



(21361, 21709) TEZSPIRE, AstraZeneca AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2025

1 Zulassung Swissmedic

TEZSPIRE wurde von Swissmedic resp. per 13. Juni 2022 (Fertigspritze) und per 23. August 2023 (Fertigten) mit folgender Indikation zugelassen:

„TEZSPIRE ist indiziert als Zusatz zu einer inhalativen Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit schwerem Asthma, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- unzureichende Asthma-Kontrolle und mindestens eine schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten trotz begleitender Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Bronchodilatoren.
- zur Asthmaeinstellung werden keine systemischen Kortikosteroide als Dauertherapie eingesetzt.

Angaben zu den untersuchten Patientenpopulationen: siehe «Eigenschaften/Wirkungen».

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus: Anti-TSLP-Antikörper

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG λ), der sich an Thymusstroma-Lymphopoietin (TSLP) bindet und dessen Interaktion mit dem heterodimeren TSLP-Rezeptor verhindert. TSLP, ein aus Epithelzellen stammendes Zytokin, ist an der Entzündungskaskade bei Asthma beteiligt und spielt eine Rolle bei der Auslösung und Persistenz der Atemwegsentzündung bei Asthma. Bei Asthma induzieren sowohl allergische als auch nichtallergische Auslöser die TSLP-Produktion. Die Blockade von TSLP mit Tezepelumab beeinflusst ein breites Spektrum von Biomarkern und Zytokinen, die mit Entzündungen assoziiert sind (z.B. Eosinophile [EOS] im Blut, Immunglobulin E [IgE], fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid [FeNO], Interleukin [IL]-5 und IL-13) [Aus Swissmedic Fachinformation].

Standard of Care

Asthma ist eine heterogene, chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch das Zusammenwirken von genetischen und umweltbedingten Faktoren verursacht wird. Sie ist gekennzeichnet durch eine variable und reversible Atemwegsobstruktion, eine Entzündung und Überempfindlichkeit der Atemwege und eine übermässige Schleimproduktion, die zu wiederkehrenden Episoden von Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Husten und Asthmaattacken (sog. Exazerbationen) führen. Ziel der Asthmabehandlung ist es, die bestmöglichen Langzeitergebnisse für den einzelnen Pati-

enten zu erzielen, einschliesslich einer langfristigen Symptomkontrolle und einer langfristigen Minimierung des Risikos von Exazerbationen, einer Verschlechterung der Lungenfunktion und unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die Pharmakotherapie umfasst eine Stufentherapie (Behandlungsstufe 1 bis 5), in der die Erhaltungstherapie bedarfsorientiert schrittweise angepasst wird; Ein „Step-up“ der Therapie bei nicht kontrolliertem Asthma ist wie ein „Step-down“ bei objektiv erhobener und vorhandener guter Asthmakontrolle wichtig, um eine Unter- bzw. Überbehandlung zu verhindern (Evidenzgrad A) [Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024].

Etwa 24% der Asthmapatienten befinden sich in der Behandlungsstufe 4 bis 5 (gem. GINA-Guidelines). Ein grosser Teil davon (17% aller Patienten) haben sogenanntes „difficult-to-treat“ Asthma und leiden unter schlechter Symptomkontrolle. Je nach Literatur leiden 3.7% resp. 5-10% aller Patienten an schwerem Asthma (schlechte Symptomkontrolle trotz «high intensity treatment» und guter Adhärenz sowie korrekter Inhalationstechnik) [GINA: Difficult-to-treat & severe Asthma, V4.0 August 2023 und Menzies-Gow et al. Respiratory Research (2020) 21:268].

Für Patienten mit Asthma ab Behandlungsstufe 4 bis 5 (gem. GINA 2021-Leitlinie), die trotz einer Erhaltungstherapie mit ICS/Formoterol (bevorzugt) resp. ICS/LABA und zusätzlichem «Reliever» (niedrig dosiertes ICS/Formoterol resp. SABA bei Bedarf) unter persistierenden Symptomen oder Exazerbationen leiden, wird empfohlen eine Behandlung mit Add-on LAMA oder mit Biologika (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R) in Betracht zu ziehen. 20-60 % der Patienten mit schwerem oder unkontrolliertem Asthma benötigen eine Langzeitbehandlung mit OCS. Die chronische Anwendung (≥ 6 Monate) mit OCS ist mit UAW verbunden, darunter Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes), Osteoporose, Niereninsuffizienz, Lungenentzündung, kardiovaskuläre UAW, Katarakte und Gewichtszunahme.

Für Patienten mit schwererem Asthma stehen einige Phänotyp gesteuerte Behandlungen zur Verfügung. Ausser bei Patienten mit schwerem Asthma wurde jedoch kein enger Zusammenhang zwischen spezifischen pathologischen Merkmalen und bestimmten klinischen Mustern oder Behandlungsreaktionen festgestellt. Es wurden viele klinische Phänotypen von Asthma identifiziert. Einige der häufigsten sind [GINA 2024]:

- **Allergic asthma:** this is the most easily recognized asthma phenotype, which often commences in childhood and is associated with a past and/or family history of allergic disease such as eczema, allergic rhinitis, or food or drug allergy. Examination of the induced sputum of these patients before treatment often reveals eosinophilic airway inflammation. Patients with this asthma phenotype usually respond well to ICS treatment.
- **Non-allergic asthma:** some patients have asthma that is not associated with allergy. The cellular profile of the sputum of these patients may be neutrophilic, eosinophilic or contain only a few inflammatory cells (paucigranulocytic). Patients with non-allergic asthma often demonstrate a lesser short-term response to ICS.
- **Cough variant asthma and cough predominant asthma:** in some children and adults, cough may be the only symptom of asthma, and evidence of variable airflow limitation may be absent apart from during bronchial provocation testing. Some patients subsequently also develop wheezing and bronchodilator responsiveness. ICS-containing treatment is effective. For more details, see p.32.
- **Adult-onset (late-onset) asthma:** some adults, particularly women, present with asthma for the first time in adult life. These patients tend to be non-allergic, and often require higher doses of ICS or are relatively refractory to corticosteroid treatment. Occupational asthma (i.e., asthma due to exposures at work) should be ruled out in patients presenting with adult-onset asthma.
- **Asthma with persistent airflow limitation:** some patients with long-standing asthma develop airflow limitation that is persistent or incompletely reversible (see p.29). This is thought to be due to airway wall remodeling. See Chapter 5 (p.108) for more details about patients with features of both asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- **Asthma with obesity:** some obese patients with asthma have prominent respiratory symptoms and a different pattern of airway inflammation, with little eosinophilic inflammation.

Typ-2-Entzündung:

Eine Entzündung des Typs 2 findet sich bei der Mehrheit der Patienten mit schwerem Asthma. Sie ist gekennzeichnet durch Zytokine wie Interleukin IL-4, IL-5 und IL-13, die häufig vom adaptiven Immunsystem bei der Reaktion auf Allergene gebildet werden. Es kann auch durch Viren, Bakterien und Reizstoffe aktiviert werden, die das angeborene Immunsystem über die Produktion von IL-33, IL-25

und thymischem stromalem Lymphopoietin (TSLP) durch Epithelzellen stimulieren. Typ-2-Entzündungen sind häufig durch **erhöhte Eosinophile** oder **erhöhte FeNO-Werte** gekennzeichnet und können mit einer Atopie einhergehen, während Nicht-Typ-2-Entzündungen häufig durch erhöhte Neutrophile gekennzeichnet sind.

