



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024017654

Datum 7 juni 2024
Betreft GVS beoordeling benralizumab (Fasenra®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. N. Stam
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024017654

Geachte mevrouw Dijkstra,

In uw brief van 25 maart 2024 (CIBG-24-06770) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht te adviseren over de vergoedingsaanvraag van het middel benralizumab (Fasenra®) voor opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Benralizumab is een monoklonaal antilichaam wat subcutaan wordt toegediend. Benralizumab bindt aan eosinofielen en basofielen, waardoor apoptose (celdood) wordt geïnitieerd. Dit zorgt voor vermindering van ontstekingen en astma-aanvallen. Het is beschikbaar als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen en spuit. Elke voorgevulde pen en spuit bevat 30 mg benralizumab in 1 ml.

Het is geregistreerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassenen met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β -agonisten.

De startdosering is 30 mg elke 4 weken voor de eerste 3 doses. Daarna is de onderhoudsdosering 30 mg elke 8 weken.

Bekostigingskader

De biologicals voor ernstig astma zijn jaren lang aangemerkt als intramurale zorg. Recent is de nieuwe subcutane biological tezepelumab beschikbaar gekomen, waarbij dit middel op basis van de afbakeningsbrief¹ als extramuraal geneesmiddel is aangemerkt. Naar aanleiding van de plaatsing van tezepelumab in het GVS, volgen nu ook GVS-aanvragen voor de subcutane biologicals die reeds intramuraal beschikbaar zijn. Verschillende partijen hebben aangegeven dat de verplaatsing van de biologicals naar het extramuraal stelsel ongewenst is. De biologicals dienen namelijk in elk geval de eerste 6 maanden in het ziekenhuis te worden toegediend, met name vanwege de kans op (ernstige) allergische reacties. Daarom heeft het Zorginstituut met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) afgesproken dat er, naast eventuele opname in het GVS ook vergoeding via een

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

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 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.²

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
7 juni 2024

Onze referentie
2024017654

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat benralizumab onderling vervangbaar is met tezepelumab (Tezspire®), wat is geregistreerd als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met onvoldoende effect van de onderhoudsbehandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden gecombineerd met een ander geneesmiddel. Tezepelumab is op dit moment opgenomen op bijlage 1B van het GVS met een vergoedingsvoorwaarde. De standaarddosering voor benralizumab kan vastgesteld worden op 0,54 mg per dag en die van tezepelumab op 7,50 mg per dag.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om benralizumab op te nemen in het GVS op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster met tezepelumab (Tezspire®). Voor benralizumab is de standaarddosering vastgesteld op 0,54 mg en voor tezepelumab op 7,50 mg. De bijlage 2 voorwaarden dienen als volgt te worden gesteld:

Nadere voorwaarde van benralizumab:

Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β -agonisten. De behandeling dient tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

² [Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen \(maart 2024\).indd \(horizonscangeneesmiddelen.nl\)](#)



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport benralizumab (Fasenra®)

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

Definitief | April 2024

Colofon

Zaaknummer	2023046192
Volgnummer	2023050110
	MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Benralizumab (Fasenra®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	5
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	6
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	6
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	6
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	6
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	7
2.3	Standaarddosering	7
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A	7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B	8
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	8
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	8
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	8
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	8
4	Conclusie plaatsing in GVS	9
5	Voorstel voor een FK-advies	10
6	Literatuur	11

1 Inleiding

In de brief van 25 maart 2024 verzoekt de minister van Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel benralizumab (Fasenra®).

1.1 Benralizumab (Fasenra®)

Samenstelling

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of pen. Elke voorgevulde spuit of pen bevat 30 mg benralizumab in 1 ml oplossing^[1]. Er is één verpakkingsgrootte per toedieningsvorm^[1]. Er is een verpakking (doosje) met één voorgevulde spuit of pen^[1]. Er wordt op dit moment vergoeding gevraagd voor zowel de verpakking met één voorgevulde spuit als de verpakking met één voorgevulde pen.

