis en keratitis. Mepolizumab vermeldt dat het niet is onderzocht bij patiënten met orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA. Omalizumab heeft de meest uitgebreide waarschuwingen voor anafylaxie, serumziekte-achtige reacties, EGPA/Churg-Strauss-syndroom en voorzichtigheid bij patiënten met een verhoogd risico op maligniteiten of parasitaire infecties.

Voor interacties zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties beschreven.

4.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van tezepelumab is weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Gebruiksgemak van tezepelumab vergeleken met dupilumab, mepolizumab en omalizumab

	Tezepelumab	Dupilumab	Mepolizumab	Omalizumab
Toedieningswijze	Subcutaan	Subcutaan	Subcutaan	Subcutaan
Toedienings-frequentie	210 mg per vier weken	Startdosis van 300 mg, gevolgd door 300 mg per twee weken	100 mg per vier weken*	75–600 mg per twee of per vier weken, gebaseerd op lichaamsgewicht en baseline IgE

* Voor volwassen EGPA- en HES-patiënten is de aanbevolen dosering mepolizumab 300 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken. Voor kinderen met EGPA geldt een lagere dosering afhankelijk van gewicht.

Tezepelumab wordt toegediend als een subcutane injectie. Dupilumab, mepolizumab en omalizumab dienen eveneens subcutaan te worden toegediend. Een patiënt kan het geneesmiddel zelf injecteren of de verzorger van de patiënt mag het geneesmiddel toedienen na getraind te zijn in de subcutane injectietechniek. Patiënten en/of verzorgers moeten voor gebruik een goede training krijgen over de bereiding en toediening.

5 Eindbeoordeling

5.1 Bespreking relevante aspecten

Hieronder worden de relevante aspecten beschreven die van belang zijn voor de beoordeling of tezepelumab toegevoegd aan INS bij de behandeling van ernstige CRSwNP voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis hiervan wordt een afweging gemaakt en een conclusie geformuleerd.

5.1.1 Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder

CRSwNP is een chronische ontstekingsaandoening van neus en neusbijholten met neuspoliepen. Symptomen zijn onder meer neusverstopping, loopneus, verminderd reukvermogen en aangezichtspijn, vaak gepaard gaand met vermoeidheid en slaapproblemen. Er worden type 2- en niet-type 2-ontstekingspatronen onderscheiden. Volgens de richtlijn kan type 2-ontsteking worden aangetoond op basis van bloed-eosinofielen, totaal IgE of weefseleosinofielen. De beroepsgroep heeft laten weten dat tegenwoordig bij de indicatiestelling vooral wordt gekeken naar het aantal bloed-eosinofielen, omdat deze biomarker voldoende onderscheidend is voor het vaststellen van type 2-ontsteking of niet-type 2 ontsteking.

De behandeling bestaat uit neusspoelingen en intranasale corticosteroïden (INS). Bij onvoldoende symptoomcontrole kunnen SCS of endoscopische sinuschirurgie worden ingezet. Bij patiënten met ernstige type 2-CRSwNP die onvoldoende reageren op de standaardbehandeling kunnen biologicals, zoals dupilumab, mepolizumab en omalizumab, worden toegepast. Deze behandeling met biologicals wordt soms ook ingezet bij niet-type 2 ontsteking, maar behoort daar niet tot de standaardbehandeling.

Tezepelumab is ook een biological. De fabrikant heeft de vergoeding aangevraagd voor tezelumab als aanvullende behandeling op INS bij volwassen patiënten met CRSwNP bij wie behandeling met SCS en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft. Het is daarmee geregistreerd voor type 2 en niet-type 2-CRSwNP.

5.1.2 Werkingsmechanisme

Tezepelumab onderscheidt zich van bestaande biologicals doordat het TSLP remt, een cytokine dat vroeg in de ontstekingscascade wordt geproduceerd door het epitheel. Hierdoor heeft het mogelijk een breder immunomodulerend effect dan biologicals die specifiek gericht zijn op IL-4/IL-13, IgE of IL-5, waardoor het potentieel ook relevant kan zijn voor patiënten bij wie niet-type 2-ontsteking een rol speelt.

5.1.3 Passend onderzoek argumenten

In dit rapport is tezepelumab vergeleken met dupilumab bij de behandeling van volwassenen met ernstige *CRSwNP met type 2 ontsteking*. Omdat direct vergelijkend onderzoek ontbreekt, is de effectiviteit van tezepelumab beoordeeld op basis van een gepubliceerde NMA waarin tezepelumab (WAYPOINT-studie) indirect werd vergeleken met dupilumab (SINUS-52 studie) en andere biologicals, waaronder mepolizumab (SYNAPSE-studie) en omalizumab (POLYP1 en 2 studie). Een directe vergelijkende RCT tussen tezepelumab en dupilumab was wenselijk geweest voor de beoordeling. Desondanks wordt een indirecte vergelijking als acceptabel beschouwd voor het beoordelen van de relatieve effectiviteit.

De onderliggende studies in de NMA zijn uitgevoerd in een brede populatie van patiënten met CRSwNP, waarbij niet precies kan worden vastgesteld welk deel van de patiënten een type 2 of niet-type 2 ontsteking had. Gezien de epidemiologische verdeling van deze subtypen in de Europese populatie is het aannemelijk dat het merendeel van de geïncludeerde patiënten een type 2 ontsteking had. Het bewijs voor de hele populatie vindt het Zorginstituut voldoende voor de beoordeling van de type 2 subgroep. Subgroep analyses op basis van eosinofielaantallen (belangrijkste marker voor type 2) zijn gebruikt als ondersteunend bewijs.