Die Möglichkeit einer refraktären Typ-2-Entzündung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei dem Patienten während der Einnahme hochdosierter ICS oder täglicher OCS eines der folgenden Merkmale festgestellt wird:

- Eosinophile im Blut $\geq 150/\mu\text{L}$, und/oder
- FeNO $\geq 20\text{ppb}$, und/oder
- Sputum-Eosinophile $\geq 2\%$, und/oder
- Asthma ist klinisch durch Allergene bedingt

In den pivotalen Studien der derzeit zugelassenen Biologika wurde die Exazerbationsrate um 48-59% versus Placebo gesenkt [Menzies-Gow et al. Respiratory Research (2020) 21:268]. Basierend auf den Swissmedic-Labels sind die derzeit verfügbaren Biologika, einschliesslich TEZSPIRE (Tezepelumab), für Patienten mit schwerem Asthma zugelassen. TEZSPIRE ist dabei das einzige Anti-TSLP-Biologikum, das phänotypunabhängig zugelassen ist, während die anderen Biologika auf eosinophile oder allergische Asthma-Phänotypen bzw. Typ-2-Entzündung ausgerichtet sind. Die jeweiligen Limitierungen auf der Spezialitätenliste greifen die Phänotyp-spezifischen Merkmale auf und schränken die Vergütung ein, indem ein Mindestwert in einem oder mehreren Entzündungsbiomarkern (z.B. Eosinophilenzahl im Blut, FeNO) vorausgesetzt wird:

- Bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma (Eosinophilenzahl im Blut ≥ 400 resp. 300 Zellen/ μl), die trotz hochdosiertem ICS plus LABA schwere Exazerbationen erfahren, werden Benralizumab s.c. (FASENRA, Anti-IL5-Rezeptor), Mepolizumab s.c. (NUCALA, Anti-IL5) und Reslizumab i.v. (CINQAERO, Anti-IL5) vergütet.
- Bei erwachsenen Patienten mit schwerem Typ 2 Asthma mit einer Eosinophilie ≥ 300 Zellen/ μl oder einer Eosinophilie ≥ 150 Zellen/ μl und einer FeNO-Fraktion in der Atemluft ≥ 50 ppb werden Dupilumab s.c. (DUPIXENT, Anti-IL4-Rezeptor) und Tezepelumab (TEZSPIRE, Anti-TSLP) vergütet.
- Omalizumab s.c. (XOLAIR, Anti-IgE) ist als weiteres Biologikum für schweres, persistierendes allergisches Asthma indiziert. Die geeignete Dosis und Verabreichungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen Immunglobulin E (IgE)-Basiswertes (I.E./ml) im Serum und des Körpergewichtes (kg) ermittelt. Für Patienten mit einem IgE-Wert unter 76 I.E./ml ist ein Nutzen weniger wahrscheinlich.

Studienlage

Die Wirksamkeit von Tezspire (Tezepelumab) wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Parallelgruppen (PATHWAY, NAVIGATOR und SOURCE) über eine Dauer von 48 bis 52 Wochen bei insgesamt 1'761 Patienten im Alter ab 12 Jahren untersucht. In allen drei Studien war für die Aufnahme der Patienten kein Mindestausgangswert für Eosinophile im Blut oder andere Biomarker der Entzündung (z.B. FeNO oder IgE) erforderlich.

Im Rahmen dieses NA nach Befristung Gesuchs hat sich die Zulassungsinhaberin auf die Zulassungsstudie NAVIGATOR und die Erweiterungsstudie DESTINATION, die für die beantragte Population besonders relevant sind fokussiert.

Studie 1 (NAVIGATOR) – Menzies-Gow, Andrew, et al. "Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma." New England Journal of Medicine 384.19 (2021): 1800-1809.

Study Protocol: Menzies-Gow, Andrew, et al. "NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma." Respiratory research 21.1 (2020): 1-12.

Design	<p>In dieser multizentrischen (297 Zentren in 18 Ländern) randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde bei Patienten (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) mit schwerem, unkontrolliertem Asthma die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezepelumab als Add-on zu Standard of Care (SoC) versus Placebo + SoC über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen untersucht.</p>
Intervention	<p>Nach einer 5-6-wöchigen Eingangsphase wurden die Patienten (n=1'059) randomisiert (1:1) und erhielten während 52 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tezepelumab 210 mg s.c. alle 4 Wochen (QW4) (n=528) oder • Placebo s.c. alle 4 Wochen (QW4) (n=531). <p>Nach Woche 52 folgte eine 12-wöchige Follow-up Periode. Alle Patienten verwendeten weiterhin vorgängig verschriebene ICS plus weitere Controller-Arzneimittel (mit oder ohne OCS). SABA waren bei Bedarf erlaubt. Die Patienten wurden stratifiziert nach Region und Alter (Jugendliche und Erwachsene) (siehe Abbildung 2).</p> <div data-bbox="438 672 1476 1075" data-label="Diagram"> <p>Das Diagramm zeigt den zeitlichen Ablauf der Studie NAVIGATOR (NCT03347279) über 64 Wochen. Es ist in drei Phasen unterteilt: Screening/Run-in (5-6 Wochen), Behandlungsperiode (52 Wochen) und Follow-up (12 Wochen). Die Screeningphase beginnt bei Woche -5/-6 mit einer Screening-Phase (R) bis Woche 0. Die Behandlungsperiode beginnt bei Woche 0 und endet bei Woche 52 mit der letzten subkutanen Injektion (Last SC injection). Die Follow-up-Phase dauert bis Woche 64. Die Teilnehmer sind in zwei Gruppen unterteilt: Tezepelumab 210 mg SC Q4W (n=528) und Placebo SC Q4W (n=531). Die Gesamtzahl der Teilnehmer in der Analysegruppe beträgt N=1059. Der primäre Endpunkt ist die Anzahl an Asthma-Exazerbationen (AAER). Die Hintergrundmedikation besteht aus mittel- bis hochdosiertem ICS plus mindestens einer weiteren Controller-Medikation (z.B. LABA, LTRA, Theophyllin) mit oder ohne OCS.</p> </div> <p>Abbildung 2: Design der Studie 2 (NAVIGATOR) [Aus Key Facts der Zulassungsinhaberin]</p>
Studienpopulation	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alter 12-80 Jahre ✓ Nicht-Raucher ✓ Dokumentiertes, ärztlich diagnostiziertes Asthma seit ≥ 12 Monaten ✓ Dokumentierte Behandlung mit mittel- oder hochdosiertem ICS seit ≥ 12 Monaten plus mindestens einer zusätzlichen Asthmakontrollmedikation mit oder ohne OCS für ≥ 3 Monaten ✓ Die erwachsenen Patienten müssen einen morgendlichen präbronchodilatatorischen FEV1-Wert von $\leq 80\%$ des Soll-Wertes aufweisen ✓ Post-Bronchodilatator-Reversibilität (Albuterol/Salbutamol) der Einsekundenkapazität (FEV1) um $\geq 12\%$ und ≥ 200 ml in den letzten 12 Monaten ✓ ≥ 2 Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate, die einer Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden an ≥ 3 aufeinanderfolgende Tagen bedurften oder die zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten oder die zu einem Besuch in der Notaufnahme führten mit notwendiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden an ≥ 3 aufeinanderfolgende Tagen. ✓ ACQ-6-Score ≥ 1.5 während des Screenings und der Randomisierung. <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Andere klinisch bedeutsame Lungenerkrankungen als Asthma — Krebs, HIV, Hepatitis B oder C in der Krankheitsgeschichte — Derzeitige Raucher oder Personen mit einer Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren — Schwangere oder Stillende — Anaphylaxie in der Vorgeschichte nach einer Biologikum-Therapie — Parasitäre Wurm-Erkrankungen, unbehandelt oder welche nicht auf eine Therapie ansprechen — Immunsuppressive Arzneimittel 12 Wochen vor Studienbeginn