Geregistreerde indicatie

Benralizumab is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β -agonisten.^[1]

Dosering

De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van benralizumab (Fasenra®) stelt dat benralizumab onderling vervangbaar is met tezepelumab, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster, samen met tezepelumab.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Benralizumab is geregistreerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-agonisten.^[1]

Er zijn diverse geneesmiddelen opgenomen in het GVS die volgens de NHG-standaard^[2], de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)-richtlijn^[3] en de *Global Initiative for Asthma* (GINA)-richtlijn^[4] zijn geregistreerd voor en kunnen worden gebruikt bij de onderhoudsbehandeling van astma:

- Inhalatiecorticosteroiden: Beclometason, budesonide, ciclesonide en fluticason (Bijlage 1A, clusters OR03BABID V en OR03BADID V)
- Langwerkende bèta-agonisten: Formoterol en salmeterol (Bijlage 1A, clusters OR03ACCIDAV en OR03ACCIDCV)
- Langwerkende anticholinergica: Tiotropium (Bijlage 1A, cluster OR03BBCID V (inhalatiepoeder) en bijlage 1B (inhalatieoplossing))
- Combinatiepreparaten met een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende bèta-agonist:
 - Formoterol/beclometason, formoterol/fluticason en salmeterol/fluticason (Bijlage 1A, clusters YR03ACCIDAV en YR03ACCIDCV)
 - Formoterol/budesonide (Bijlage 1A, clusters YR03AKAIDAV en YR03AKAIDCV)
 - Indacaterol/mometason (Bijlage 1B)
 - Salmeterol/budesonide (Bijlage 1A, cluster YR03AKBIDCV)
 - Vilanterol/fluticason (Bijlage 1B)
- Combinatiepreparaten met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkende bèta-agonist en een langwerkend anticholinergicum:
 - Indacaterol/glycopyrronium/mometason (Bijlage 1B)
 - Beclometason/formoterol/glycopyrronium (Bijlage 1A, cluster YR03ALCIDCV)
- Leukotriënenreceptorantagonisten: Montelukast (Bijlage 1A, clusters OR03DCAO K en OR03DCAO V)
- Biologicals voor de behandeling van astma: Tezepelumab (Bijlage 1B)

Het enige geneesmiddel in het GVS met een gelijke toedieningsweg als benralizumab is tezepelumab. Tezepelumab wordt net als benralizumab subcutaan toegediend als injectie en beiden hebben een systemische werking^[1, 5].

De overige geneesmiddelen in het GVS hebben een andere toedieningsweg als benralizumab (injectie (benralizumab) versus geen injectie (inhalatiegeneesmiddelen en montelukast). De inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bèta-agonisten, langwerkende anticholinergica en de combinatiepreparaten met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkende bèta-agonist en eventueel een langwerkende anticholinergicum worden toegediend via inhalatie als inhalatiepoeder of aerosol^[2]. Montelukast wordt oraal toegediend als tablet of kauwtablet^[2]. Daarnaast hebben benralizumab en montelukast een systemische werking en de inhalatiegeneesmiddelen een lokale werking. Vanwege het verschil in toedieningsweg is benralizumab niet onderling vervangbaar met deze middelen.

Conclusie:

Voor de toetsing van onderlinge vervangbaarheid met benralizumab komt alleen tezepelumab in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Benralizumab is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende bèta-agonisten.^[1]

Tezepelumab is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.^[5]

Er is sprake van een overlappend indicatiegebied. Beide geneesmiddelen zijn bedoeld voor de behandeling van ernstig astma. Benralizumab is specifiek geregistreerd voor de behandeling van patiënten met ernstig eosinofiel astma, terwijl tezepelumab geregistreerd is voor alle vormen van ernstig astma. Beide geneesmiddelen worden pas ingezet als de behandeling met hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en een andere onderhoudsbehandeling zoals langwerkende bèta-agonisten onvoldoende effect hebben gehad^[1, 5]. Dit is ook conform de richtlijn ernstig astma van de NVALT^[3] en de GINA-richtlijn^[4].