Voor de beoordeling van tezepelumab bij volwassenen met ernstige *CRSwNP zonder type 2* ontsteking is gebruikgemaakt van de gerandomiseerde WAYPOINT-studie. In deze studie is tezepelumab in aanvulling op INS vergeleken met INS. De resultaten uit subgroepen met lagere bloed-eosinofielwaarden worden beschouwd als ondersteunend bewijs voor de beoordeling van de effectiviteit bij patiënten met niet-type 2 ontsteking.

5.1.4 Effectiviteitsargumenten

Het effect van tezepelumab is beoordeeld op de cruciale uitkomsten kwaliteit van leven en symptomen van neusverstopping, ernstige ongunstige effecten en het percentage stakers vanwege ernstige bijwerkingen. Ook is gekeken naar de belangrijke uitkomsten neuspoliepen en reukvermogen.

CRSwNP type 2 ontsteking
De NMA laat na 52 weken geen duidelijke verschillen zien tussen tezepelumab en dupilumab voor de cruciale uitkomstmaten kwaliteit van leven en neusverstopping en voor de belangrijke uitkomsten neuspoliepen en reukvermogen. Ook zijn er geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen tezepelumab, mepolizumab en omalizumab. De subgroepanalyes op basis van eosinofiele waarde suggereren dat patiënten met hogere eosinofiele waarde mogelijk een wat groter behandeleffect ervaren.

CRSwNP niet-type 2 ontsteking
De WAYPOINT-studie liet zien dat in de gehele populatie tezepelumab leidde tot een duidelijke vermindering van neuspoliepen, een verbetering van het reukvermogen, minder ontstekingsverschijnselen in de neusbijholten en een afname van de totale ziektelast en symptomen. De studie liet daarnaast zien dat in de gehele groep tezepelumab leidde tot minder neuspoliepoperaties en minder gebruik van systemische corticosteroïden dan placebo. Binnen de subgroep met lage eosinofiele waarde leidt tezepelumab mogelijk tot minder klachten van neusverstopping en tot een afname van neuspoliepen. Het effect op kwaliteit van leven is niet bekend omdat hiervoor geen evidence is. Ondersteunend bewijs laat zien dat effectiviteit van de onderzochte biologicals in subgroepen met lagere eosinofiele waarden wellicht kleiner maar aanwezig is. De beschikbare gegevens geven daarom geen aanwijzingen dat het effect beperkt is tot patiënten met verhoogde eosinofiele waarden.

Hoewel de bijwerkingenprofielen enigszins verschillen zijn er geen klinisch relevante verschillen tussen tezepelumab en andere biologicals in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten.

5.1.5 Medische argumenten

Hoewel geen relevante verschillen zijn aangetoond ten opzichte van de al beschikbare biologicals, biedt tezepelumab een aanvullend werkingsmechanisme binnen de beschikbare behandelmogelijkheden. Dit kan van waarde zijn voor patiënten die onvoldoende reageren op/ of intolerant zijn voor een bestaande behandeling.

5.1.6 Overige argumenten toepasbaarheid / gebruiksgemak

Er lijken geen grote verschillen te bestaan in het gebruiksgemak tussen tezepelumab en de andere beschikbare biologicals. Tezepelumab en mepolizumab worden eenmaal per vier weken toegediend. De doseringsfrequentie van omalizumab bedraagt, afhankelijk van lichaamsgewicht en IgE-concentratie, eenmaal per twee of vier weken. Dupilumab wordt eenmaal per twee weken toegediend.

5.1.7 Passende zorg

Voor het gebruik van biologicals bij CRSwNP heeft Zorgverzekeraars Nederland kwaliteitscriteria opgesteld, gebaseerd op de EPOS 2023-richtlijn. Deze criteria beschrijven zowel de voorwaarden waaraan een zorginstelling moet voldoen als de voorwaarden voor indicatiestelling. Deze criteria zullen ook moeten gelden voor tezepelumab.

5.1.8 Afweging relevante aspecten

CRSwNP type 2 ontsteking

Vanwege het ontbreken van relevante verschillen in effectiviteit tussen de biologicals in de NMA, het feit dat de onderliggende studies grotendeels lijken te zijn uitgevoerd bij patiënten met type 2 ontsteking, en de effectiviteit in subgroepen met hogere eosinofiele waarden, wordt voldoende aannemelijk geacht dat tezepelumab effectief is bij CRSwNP-patiënten met type 2 ontsteking. Daarnaast lijken er geen relevante verschillen te zijn tussen de biological met betrekking tot veiligheid of gebruiksgemak. De effectiviteit van tezepelumab wordt als gelijkwaardig beschouwd aan die van dupilumab, mepolizumab en omalizumab voor ernstige CRSwNP-patiënten met type-2 ontsteking.

CRSwNP niet-type 2 ontsteking

Voor ernstig CRSwNP-patiënten met niet-type 2 ontsteking zijn beperkt gegevens beschikbaar. De subgroepanalyse op basis van bloed-eosinofielwaarden laten zien dat patiënten met lagere eosinofielwaarden na behandeling met tezepelumab een kleinere, maar klinisch relevante afname ervaren van neusverstoppingsklachten en neuspoliepscore ten opzichte van behandeling met alleen INS.
Voor kwaliteit van leven zijn in deze populatie geen subgroepnalyses beschikbaar. De positieve effecten die zijn waargenomen bij patiënten met een niet-type 2-ontsteking worden ondersteund door het werkingsmechanisme van tezepelumab. Doordat tezepelumab vroeg in de ontstekingscascade aangrijpt, is het biologisch plausibel dat de behandeling ook effect heeft bij niet-type 2-ontsteking. Daar komt nog bij dat ook de andere biologicals positieve effecten laten zien ten opzichte van alleen INS bij patiënten met lage eosinofielaantallen. Daarom heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat tezepelumab effectief is bij CRSwNP met niet-type 2 ontsteking.