	<p>— Klinisch signifikanter Infekt, der mit Antibiotika oder Antiviralia behandelt werden muss 2 Wochen vor Studienbeginn</p>
<p>Statistische Analyse</p>	<p>Zur Kontrolle des Typ-I-Fehlers für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte wurde ein hierarchisches Testverfahren verwendet. Der primäre Endpunkt wurde zunächst in der Gesamtpopulation getestet und dann in der Subgruppe von Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 300 Zellen/μL zu Studienbeginn, gefolgt von den wichtigsten sekundären Endpunkten (siehe Abbildung 3).</p> <div data-bbox="432 443 1476 981" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>Fig. 4 Hierarchical testing strategy for primary and key secondary endpoints. Testing will be performed at a two-sided 5% significance level unless otherwise stated. ^aA truncated Hochberg adjustment will be used for level 4. As such, the higher of the two level 4 <i>p</i> values will be evaluated at a 3.75% significance level (two-sided). If it is significant at the 3.75% level, both level 4 null hypotheses will be rejected, and testing will proceed to level 5. If it is not significant at the 3.75% level, the lower of the two level 4 <i>p</i> values will be evaluated at a 2.5% significance level (two-sided). If significant, the relevant null hypothesis will be rejected, and testing will proceed to level 5. ^bIf both null hypotheses are rejected at level 4, level 5 will be tested at a two-sided 5% significance level. If only one null hypothesis is rejected at level 4, level 5 will be tested at a two-sided 1.25% significance level. AAER, annualized asthma exacerbation rate; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S) + 12, Asthma Quality of Life Questionnaire standardized for patients 12 years and older; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s</p> </div> <p><i>Abbildung 3: Hierarchisches Testverfahren für den primären Endpunkt und die Hauptsekundären Endpunkte [Aus: Menzies-Gow et al. Respiratory Research (2020) 21:266]</i></p>
<p>Primärer Endpunkt</p>	<p>Der primäre Endpunkt war die Rate an klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Annualisierte Asthmaexazerbationsrate [AAER]) über 52 Wochen in der Gesamtpopulation. Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma-Verschlimmerung, welche die Anwendung mit systemischen Kortikosteroiden an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen erforderte • und/oder Aufsuchen der Notaufnahme mit notwendiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen • und/oder stationäre Aufnahme. <p>Die AAER über 52 Wochen betrug in der Gesamtpopulation für Tezepelumab 0.93 (95% KI 0.80 bis 1.07), verglichen mit 2.10 (95% KI, 1.84 bis 2.39) in der Placebo-Gruppe (rate ratio, 0.44; 95% KI, 0.37 bis 0.53; $P < 0.001$). Tezepelumab konnte die AAER versus Placebo um 56% reduzieren.</p> <p>Bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 300 Zellen/μL zu Studienbeginn betrug die AAER über 52 Wochen 1.02 (95% KI, 0.84 bis 1.23) in der Tezepelumab-Gruppe und 1.73 (95% KI, 1.46 bis 2.05) in der Placebo-Gruppe (rate ratio, 0.59; 95% KI, 0.46 bis 0.75; $P < 0.001$). Tezepelumab konnte die AAER versus Placebo um 41% reduzieren.</p>

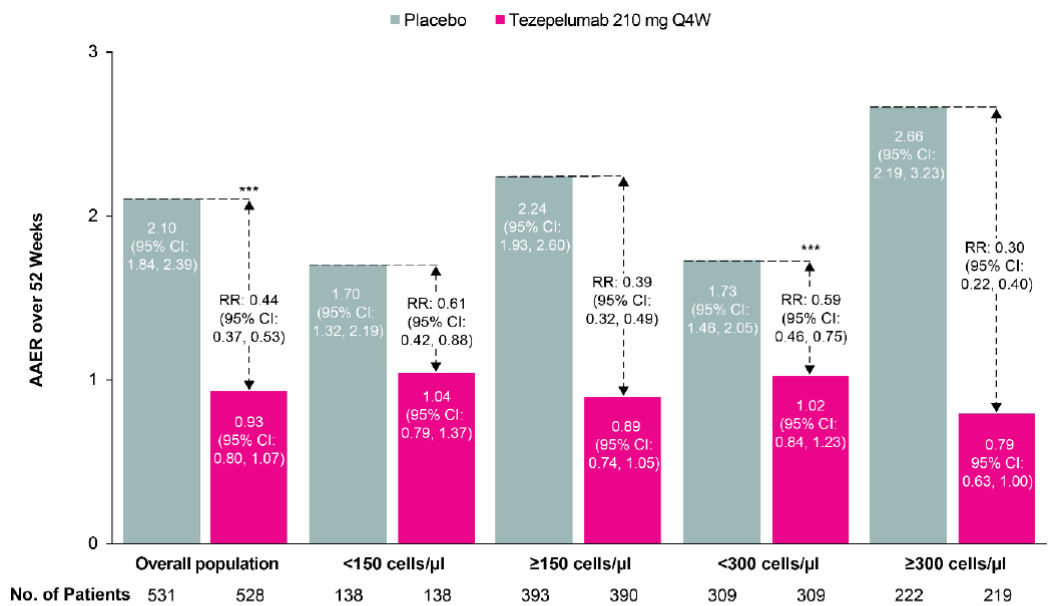


Figure S2. AAER over 52 Weeks by Baseline Blood Eosinophil Count.

***P<0.001.

AAER, annualized asthma exacerbation rate; CI, confidence interval; Q4W, every 4 weeks; RR, rate ratio.

Abbildung aus dem Supplementary Appendix N Engl J Med 2021;384:1800-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975

Hauptsekundäre Endpunkte

Messung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 52:

Lungenfunktion: Präbronchodilatatorischer FEV1-Wert (minimum clinically important difference [MCID], 0.1 Liter)

Die Veränderung des präbronchodilatatorischen FEV1-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrug 0.23 Liter in der Tezepelumab-Gruppe und 0.09 Liter in der Placebo-Gruppe (Differenz 0.13 Liter; 95% KI, 0.08 bis 0.18; P < 0.001). Der Behandlungseffekt wurde bereits in Woche 2 (dem ersten untersuchten Zeitpunkt) beobachtet und hielt während des gesamten Behandlungszeitraumes an. Laut FDA ist die Verbesserung bei der mittleren Veränderung des FEV1-Wertes gegenüber dem Ausgangswert mit Tezepelumab klinisch relevant.

Asthmakontrolle: Asthma Control Questionnaire–6 (ACQ-6) Score (Score-Bereich: 0 [gute Kontrolle] bis 6 [sehr schlechte Kontrolle]; MCID, 0.5 Punkte)

In der Tezepelumab- und der Placebogruppe betrug die Veränderung des ACQ-6-Scores gegenüber dem Ausgangswert -1.55 resp. -1.22 (Differenz, -0.33; 95% KI, -0.46 bis -0.20; P < 0.001).

Lebensqualität: Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older (AQLQ[S]+12) Score (Score-Bereich: 1 [maximale Beeinträchtigung] bis 7 [keine Beeinträchtigung]; MCID, 0.5 Punkte)

In der Tezepelumab- und der Placebogruppe betrug die Veränderung des AQLQ[S]+12 Scores gegenüber dem Ausgangswert 1.49 resp. 1.15 (Differenz, 0.34; 95% KI, 0.20 bis 0.47; P < 0.001).