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Benralizumab wordt net als tezepelumab toegediend als subcutane injectie^[1, 5]. Beide geneesmiddelen hebben een systemische werking en worden via injectie toegediend.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Benralizumab is bestemd voor de behandeling van volwassenen^[1]. Tezepelumab is bestemd voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar^[5]. Er is sprake van een overlappende leeftijdscategorie, omdat beide middelen gebruikt kunnen worden bij volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van benralizumab ten opzichte van tezepelumab. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Voor de uitgebreide beoordeling van de therapeutische waarde van benralizumab versus tezepelumab wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van tezepelumab bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma^[6]. Benralizumab was in dit farmacotherapeutisch rapport één van de vergelijkende behandelingen^[6].

Gunstige effecten

De resultaten uit een indirecte vergelijking tussen benralizumab en tezepelumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma laten zien dat beide geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de astmacontrole en de kwaliteit van leven. Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in effect tussen beide middelen^[6]. Voor de astma-exacerbatiefrequentie werd gevonden dat benralizumab waarschijnlijk zorgt voor een klinische relevante verhoging van het aantal astma-exacerbaties vergeleken met tezepelumab^[6]. Ondanks dat benralizumab het op deze uitkomstmaat minder goed deed dan tezepelumab, werd er ook voor benralizumab een klinisch relevante vermindering van het aantal astma-exacerbaties gevonden vergeleken met placebo^[6]. Voor de algehele studiepopulatie werd er geen klinisch relevant verschil voor het

effect op de astma-exacerbaties gevonden tussen beide geneesmiddelen^[6]. Daarnaast lijkt er ook op de lange termijn geen klinisch relevant verschil in effect te zijn op alle uitkomstmaten tussen benralizumab en tezepelumab^[6]. Op basis van de beschikbare gegevens concludeert het Zorginstituut dat er geen relevante verschillen zijn in de gunstige effecten tussen benralizumab en tezepelumab.

Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van benralizumab en tezepelumab komen vrijwel overeen. Er zijn geen relevante verschillen in het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Beide geneesmiddelen veroorzaken relatief weinig interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Bij gebruik van benralizumab zijn er waarschijnlijk klinisch relevant meer stakers wegens ongunstige effecten dan bij gebruik van tezepelumab.^[6]

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen benralizumab en tezepelumab.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Benralizumab is onderling vervangbaar met tezepelumab.

2.3 Standaarddosering

De DDD van benralizumab is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 0,54 mg. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 0,54 mg.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Benralizumab (Fasenra®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met tezepelumab (Tezspire®).

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Niet van toepassing.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Niet van toepassing.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Niet van toepassing.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Op grond van de uitkomsten van hoofdstuk 2 (beoordelingen onderlinge vervangbaarheid) kan beralizumab niet worden geplaatst op bijlage 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Benralizumab kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met tezepelumab. De standaarddosering voor benralizumab kan vastgesteld worden op 0,54 mg. Voor de opname van benralizumab op bijlage 1A in het GVS dienen bijlage 2 voorwaarden te worden opgesteld.

Het Zorginstituut adviseert de volgende vergoedingsvoorwaarde voor benralizumab:

Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β -agonisten.

5 Voorstel voor een FK-advies

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

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

6 Literatuur

1. EMA. SPC Fasenra. 2022. Geraadpleegd op 12-12-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_nl.pdf.
2. Bottema J, Bouma M, Broekhuizen L, et al. NHG-Standaard M27: Astma bij volwassenen. 2022. Geraadpleegd op 12-12-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>.
3. NVALT. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 2020. Geraadpleegd op 12-12-2023 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html.
4. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). 2022. Geraadpleegd op 12-12-2023 via <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
5. EMA. SPC Tezspire. 2023. Geraadpleegd op 12-12-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_nl.pdf.
6. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport tezepelumab (Tezspire®) bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig ongecontroleerd astma. 2023.