5.2 Eindconclusie

Tezepelumab voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met ernstige CRSwNP (met type 2 en niet-type 2 ontsteking) voor wie behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie onvoldoende controle van de ziekte geeft. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel bij ernstige CRSwNP type 2 ontsteking een gelijke waarde heeft ten opzichte van dupilumab, mepolizumab en omalizumab. Bij ernstige CRSwNP met niet-type 2 ontsteking heeft het een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

6 Farmacotherapeutisch Kompas

6.1 Oud advies

Zie de NVKNO-richtlijn voor de behandeling van *Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliepen* op de richtlijnendatabase.nl.

6.2 Nieuw advies

Patiënten met ernstige chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) worden behandeld met dagelijkse neusspoelingen met een fysiologische zoutoplossing in combinatie met intranasale corticosteroïden. Wanneer hiermee onvoldoende symptoomcontrole wordt bereikt, kunnen kortdurende kuren met systemische corticosteroïden (SCS) worden toegepast. Als de ziekte ondanks optimale conservatieve behandeling onvoldoende onder controle blijft, kan endoscopische sinuschirurgie worden overwogen. Bij ernstige ongecontroleeerde ziekte ondanks optimale standaardzorg met SCS en/of chirurgie kunnen doelgerichte biologicals worden ingezet, zoals dupilumab, mepolizumab, omalizumab en tezepelumab. Tezepelumab kan in de tweedelijnszorg worden voorgeschreven als aanvullende behandeling met intranasale corticosteroïden bij volwassenen met ernstige CRSwNP die onvoldoende onder controle is ondanks SCS en/of chirurgie. Tezepelumab heeft een gelijke waarde met dupilumab, mepolizumab en omalizumab.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2026 met de volgende zoektermen: ("chronic rhinosinusitis with nasal polyps"[tiab] OR CRSwNP[tiab] OR ("Rhinosinusitis"[Mesh] AND "Nasal Polyps"[Mesh]) OR nasal polyp*[tiab]), (dupilumab[tiab] OR Dupixent[tiab] OR mepolizumab[tiab] OR Nucala[tiab] OR omalizumab[tiab] OR Xolair[tiab] OR tezepelumab[tiab] OR Tezspire[tiab]), (clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR randomly[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[Title] OR meta-analysis[pt] OR "systematic review"[tiab] OR "systematic reviews"[tiab] OR "meta-analysis"[tiab])

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Han et al. 2026	Systematische literatuurreview en netwerkmeta-analyse (NMA) van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's)	Tezepelumab (WAYPOINT; n=408), dupilumab (SINUS-52; n=448), mepolizumab (SYNAPSE; n=407), omalizumab (POLYP 1 en 2; gezamenlijk n=265) en depemokimab. Het exacte aantal patiënten in het volledige netwerk verschilt per uitkomstmaat doordat niet iedere studie alle uitkomsten rapporteerde.	Volwassenen met ernstige, onvoldoende gecontroleerde CRSwNP ondanks standaardbehandeling met intranasale corticosteroïden. Gemiddelde leeftijd ongeveer 50 jaar. Ongeveer 60–70% man. Hoge ziektelast met een baseline NPS rond 6 punten. Ongeveer de helft tot twee derde van de patiënten had comorbide astma.	Tezepelumab vergeleken via indirecte vergelijkingen met dupilumab, mepolizumab, omalizumab, depemokimab, placebo.	Verandering in neuspoliepscore (NPS), neuscongestie-/obstructiescore (NCS/NOS), reukvermogen (DSS en UPSIT), SNOT-22, Lund-Mackay-score (LMS), tijd tot beslissing voor neuspoliepchirurgie, noodzaak tot chirurgie, gebruik van systemische corticosteroïden en tijd tot gebruik van systemische corticosteroïden.	De vergelijkingen zijn indirect en berusten op de assumpties van transitiviteit en consistentie. Er waren verschillen tussen studies in follow-upduur, eerdere chirurgie, rapportage van uitkomsten en gebruikte meetschalen. Niet alle uitkomsten waren beschikbaar voor alle behandelingen, waardoor subnetwerken ontstonden. Voor omalizumab waren alleen kortere follow-upgegevens beschikbaar.

Lipworth et al., 2025 (WAYPOINT)	Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 RCT. Follow-up 52 weken	N = 408	Volwassenen (vanaf 18 jaar) met ernstige, onvoldoende gecontroleerde CRSwNP ondanks standaardbehandeling met intranasale corticosteroïden (INS). Hoge ziektelast met verhoogde neuspoliepscores en neusobstructie. Een aanzienlijk deel van de patiënten had comorbide astma en eerdere sinuschirurgie ondergaan.	Tezepelumab subcutaan elke 4 weken toegevoegd aan INS versus placebo plus INS.	Verandering in neuspoliepscore (NPS), neusobstructiescore (NCS/NOS), reukvermogen, kwaliteit van leven gemeten met de SNOT-22, noodzaak tot chirurgie, gebruik van systemische corticosteroïden, veiligheid en bijwerkingen.	Fase 3-studie met laag risico op bias door randomisatie, blindering en placebocontrole. Sponsoring door fabrikant.
Bachert et al., 2019 (SINUS-24 en SINUS-52)	Twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 RCT's. Follow-up 24 weken (SINUS-24) en 52 weken (SINUS-52). Voor deze beoordeling is de SINUS-52 studie relevant.	SINUS-24: n=276; SINUS-52: n=448.	Volwassenen (vanaf 18 jaar) met ernstige CRSwNP die onvoldoende reageerden op INS. De meeste patiënten hadden eerdere endoscopische sinuschirurgie ondergaan. Gemiddelde leeftijd circa 50 jaar; ongeveer 60% man. Een aanzienlijk deel had comorbide astma.	Dupilumab subcutaan elke twee weken plus INS versus placebo plus INS	NPS, NCS, CT-score volgens Lund-Mackay, reukvermogen, SNOT-22, behoefte aan systemische corticosteroïden of chirurgie en veiligheidsuitkomsten.	Fase 3-studies met laag risico op bias. Sponsoring door fabrikant.