Asthma-Symptome: weekly mean Asthma Symptom Diary (ASD) Score (Score-Bereich: 0 [keine Symptome] bis 4 [schlimmstmögliche Symptome]; MCID, 0.5 Punkte)

In der Tezepelumab- und der Placebogruppe betrug die Veränderung des ASD Scores gegenüber dem Ausgangswert -0.71 resp. -0.59 (Differenz -0.12; 95% KI, -0.19 bis -0.04; P = 0.002)

Weitere präspezifizierte explorative Endpunkte:

AAER über 52 Wochen in vordefinierten Biomarker Subgruppen:

Im Rahmen einer vordefinierten Analyse wurde die AAER über 52 Wochen auch nach Eosinophilenzahl im Blut, FeNO-Spiegel und serumspezifischem IgE-Status (positiv oder negativ) untersucht. Bei allen vordefinierten Biomarker- Subgruppen führte die Behandlung mit Tezepelumab zu einer Reduktion der AAER (siehe Abbildung 4).

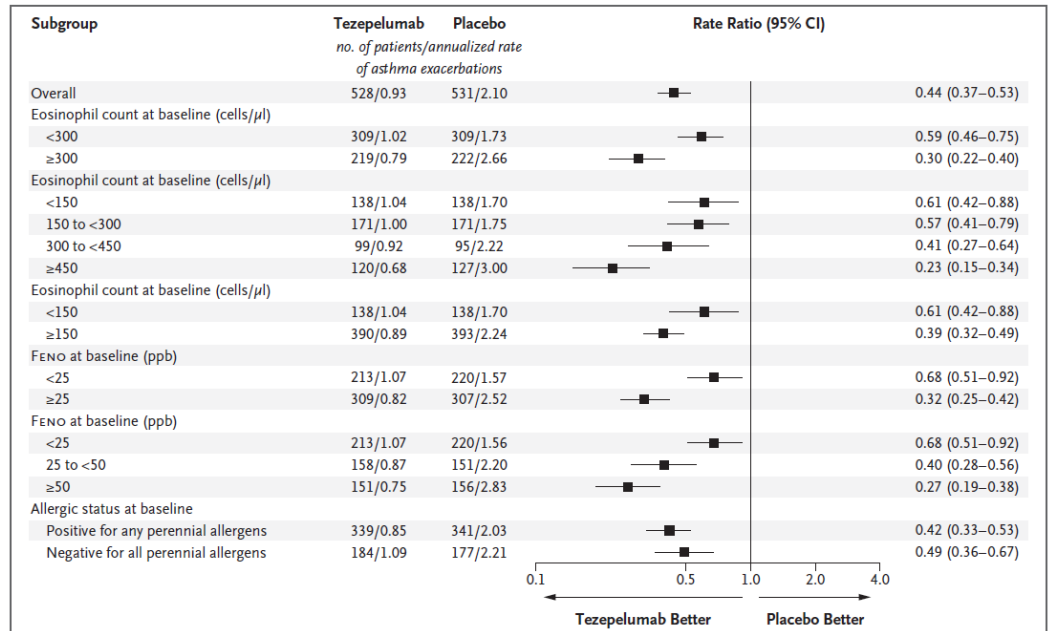


Figure 1. Annualized Rate of Asthma Exacerbations over a Period of 52 Weeks in the Overall Population and According to Baseline Biomarker Category or Allergic Status.

Allergic status was determined according to fluorescence enzyme immunoassay for specific IgE against various perennial allergens (for details, see the Supplementary Appendix). FeNO denotes fraction of exhaled nitric oxide, and ppb parts per billion.

Abbildung 4: Annualisierte Asthma Exazerbationsrate (AAER) nach Biomarker Subgruppen in NAVIGATOR [Aus: N ENGL J MED 384;19; May 13, 2021]

AAER im Zusammenhang mit einer Krankenhauseinweisung bis Woche 52:

Die Rate der Exazerbationen, die mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden waren, betrug 0.03 bei Tezepelumab und 0.19 bei Placebo (Ratenverhältnis 0.15; 95% KI 0.07 bis 0.33).

AAER im Zusammenhang mit einer Krankenhauseinweisung oder einem Besuch in der Notaufnahme bis Woche 52:

Die Rate der Exazerbationen, die mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden waren oder einem Besuch in der Notaufnahme, betrug 0.06 bei Tezepelumab und 0.28 bei Placebo (Ratenverhältnis 0.21; 95% KI:0.12 bis 0.37).

Reduktion bestimmter Biomarker im Blut (Veränderung des Ausgangswerts bei EOS im peripheren Blut, FeNO, und Gesamtserum-IgE in Woche 52):

Eine Verringerung der Eosinophilenzahlen im Blut und FeNO-Werte bei Patienten, die Tezepelumab erhielten, wurden in Woche 2 beobachtet und blieben über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg konstant. Die Gesamt-IgE-Spiegel im Serum verringerten sich graduell über einen Zeitraum von 52 Wochen in der Tezepelumab-Gruppe (siehe Abbildung 5).

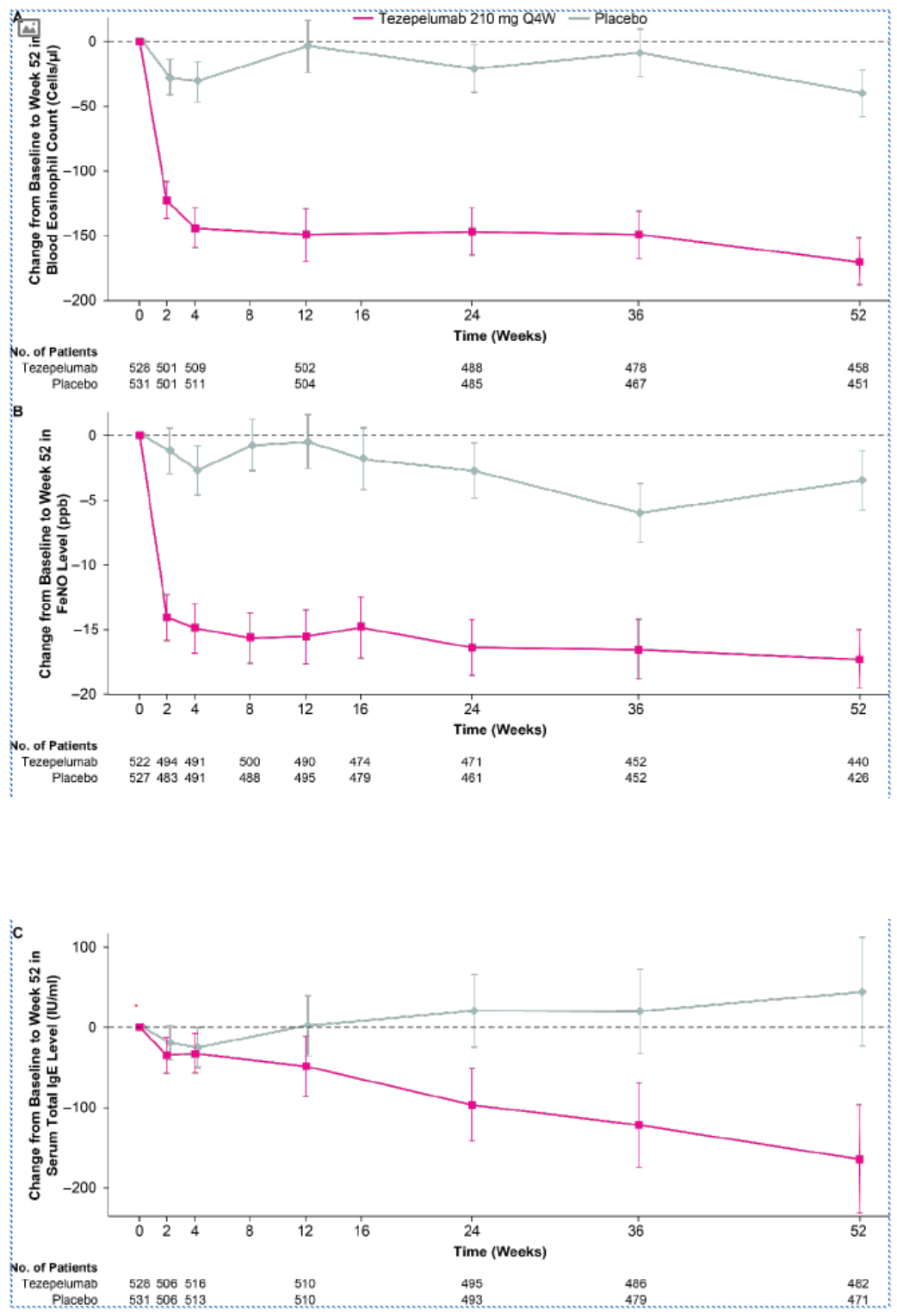


Abbildung 5: Veränderung im Zeitverlauf von Baseline bis Woche 52 in: Eosinophilenzahl im Blut (A); FeNO-Spiegel (B); und Gesamt-IgE-Spiegel im Serum (C). [Aus: Supplementary Appendix; N Engl J Med 2021;384:1800-9]

Studie 2 (DESTINATION) – Menzies-Gow et al. : « Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study», NCT03706079. Lancet Respir Med 2023; 11: 425–38

Design & Intervention	Destination ist eine Phase-3 randomisierte, Placebo kontrollierte, doppelt-verblindete Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit. Patienten
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>aus der NAVIGATOR- sowie der SOURCE-Studie hatten die Möglichkeit in DESTINATION teilzunehmen.</p> <p>Die Teilnehmer (im Alter von 12 bis 80 Jahren) mussten eine gute Compliance bei der Behandlung in der Mutterstudie aufweisen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Mutterstudie, und alle Teilnehmer wurden erneut randomisiert.</p> <p>Diejenigen, die zuvor in einer der beiden Mutterstudien für die Behandlung mit Tezepelumab randomisiert worden waren, setzten die Behandlung mit subkutanem Tezepelumab (210 mg alle 4 Wochen) fort; diejenigen, die zuvor in einer der beiden Mutterstudien für die Behandlung mit Placebo randomisiert worden waren, wurden anhand einer von einem computergestützten System erstellten Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1 für die Behandlung mit subkutanem Tezepelumab (210 mg alle 4 Wochen) oder Placebo (alle 4 Wochen) neu randomisiert.</p> <p>Die Gesamtbehandlungsdauer (einschliesslich der Hauptstudien) betrug für alle Gruppen 104 Wochen.</p> <p>Der primary dataset umfasste 1059 Teilnehmer aus NAVIGATOR (randomisiertes Tezepelumab n=528; randomisiertes Placebo n=531) und 150 Teilnehmer aus SOURCE (randomisiertes Tezepelumab n=74; randomisiertes Placebo n=76).</p> <p>Insgesamt wurden 951 Teilnehmer (827 aus NAVIGATOR und 124 aus SOURCE) in DESTINATION randomisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 415 Patienten, die in NAVIGATOR Tezepelumab erhalten haben, haben diese Möglichkeit genutzt, sowie 412 Patienten aus dem Placeboarm, die 1:1 in einen Tezspire- und Placeboarm (je n=206) randomisiert wurden. (N=827 aus der Studie NAVIGATOR). • 124 Patienten der SOURCE-Studie wurden in die DESTINATION-Studie randomisiert.
Primärer Endpunkt	Die primären Endpunkte waren die <u>expositionsadjustierte Inzidenz von unerwünschten Wirkungen</u> und <u>schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen</u> über 104 Wochen, einschliesslich der Behandlungsdauer der Mutterstudien.

	NAVIGATOR randomised tezepelumab (n=528)	NAVIGATOR randomised placebo (n=531)	SOURCE randomised tezepelumab (n=74)	SOURCE randomised placebo (n=76)
Total time at risk across all participants, years	917.0	699.0	129.4	100.0
Any adverse event				
n	455 (86%)	438 (83%)	61 (82%)	70 (92%)
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	49.62 (45.16-54.39)	62.66 (56.93-68.81)	47.15 (36.06-60.56)	69.97 (54.54-88.40)
Any adverse event resulting in death				
n	7 (1%)	1 (<1%)	2 (3%)	0
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	0.76 (0.31-1.57)	0.14 (0.00-0.80)	1.55 (0.19-5.58)	0.00 (0.00-2.99)
Any serious adverse event				
n	72 (14%)	87 (16%)	17 (23%)	18 (24%)
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	7.85 (6.14-9.89)	12.45 (9.97-15.35)	13.14 (7.65-21.04)	17.99 (10.66-28.44)
Any adverse event leading to discontinuation of treatment				
n	15 (3%)	21 (4%)	2 (3%)	2 (3%)
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	1.64 (0.92-2.70)	3.00 (1.86-4.59)	1.55 (0.19-5.58)	2.00 (0.24-7.22)
Most common adverse events*				
Nasopharyngitis	129 (24%)	123 (23%)	17 (23%)	22 (29%)
Upper respiratory tract infection	71 (14%)	88 (17%)	12 (16%)	8 (11%)
Headache	56 (11%)	53 (10%)	9 (12%)	10 (13%)
Asthma	27 (5%)	61 (12%)	8 (11%)	14 (18%)
Bacterial bronchitis	30 (6%)	18 (3%)	8 (11%)	7 (9%)
Data are n (%), unless otherwise specified, and are from the primary safety analysis dataset. The randomised tezepelumab group included all individuals randomised to tezepelumab in the parent study, and the randomised placebo group included all individuals randomised to placebo in the parent study excluding data from the long-term extension period for those re-randomised to receive tezepelumab. *Adverse events that occurred in ≥10% of patients in any treatment group, irrespective of causality.				
Table 2: Summary of on-treatment adverse events				

Mortalität und kardiale schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

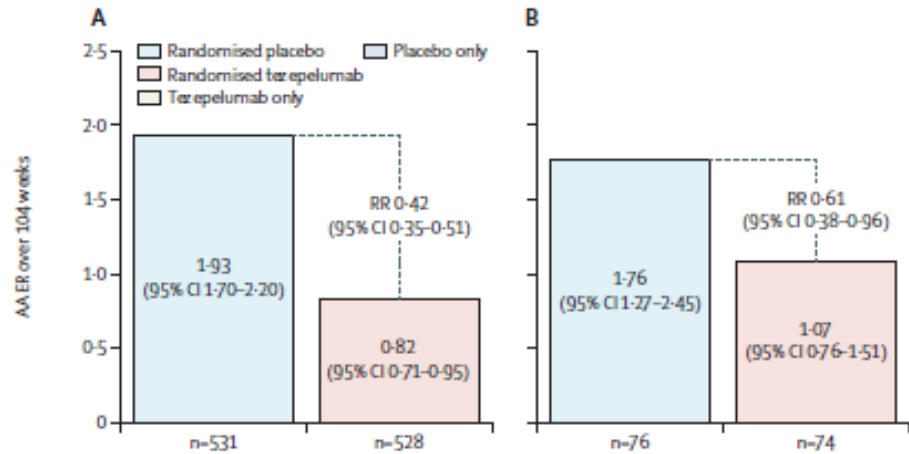
Die gepoolte Inzidenz von Todesfällen in der Studie betrug 0.80 pro 100 Patientenjahre in der Tezepelumab-Gruppe und 0.58 pro 100 Patientenjahre in der randomisierten Placebo-Gruppe (Differenz 0.22; 95% KI -0.61- 0.94), mit 11 Todesfällen in der Tezepelumab-Gruppe und fünf Todesfällen in der Placebo-Gruppe. Eine Überprüfung der Todesfälle ergab kein offensichtliches Muster in der Ursache, und sie können durch andere Faktoren wie vorherige Herzinfarkte, Fettleibigkeit, Hypertonie und Dyslipidämie erklärt werden. Weder die maskierte unabhängige Begutachtungskommission noch das Astra-Zeneca Data Safety Review Board betrachteten die Todesfälle als kausal mit Tezepelumab verbunden.