Han et al., 2021 (SYNAPSE)	Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 RCT. Follow-up 52 weken.	N = 407	Volwassenen (vanaf 18 jaar) met ernstige, recidiverende en refractaire CRSwNP ondanks eerdere chirurgie en INS. Alle patiënten hadden ten minste één eerdere sinusoperatie ondergaan. Ongeveer de helft had comorbide astma. Gemiddelde leeftijd ongeveer 51 jaar.	Mepolizumab 100 mg subcutaan iedere vier weken plus INS versus placebo plus INS	NPS, NCS, tijd tot indicatie voor chirurgie, noodzaak tot chirurgie, SNOT-22, veiligheid en bijwerkingen..	Fase 3-studie met laag risico op bias. De studie omvatte een behandelde populatie met eerdere chirurgie, waardoor extrapolatie naar minder ernstige patiënten beperkt kan zijn. Sponsoring door fabrikant.
Ondersteunend						
Xu et al., 2026	Systematische literatuurreview en Bayesiaanse NMA van RCT’s. Uitkomsten beoordeeld na 24 weken en aan het einde van de follow-up (>48 weken)	13 RCT's, totaal circa 3.642 patiënten.	Volwassenen met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP). Patiënten uit studies met verschillende mate van ziekte-ernst, eerdere chirurgie en aanwezigheid van comorbide astma.	Indirecte vergelijking van dupilumab, tezepelumab, stapokibart, omalizumab, mepolizumab, depemokimab en benralizumab via een Bayesiaanse NMA. I	Verandering in neuspoliepscore (NPS) en neuscongestiescore (NCS) (primaire uitkomsten); daarnaast SNOT-22, reukverlies, UPSIT en Lund-Mackay-score (LMS	De meeste studies hadden een laag risico op bias volgens RoB 2; enkele studies hadden "some concerns" vanwege ontbrekende gegevens of afwijkingen van de intention-to-treat-analyse. Er werd geen sensitiviteitsanalyse uitgevoerd op basis van risico op bias. Publicatiebias werd

						onderzocht met Egger's test en funnelplots. Mogelijke beperkingen zijn residuele heterogeniteit, verschillen in baselinekenmerken en een onevenwichtige hoeveelheid bewijs per biological. Daarnaast lijken voor dupilumab ook gegevens uit CRSwNP-subgroepen van astmastudies te zijn meegenomen, wat volgens Han et al. mogelijk tot indirectheid kan leiden

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Xu et al. 2026	Als ondersteunend bewijs meegenomen

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG[1]	2025	Samenvatting van de productkenmerken tezepelumab
EMA / CBG[31]	2025	European Public Assessment Report (EPAR) tezepelumab
EMA / CBG[37]	2026	Samenvatting van de productkenmerken dupilumab
EMA / CBG[40]	2026	European Public Assessment Report (EPAR) dupilumab
EMA / CBG[38]	2026	Samenvatting van de productkenmerken mepolizumab
EMA / CBG[41]	2026	European Public Assessment Report (EPAR) mepolizumab
EMA / CBG[39]	2026	Samenvatting van de productkenmerken omalizumab
EMA / CBG[42]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) omalizumab
Federatie Medisch Specialisten[3]	2023	Richtlijn Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliepen.

Bijlage 5: Baseline tabel

Kenmerk	Tezepelumab n=203	PBO n=205	Dupilumab n=150	PBO n=153
Leeftijd (jaar)	50,1 ± 13,6	49,4 ± 13,7	51 (42–61)$	53 (44–61)$
Mannelijk geslacht, n (%)	126 (62,1)	140 (68,3)	97 (65,0)	95 (62,0)
BMI (kg/m²)	–	–	27,96 (5,53)	27,91 (5,50)
Duur ziekte/CRSwNP (jaar)	12,71 ± 10,43	12,80 ± 10,34	11,28 (10,38)	10,88 (9,40)
Eerdere neuspoliepoperatie, n (%)	144 (70,9)	147 (71,7)	88 (59,0)	88 (58,0)
Tijd sinds laatste operatie (jaar)	7,71 ± 6,54	7,68 ± 6,24	7,54 (7,02)	8,77 (7,15)
Gebruik systemische corticosteroïden, n (%)	130 (64,0)	137 (66,8)	121 (81,0)	122 (80,0)
Astma als bijkomende aandoening, n (%)	122 (60,1)	126 (61,5)	85 (57,0)	91 (59,0)
Bijkomende NSAID-verergerde luchtwegaandoening (NERD), n (%)	34 (16,7)	37 (18,0)	35 (23,0)	44 (29,0)
Bloed-eosinofielen	357 ± 229	359 ± 248	0,45 (0,39) ×10⁹/L	0,45 (0,36) ×10⁹/L
Totaal IgE (IU/ml)	171,2 ± 259,3	181,2 ± 308,5	210,82 (256,78)	227,80 (267,13)
Neuspoliepscore (NPS)	6,1 ± 1,2	6,1 ± 1,3	6,07 (1,22)	5,96 (1,21)
Neuscongestiescore (NCS)	2,59 ± 0,47	2,55 ± 0,54	2,48 (0,62)	2,38 (0,54)
Reukverlies-score	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,81 (0,46)	2,72 (0,52)
SNOT-22 totaalscore	68,2 ± 18,4	69,2 ± 18,4	50,16 (19,72)	53,48 (21,85)
Lund-Mackay score	18,9 ± 3,7	18,5 ± 3,9	18,42 (3,61)	17,65 (3,76)

$ median (IQR)

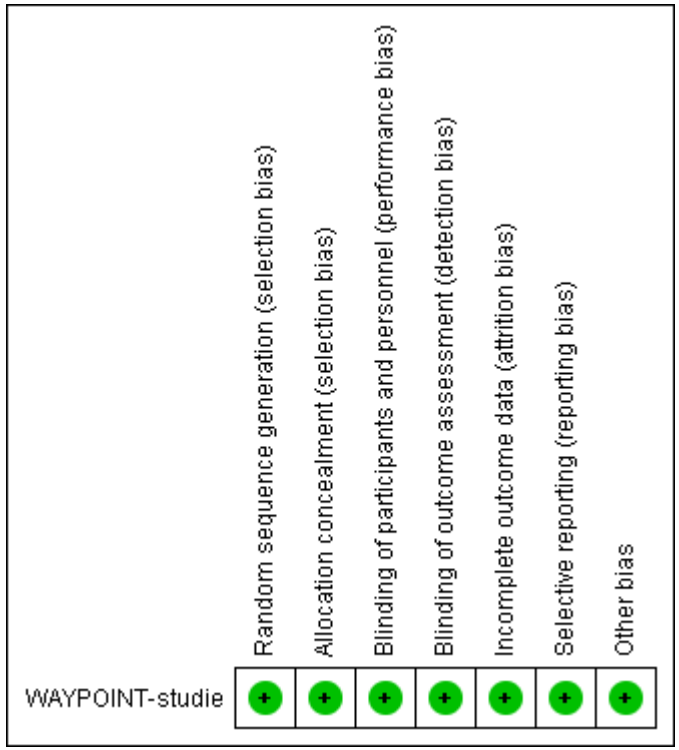
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

AMSTAR 2-item	Beoordeling Han et al.	Toelichting	Beoordeling Xu et al.	Toelichting
1. Onderzoeksvraag en inclusiecriteria bevatten PICO-componenten	Ja	Populatie, interventies, vergelijkende behandelingen en uitkomsten zijn duidelijk beschreven.	Ja	Populatie, interventies, vergelijkende behandelingen en uitkomsten zijn duidelijk beschreven.
2. Protocol opgesteld vóór uitvoering van de review	Nee	In de publicatie wordt geen vooraf geregistreerd of gepubliceerd protocol genoemd. Er wordt wel verwezen naar vooraf gedefinieerde selectiecriteria en PRISMA/Cochrane-methodologie, maar niet naar een formele protocolregistratie.	Nee	In de publicatie wordt geen verwijzing gevonden naar een vooraf geregistreerd of gepubliceerd reviewprotocol (bijvoorbeeld in PROSPERO). De auteurs beschrijven dat de review is uitgevoerd volgens vooraf gedefinieerde selectiecriteria en systematische reviewmethodologie, maar het blijft onduidelijk of de methoden vooraf formeel zijn vastgelegd en geregistreerd. Op basis van de beschikbare informatie lijkt daarom niet te kunnen worden vastgesteld dat aan dit AMSTAR 2-criterium is voldaan
3. Studieontwerp adequaat gemotiveerd	Ja	Alleen RCT's werden geïncludeerd voor de NMA.	Ja	Alleen RCT's werden geïncludeerd voor de NMA.
4. Uitgebreide literatuurzoekstrategie	Ja	De auteurs voerden een systematische literatuurzoekactie uit in Embase, MEDLINE en EBMR. De zoekstrategie werd ontwikkeld door een informatiespecialist en onafhankelijk beoordeeld door een tweede senior informatiespecialist volgens de PRESS-richtlijn. Niet beperkt tot Engels.	Ja	De auteurs voerden een systematische literatuurzoekactie uit in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science en ClinicalTrials.gov tot 20 oktober 2025. De zoekstrategie werd gerapporteerd in een supplement. Hoewel de inclusie was beperkt tot Engelstalige publicaties, lijkt de zoekstrategie voldoende uitgebreid om aan dit AMSTAR 2-criterium te voldoen
5. Studieselectie in duplo uitgevoerd	Ja	De titels en abstracts van de in de literatuurzoekactie gevonden publicaties werden door twee onafhankelijke reviewers gescreend op basis van vooraf gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria.	Niet bekend	

6. Data-extractie in duplo uitgevoerd	ja	De beoordeling van de volledige artikelen en de extractie van gegevens werden uitgevoerd door één reviewer en onafhankelijk gevalideerd door een tweede reviewer. Eventuele discrepanties werden door middel van consensus opgelost	Niet bekend	
7. Lijst van geëxcludeerde studies met redenen	Nee	Niet gerapporteerd in de publicatie.	Nee	Alleen het aantal geëxcludeerde studies wordt benoemd
8. Beschrijving van geïncludeerde studies voldoende gedetailleerd	Ja	Karakteristieken van WAYPOINT, SINUS-52, SYNAPSE en POLYP-studies worden in grote lijn beschreven	Ja	Baselinekenmerken van de geincludeerde studies zijn gerapporteerd (in Tabel).
9. Risico-op-bias van geïncludeerde studies adequaat beoordeeld	Ja	Risico-op-bias beoordeling wordt beschreven als onderdeel van de systematische review, echter over de risio-op-bias beoordeling zelf wordt niet gerapporteerd	Ja	Het risico op bias van de geïncludeerde RCT's werd beoordeeld met de Cochrane Risk of Bias 2-tool (RoB 2). De beoordeling werd onafhankelijk uitgevoerd door twee reviewers, waarbij discrepanties door consensus werden opgelost. De meeste geïncludeerde studies hadden een laag risico op bias. Voor enkele studies waren er zorgen vanwege afwijkingen van de intention-to-treat-analyse of ontbrekende gegevens.
10. Financieringsbronnen van geïncludeerde studies gerapporteerd	Nee	De financieringsbronnen van de geïncludeerde RCT's worden niet gerapporteerd. Alleen de financiering van de netwerkmeta-analyse zelf wordt vermeld	Nee	De financieringsbronnen van de geïncludeerde RCT's worden niet gerapporteerd. Alleen de financiering van de netwerkmeta-analyse zelf wordt vermeld
11. Passende statistische methoden voor meta-analyse	Ja	De auteurs voerden een Bayesiaanse netwerkmeta-analyse uit conform de methodologische richtlijnen van NICE DSU Technical Support Document 2. Afhankelijk van het type uitkomstmaat werden geschikte	Ja	De auteurs maakten gebruik van een Bayesiaans random-effects netwerkmeta-analysemodel. De belangrijkste aannames van de NMA (homogeniteit, transitiviteit en consistentie) werden onderzocht. Tevens werden subgroep- en sensitiviteitsanalyses uitgevoerd en werd publicatiebias