Es wurde bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt wurden, ein numerisches Ungleichgewicht an schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es wurde weder ein kausaler Zusammenhang zwischen Tezepelumab und diesen Ereignissen festgestellt, noch wurde eine Patientenpopulation mit einem erhöhten Risiko für diese Ereignisse identifiziert.

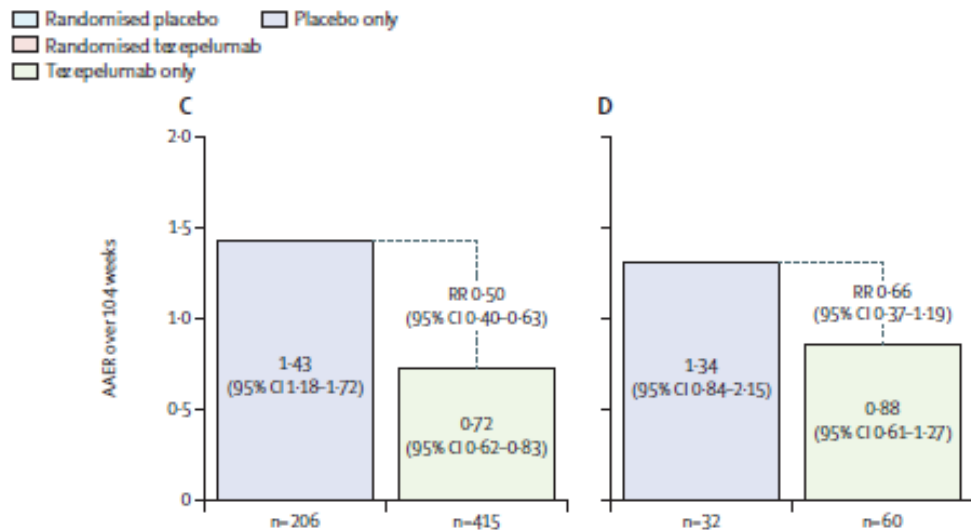
Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt war die annualisierte Rate der Asthmaexazerbationen:
Tezepelumab reduzierte die annualisierte Asthmaexazerbationsrate über 104 Wochen im Vergleich zu Placebo.

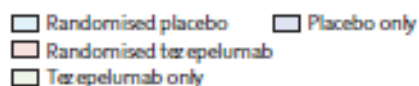
- Bei den Teilnehmern, die ursprünglich an der NAVIGATOR-Studie teilgenommen hatten, liegt das Verhältnis der annualisierten Asthmaexazerbationsrate über 104 Wochen bei 0.42 (95% CI 0.35 bis 0.51); → *Abbildung A*
- bei den Teilnehmern, die ursprünglich an SOURCE teilnahmen, liegt das Verhältnis über 104 Wochen bei 0.61 (0.38 bis 0.96). → *Abbildung B*

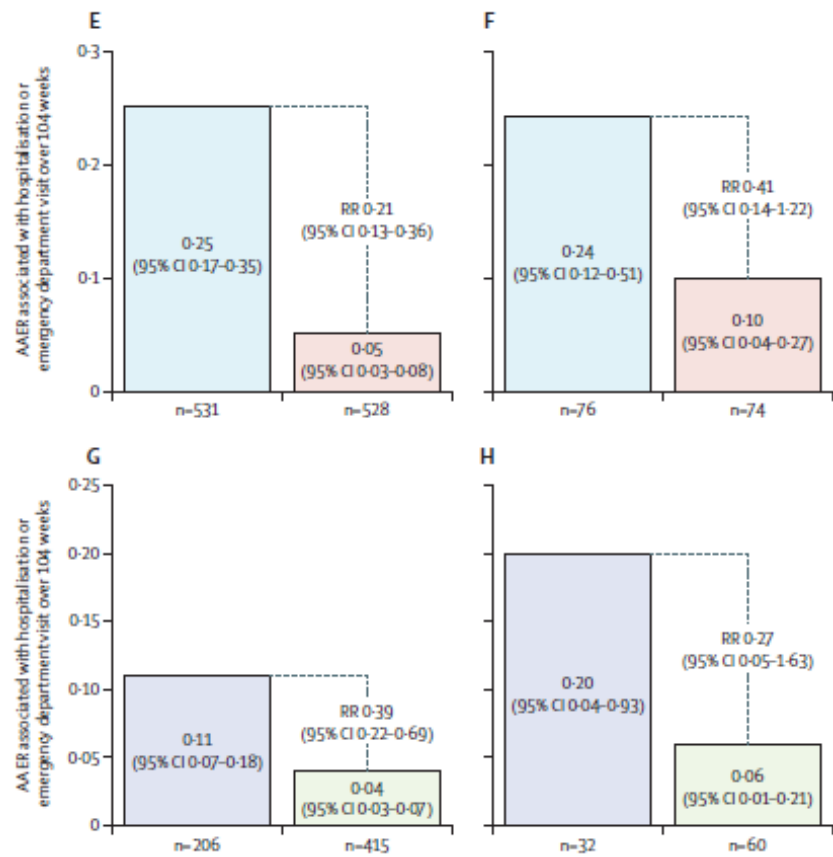


- Die Resultate waren bei den Teilnehmern der ursprünglichen NAVIGATOR- und SOURCE-Studie in der supportiven Langzeit-Erweiterungsanalyse ähnlich (*Abbildung C und D*).