		likelihood-functies en effectmaten gebruikt (odds ratio's voor binaire uitkomsten, mean differences voor continue uitkomsten en hazard ratio's voor tijd-tot-gebeurtenisuitkomsten). De analyses werden uitgevoerd met Markov chain Monte Carlo (MCMC)-simulaties, waarbij convergentie werd beoordeeld met de Gelman-Rubin-diagnostiek. Zowel fixed-effect- als random-effectsmodellen werden geëvalueerd en de modelkeuze werd gebaseerd op de fit van het model (DIC) en de beschikbare hoeveelheid data.		beoordeeld. De toegepaste statistische methoden zijn passend voor het combineren van resultaten uit gerandomiseerde onderzoeken binnen een netwerkmeta-analyse.
12. Invloed van risico-op-bias op resultaten onderzocht	Nee	Risk of bias werd beoordeeld, maar er werd niet onderzocht of studies met een hoger risico op bias de resultaten beïnvloedden. Geen risk-of-bias-sensitiviteitsanalyses gerapporteerd.	Nee	Geen sensitiviteits- of subgroepanalyses op basis van risk of bias gerapporteerd.
13. Risico-op-bias meegenomen in interpretatie	nee	De auteurs bespreken heterogeniteit, verschillen in studiedesign en beperkingen van de NMA, maar betrekken de resultaten van de risk-of-biasbeoordeling niet expliciet bij de interpretatie van de bevindingen.	Nee	Risk of bias wordt beschreven, maar lijkt niet expliciet te worden meegenomen in de interpretatie van de uitkomsten.
14. Heterogeniteit adequaat onderzocht en besproken	Ja	De auteurs hebben mogelijke bronnen van heterogeniteit expliciet onderzocht en besproken. Follow-upduur werd vooraf als belangrijke bron van heterogeniteit geïdentificeerd, waarna afzonderlijke analyses voor <30 weken en ≥30 weken werden uitgevoerd. Daarnaast werden verschillen in patiëntpopulaties en studiekenmerken	Ja	De auteurs merken op dat onzekerheid in de effectschattingen niet volledig kon worden uitgesloten. Verschillen tussen de geïncludeerde studies, zoals variatie in de uitgangswaarde van de SNOT-22-score, kunnen hebben geleid tot residuele confounding en beïnvloeding van de transitiviteitsaanname die ten grondslag ligt aan een netwerkmeta-analyse. Daarnaast was de hoeveelheid beschikbare evidentie niet gelijk verdeeld

		beoordeeld tijdens een feasibility assessment en werden zowel fixed-effect- als random-effectsmodellen geëvalueerd.		over de verschillende biologicals, waardoor sommige vergelijkingen op meer bewijs waren gebaseerd dan andere.
15. Publicatiebias onderzocht	Nee	Er wordt geen onderzoek naar publicatiebias beschreven	Ja	De auteurs onderzochten de aanwezigheid van publicatiebias met Egger's test en visuele inspectie van funnel plots. Voor NPS op week 24 werd geen aanwijzing voor publicatiebias gevonden (p=0,81), terwijl voor NCS op week 24 mogelijke small-study effecten werden gesuggereerd (p=0,03). Voor overige uitkomstmaten was het aantal beschikbare studies te beperkt voor formele toetsing.
16. Belangenconflicten en financiering gerapporteerd	Ja	De financiering van de NMA werd expliciet gerapporteerd. De studie werd ondersteund door AstraZeneca. Daarnaast werd voor alle auteurs een belangenverklaring opgenomen, waarin eventuele adviesfuncties, onderzoeksfinanciering, sprekersvergoedingen, dienstverbanden en aandelenbelangen werden vermeld. Hierdoor is voldoende transparantie aanwezig over mogelijke belangenconflicten.	Ja	De financiering van de review is transparant gerapporteerd. Er is geen sprake van directe financiering door een farmaceutisch bedrijf, maar door publieke en academische onderzoeksfondsen. Dit ondersteunt een positieve beoordeling van AMSTAR 2-item 16 (rapportage van financiering en belangenconflicten van de review).