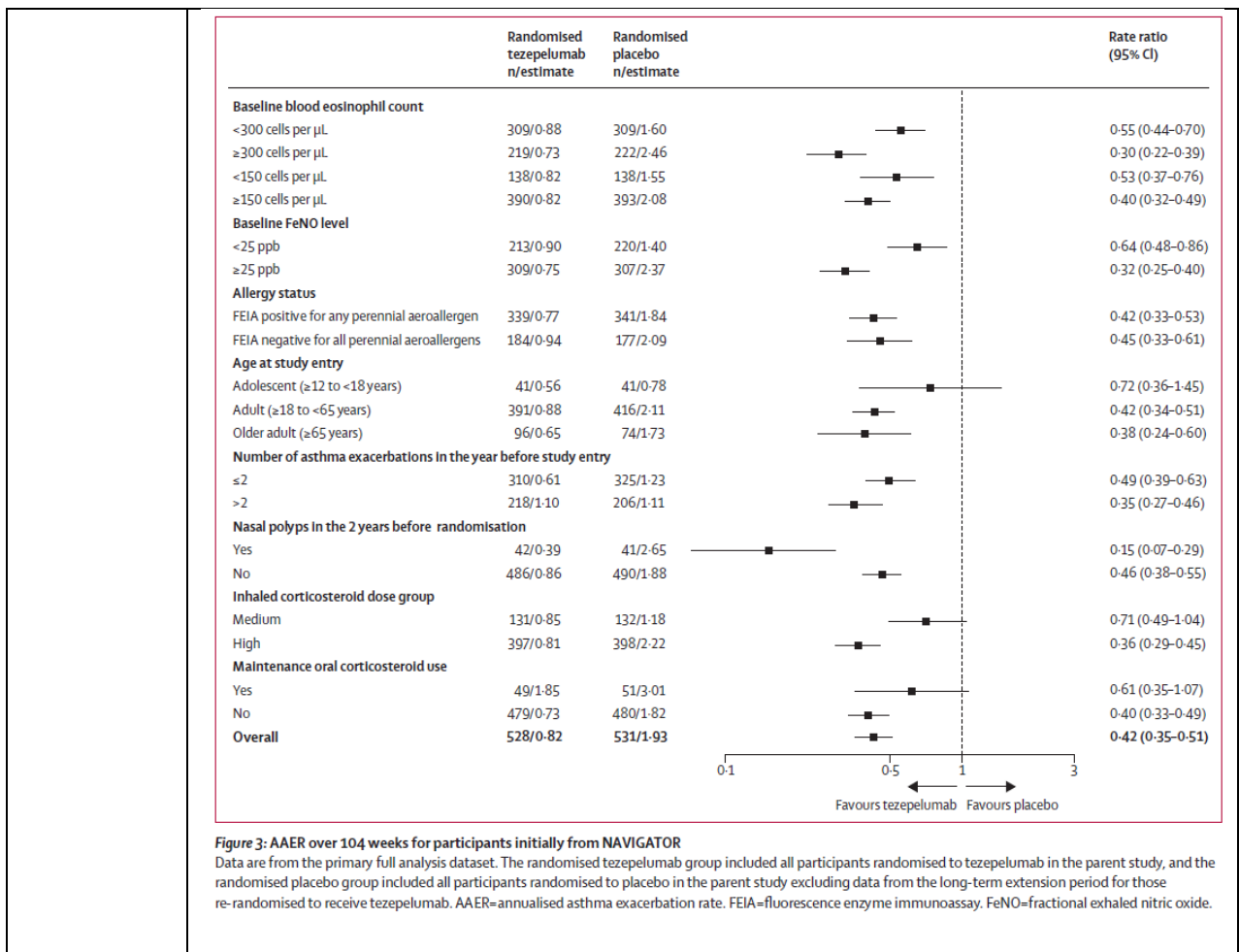


Bei den Teilnehmern beider Hauptstudien reduzierte Tezepelumab im Vergleich zu Placebo die annualisierte Rate von Asthmaexazerbationen, die mit einer Hospitalisierung oder einem Besuch in der Notaufnahme über 104 Wochen verbunden waren (*Abbildung E-H*).





Bei den Teilnehmern, die ursprünglich an NAVIGATOR teilgenommen hatten, war über 104 Wochen die annualisierte Rate der Asthmaexazerbationen (AAER) in der randomisierten Tezepelumab-Gruppe niedriger als in der randomisierten Placebo-Gruppe, unabhängig von den inflammatorischen Biomarkern und anderen klinischen Merkmalen in der Baseline.



Sicherheit / Verträglichkeit

Insgesamt 739 Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma erhielten mindestens eine Dosis von Tezepelumab in 3 randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studien über 48 bis 52 Wochen (Studie 1 PATHWAY, Studie 2 NAVIGATOR und Studie 3 SOURCE). Die gepoolten Sicherheitsdaten von PATHWAY und NAVIGATOR umfassen 665 Erwachsene und Jugendliche, die mindestens eine Dosis von Tezepelumab im Verlauf dieser zwei placebokontrollierten klinischen Studien über 52 Wochen erhielten. Die UAW, die in SOURCE beobachtet wurden, ähnelten den gepoolten Sicherheitsdaten von PATHWAY und NAVIGATOR.

UAW, die mit einer Häufigkeit von mindestens 3 % auftraten und häufiger waren als in der Placebogruppe aus der gepoolten Sicherheitspopulation (PATHWAY und NAVIGATOR) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt [Aus FDA Fachinformation]:

Adverse Reaction	TEZSPIRE N=665 %	Placebo N=669 %
Pharyngitis*	4	3
Arthralgia	4	3
Back pain	4	3

* Pharyngitis (including Pharyngitis, Pharyngitis bacterial, Pharyngitis streptococcal and Viral pharyngitis)

Übersicht über UAW aus der primären Sicherheitspopulation (NAVIGATOR und PATHWAY) sind in den folgenden Tabellen dargestellt [Aus: FDA Multi-disciplinary Review and Evaluation]:

Event Category	Tezepelumab 210 mg Q4W N=665 n (%)	Placebo N=669 n (%)	Total-Risk Difference Between Teze and Placebo (95% CI)
SAE	65 (10)	91 (14)	-3.8 (-7.3, -0.4)
SAEs with fatal outcome	0	2 (<1)	-0.3 (-0.7, 0.1)
Life-threatening SAEs	0	0	0 (0, 0)
AE leading to permanent discontinuation of study drug	13 (2)	20 (3)	-1.0 (-2.7, 0.6)
AE leading to dose modification of study drug	34 (5)	43 (6)	-1.3 (-3.8, 1.2)
AE leading to interruption of study drug	24 (4)	28 (4)	-0.6 (-2.7, 1.5)
AE leading to reduction of study drug	0	0	0 (0, 0)
AE leading to dose delay of study drug	10 (2)	15 (2)	-0.7 (-2.2, 0.7)
Other	0	0	0 (0, 0)

Event Category	Tezepelumab 210 mg Q4W N=665 n (%)	Placebo N=669 n (%)	Total-Risk Difference Between Teze and Placebo (95% CI)
AE	497 (75)	520 (78)	-3.0 (-7.6, 1.6)
Death	0	2 (<1)	-0.3 (-0.7, 0.1)
Life-threatening	0	0	0 (0, 0)
Severe	53 (8)	79 (13)	-3.8 (-7.0, -0.6)
Moderate	238 (36)	246 (37)	-1.0 (-6.1, 4.2)
Mild	129 (19)	120 (18)	1.5 (-2.7, 5.6)

Source: adae.xpt; Software: R

AEs in the on-study period are defined as those with onset between day of first dose of study treatment and the day of study completion or withdrawal date.

Duration is 64 weeks (on-study period).

Risk difference column shows difference (with 95% confidence interval) between total treatment and comparator.

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; N, number of patients in treatment arm; n, number of patients with at least one event; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; Teze, Tezepelumab.

Laut Swissmedic werden in einschlägiger Literatur für TSLP fördernde und hemmende Rollen bei Entzündungen und Entwicklung von Malignomen beschrieben, was entsprechende unerwünschte Langzeitfolgen einer systemischen TSLP-Hemmung offen lässt (Front. Immunol., 21 July 2020; Mucosal Immunology volume 13, pages 584–594 (2020); Front Immunol. 2020; 11: 2088). Vor diesem Hintergrund und bei Berücksichtigung des Studien-Ausschlusses von Patienten mit anamnestisch schweren Infekten oder kürzlich erhaltenen Lebend-Impfstoffen-Impfungen bleiben Bedenken zur Langzeitsicherheit offen.

Das Immunogenitätsprofil von Tezepelumab wurde im Rahmen von DESTINATION bei den ursprünglich in die NAVIGATOR-Studie eingeschlossenen Patienten mit schwerem Asthma (n = 415) über 76 Behandlungswochen aufrechterhalten und blieb auch über 104 Wochen bei den Patienten erhalten, die anschliessend in die verlängerte Nachbeobachtungsphase von DESTINATION aufgenommen wurden (n = 289).

Laut Fachinformation: «In einer klinischen Langzeitstudie (AdR: DESTINATION-Studie) wurde bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt wurden, ein numerisches Ungleichgewicht an schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiales Ereignis hindeuten (wie z.B. Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Schwindel oder Ohnmacht) und angewiesen werden, bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufzusuchen. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie ein schwerwiegendes kardiales Ereignis entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis sich das akute Ereignis stabilisiert.