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
WAYPOINT-studie

BIJLAGE 7 GRADE evidence profiel

Directe vergelijking tezepelumab versus INS bij CRSwNP niet-type 2 ontsteking.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Tezepelumab	intranasale corticostereoiden	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 52 weken; vastgesteld met: SNOT-22 Klinische relevantiegrens 8.9; Scale from: 0 tot 110)												
Er is geen gespecificeerde subgroepanalyse op basis van het bloed-eosinofielenaantallen uitgevoerd. Het aantal patiënten met niet-type 2 ontsteking in de studie is beperkt (ongeveer 10%). Hierdoor is de bijdrage van deze subgroep aan het overall resultaat relatief klein. Gezien mogelijke verschillen in ziektekenmerken en onderliggende pathofysiologie kan niet worden uitgesloten dat het effect in deze patiëntengroep met niet-type 2 ontsteking afwijkt van de resultaten die in de totale studiepopulatie zijn gevonden. Er is geen passend bewijs op deze uitkomst.												
Symptoom neusverstopping (follow up: gemiddeld 52 weken; vastgesteld met: NCS klinische relevantiegrens 0.35; Scale from: 0 tot 3)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig[a]	ernstig[b]	niet gevonden	26	25	-	MD **0.632 lager** (1.126 lager tot 0.137 lager)	⨁⨁◯◯ laag[a,b]	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

a. Analyse in patiënten met een lage bloed-eosinofiele telling (<150 cellen/µl). Hoewel dit niet gelijk aan afwezigheid van type 2-ontsteking is hier niet voor afgewaardeerd omdat het aantal eosinfielen de belangrijkste marker is voor type 2 of niet-type 2 ontsteking.

b. Het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens en de effectschatting is gebaseerd op zeer kleine aantallen. Hiervoor is twee keer afgewaardeerd.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Tezspire®. 2025. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_nl.pdf.
2. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. Rhinology. 2023;61(3):194-202.
3. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliepen. via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/chronische_rhinosinusitis_en_neuspoliepen/startpagina_chronische_rhinosinusitis_en_neuspoliepen.html.
4. Bachert C, Marple B, Hosemann W, Cavaliere C, Wen W, Zhang N. Endotypes of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Pathology and Possible Therapeutic Implications. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(5):1514-9.
5. Neuspoliep Syndroom via https://neuspoliepensyndroom.nl/wat-is-crs-np/.
6. Luke L, Lee L, Gokani SA, Boak D, Boardman J, Philpott C. Understanding the Impact of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis on Smell and Taste: An International Patient Experience Survey. J Clin Med. 2023;12(16).
7. De Verstopte Neus via https://www.deverstopteneus.nl/.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.
9. Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Caulley L, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. Allergy. 2024;79(5):1123-33.
10. De Corso E, Bilò MB, Matucci A, Seccia V, Braido F, Gelardi M, et al. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement. J Pers Med. 2022;12(5).
11. Min HK, Lee S, Kim S, Son Y, Park J, Kim HJ, et al. Global Incidence and Prevalence of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. Clin Exp Allergy. 2025;55(1):52-66.
12. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol. 1999;28(4):717-22.
13. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta Otolaryngol. 2002;122(2):179-82.
14. Starry A, Hardtstock F, Wilke T, Weihing J, Ultsch B, Wernitz M, et al. Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Germany-A claims data study. Allergy. 2022;77(9):2725-36.
15. van der Lans R, Otten JJ, Adriaensen G, Benoist LBL, Cornet ME, Hoven DR, et al. Eosinophils are the dominant type2 marker for the current indication of biological treatment in severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology. 2024;62(3):383-4.
16. Zorgverzekeraars Nederland. Kwaliteitscriteria voor het toepassen van biologicals bij de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP). via:https://www.zn.nl/znform/omalizumab/ZN-KC-2024-002-biologicals-bij-CRSwNP.pdf
17. Baiardini I, Paoletti G, Mariani A, Malvezzi L, Pirola F, Spriano G, et al. Nasal Polyposis Quality of Life (NPQ): Development and Validation of the First Specific Quality of Life Questionnaire for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Healthcare (Basel). 2022;10(2).
18. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-54.
19. van Zijl F, Timman R, Datema FR. Adaptation and validation of the Dutch version of the nasal obstruction symptom evaluation (NOSE) scale. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(6):2469-76.
20. Braid J, Islam L, Gugiu C, Omachi TA, Doll H. Meaningful changes for efficacy outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. World Allergy Organ J. 2023;16(5):100776.
21. Gevaert P, De Craemer J, Bachert C, Blauwblomme M, Chaker A, Cingi C, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology position paper on endoscopic scoring of nasal polyposis. Allergy. 2023;78(4):912-22.

22. Sedaghat. Outcome measures for chronic rinosinusitis with nasal polyps Via: https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/manuscript_3180.pdf. 2024.
23. Han JK, Bachert C, Lee SE, Hopkins C, Heffler E, Hellings PW, et al. Estimating Clinically Meaningful Change of Efficacy Outcomes in Inadequately Controlled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Laryngoscope. 2022;132(2):265-71.
24. Shih VH, Slagle AF, Ivanescu C, Flore G, Meyers O, Kreindler J, et al. Psychometric Validation and Meaningful Change Thresholds of the New Nasal Polyposis Symptom Diary. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023;132(12):1638-48.
25. Han JK, Mullol J, Hopkins C, Pfaar O, Desrosiers M, Steenkamp J, et al. Indirect Treatment Comparison of Tezepelumab Versus Other Biologics in Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Adv Ther. 2026.
26. Xu S, Cai S, Zhao Y, Zhang L. Comparative Efficacy of Seven Biologics for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Meta-Analysis. Allergy. 2026;81(5):1605-16.
27. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, et al. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. N Engl J Med. 2025;392(12):1178-88.
28. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10209):1638-50.
29. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1141-53.
30. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):595-605.
31. European Medicines Agency. EPAR tezepelumab (Tezspire®). 2025. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/overview/tezspire-epar-medicine-overview_nl.pdf.
32. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, et al. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. Allergy. 2022;77(1):186-96.
33. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(5):1711-21.e6.
34. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. Am J Rhinol Allergy. 2022;36(1):135-41.
35. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(7):1087-101.
36. Busse WW, Pavord ID, Siddiqui S, Khan AH, Praestgaard A, Nash S, et al. Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics. J Asthma Allergy. 2023;16:411-9.
37. European Medicines Agency. SmPC Dupixent®. 2026 Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_nl.pdf.
38. European Medicines Agency. SmPC Nucala®. 2026. Via European Medicines Agency. SmPC Merknaam®. Jaar. Via URL.
39. European Medicines Agency. SmPC Xolair®. 2026. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/xolair-epar-product-information_nl.pdf.
40. European Medicines Agency. EPAR dupilumab (Dupixent®). 2026. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/overview/dupixent-epar-medicine-overview_nl.pdf.
41. European Medicines Agency. EPAR mepolizumab (Nucala®). 2021. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/overview/nucala-epar-medicine-overview_nl.pdf.
42. European Medicines Agency. EPAR omalizumab (Xolair®). 2020. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/overview/xolair-epar-medicine-overview_nl.pdf.

Budgetimpact

Omdat er reeds 3 geneesmiddelen beschikbaar zijn en worden vergoed voor de behandeling van ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, heeft het Zorginstituut vanuit pragmatische overwegingen geen uitgebreide budgetimpactanalyse voor tezepelumab opgesteld. Tezepelumab dient bekostigd te worden via de extramurale aanspraak door opname in het GVS. De vergelijkende behandelingen worden intramuraal bekostigd via de medisch specialistische zorg.

In totaal werden er in 2025 ongeveer 3.000 patiënten behandeld met dupilumab, omalizumab of mepolizumab voor de indicatie chronische rinosinusitis met neuspoliepen. Deze groep bevat grotendeels patiënten met type 2 ontsteking, maar ook enkele patiënten met niet-type 2 ontsteking.

Met de introductie van tezepelumab zal de markt voor een deel gaan verschuiven. De door de registratiehouder ingeschatte marktpenetratie van 19% lijkt redelijk voor type 2 patiënten aangezien het de vierde biological is voor deze indicatie. De registratiehouder past dit percentage toe op de totale groep van 3.000 patiënten – omdat deze groep voornamelijk uit type 2 patiënten bestaat, het Zorginstituut gaat hierin mee. Dit komt neer op 570 type-2 patiënten. Voor niet-type 2 komt het Zorginstituut op basis van Nivel prevalentie cijfers en input van klinische experts op 145 niet-type 2 patiënten. Omdat het Zorginstituut van de beroepsgroep heeft begrepen dat een deel van de niet-type 2 patiënten toch al met een van de andere biologicals wordt behandeld stelt zij het aantal naar beneden bij tot 130. Dit komt uit op een totaal aantal patiënten van 700. De marktpenetratie en het aantal niet-type 2 patiënten dat nu al met een biological behandeld wordt zijn de grootste onzekerheden.

Uitgaande van jaarlijkse kosten van €15.111 per patiënt voor tezepelumab, gebaseerd op de lijstprijs, bedraagt het totale macrokostenbeslag €10.577.700. Voor de patiënten met type-2 ontsteking zal er substitutie optreden van de andere biologicals. Dit zal met name substitutie van dupilumab zijn omdat dit geneesmiddel veruit het meeste wordt voorgeschreven. De kosten van behandeling met dupilumab zijn vergelijkbaar met die van tezepelumab en bedragen €15.001 op basis van de lijstprijs. Echter, indien zorgverzekeraars of ziekenhuizen inkoopafspraken hebben gemaakt voor de intramurale geneesmiddelen zouden de netto uitgaven aan de behandeling van deze patiënten door opname in het GVS wel kunnen stijgen. Voor de patiënten met niet-type 2 ontsteking zal het voornamelijk gaan om meerkosten omdat het merendeel van deze patiënten naar verwachting nu nog niet met een biological wordt behandeld. Het Zorginstituut schat deze meerkosten op 130 x €15.111 = €1.964.430.

Korte uitleg aanpak budgetimpactanalyse

In de tabel hieronder staan de verschillende stappen toegelicht om tot het aantal van 145 niet-type 2 patiënten te komen.

Stap	Omschrijving	Getal waarmee gerekend wordt	Aantal patiënten	Bron
1	Nederlandse bevolking	18.155.428	18.155.428	Centraal bureau voor de statistiek
2	Prevalentie CRSwNP volgens NIVEL in 2025, uitgedrukt in percentage van totaal	1,57%	285.040	Nivel prevalentiecijfers
3	20% heeft rhinosinusitis met neuspoliepen	20%	57.008	Studie van Lange, B. et al. (2013) en Mullol J. et al. (2024) Op basis van twee klinische studies

4	70% van de patiënten de diagnose CRSwNP krijgt en wordt behandeld in de tweede lijn.	70%	39.906	Nederlandse expert opinie
5	50,6% van de patiënten heeft **ernstig** rhinosinusitis	50,60%	20.192	Studie van Mullol, J. et al. (2024)
6	20% van de patienten heeft na een operatie aanhoudende of recidiverende klachten	20%	4.038	Deels gebaseerd op klinische studies, Nederlandse experts kunnen zich hierin vinden.
7	Correctie voor comorbiditeit: een deel van de patiënten heeft ook astma, waarvoor tezepelumab al vergoed wordt	92,08%	3.719	Publicatie van Khan, A. H. et al. (2023).
8	Waarvan niet-type 2 patiënten	13%	483	Publicatie van Stevens, W. W. et al. (2019)
9	30% komt in aanmerking voor een behandeling met een biological	30%	145	Aanname hetzelfde als bij astma, Nederlandse experts kunnen zich hierin vinden.