Es gibt derzeit keine Daten zur Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten, die ein schwerwiegendes kardiales Ereignis oder eine schwerwiegende Infektion entwickeln.»

Medizinische Leitlinien

Tezepelumab (anti-TSLP) wird nun in den Leitlinien erwähnt.

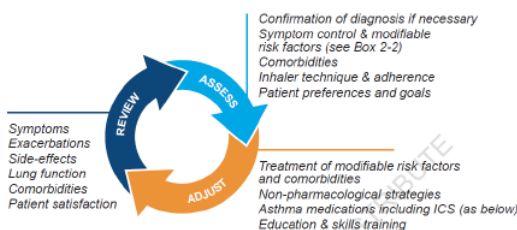
GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024

ASTHMA TREATMENT STEPS IN ADULTS AND ADOLESCENTS

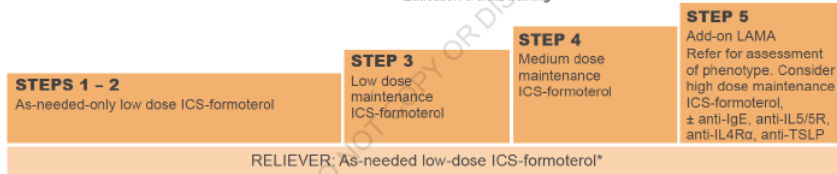
Box 4-6. Personalized management for adults and adolescents to control symptoms and minimize future risk

GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

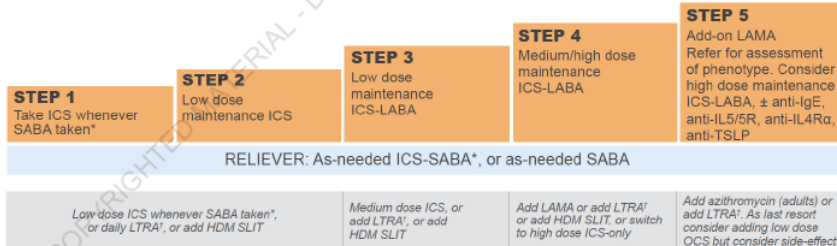
Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER
Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen



TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment



*Anti-inflammatory reliever. †If prescribing LTRA, advise patient/caregiver about risk of neuropsychiatric adverse effects. See list of abbreviations (p.11).

For recommendations about initial asthma treatment in adults and adolescents, see Box 4-4 (p.75) and Box 4-5 (p.76). See Box 4-2 (p.71) for low, medium and high ICS doses for adults and adolescents. See Box 4-8 (p.84) for Track 1 medications and doses.

See GINA severe asthma guide

Definitions: uncontrolled, difficult-to-treat and severe asthma

Understanding the definitions of difficult-to-treat and severe asthma starts with the concept of uncontrolled asthma.

Uncontrolled asthma includes one or both of the following:

- Poor symptom control (frequent symptoms or reliever use, activity limited by asthma, night waking due to asthma)
- Frequent exacerbations (≥ 2 /year) requiring OCS, or serious exacerbations (≥ 1 /year) requiring hospitalization.

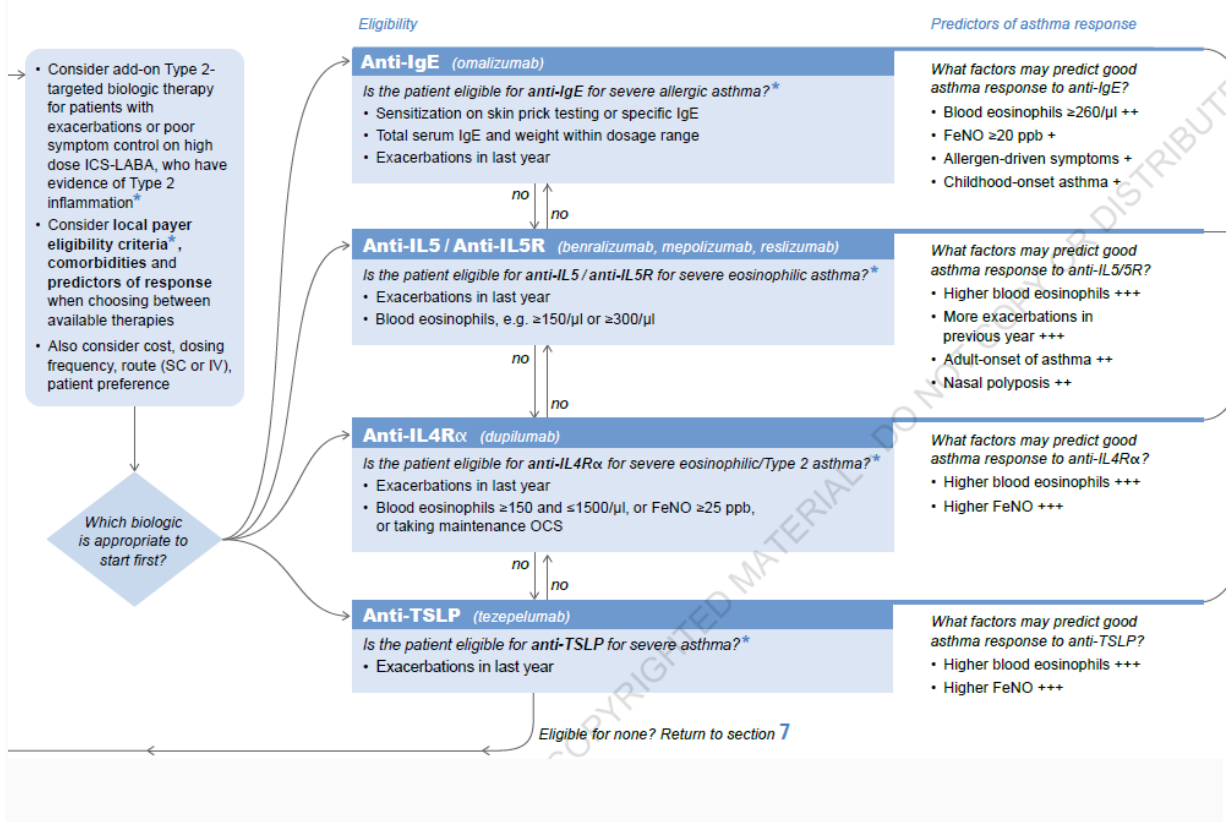
Difficult-to-treat asthma¹ is asthma that is uncontrolled despite prescribing of medium- or high-dose ICS with a second controller (usually a LABA) or with maintenance OCS, or that requires high-dose treatment to maintain good symptom control and reduce the risk of exacerbations.¹ It does not mean a 'difficult patient'. In many cases, asthma may appear to be difficult to treat because of modifiable factors such as incorrect inhaler technique, poor adherence, smoking or comorbidities, or because the diagnosis is incorrect.

Severe asthma¹ is a subset of difficult-to-treat asthma (Box 1). It means asthma that is uncontrolled despite adherence with maximal optimized high-dose ICS-LABA treatment and management of contributory factors, or that worsens when high-dose treatment is decreased.¹ At present, therefore, 'severe asthma' is a retrospective label. It is sometimes called 'severe refractory asthma'¹ since it is defined by being relatively refractory to high-dose inhaled therapy. However, with the advent of biologic therapies, the word 'refractory' is no longer appropriate.

Asthma is not classified as severe if it markedly improves when contributory factors such as inhaler technique and adherence are addressed.¹

Für den Fall, dass der Patient eine Entzündung von Typ-2 hat:

8 Consider add-on biologic Type 2-targeted treatments



Bei fehlendem Nachweis einer Typ-2-Entzündung:

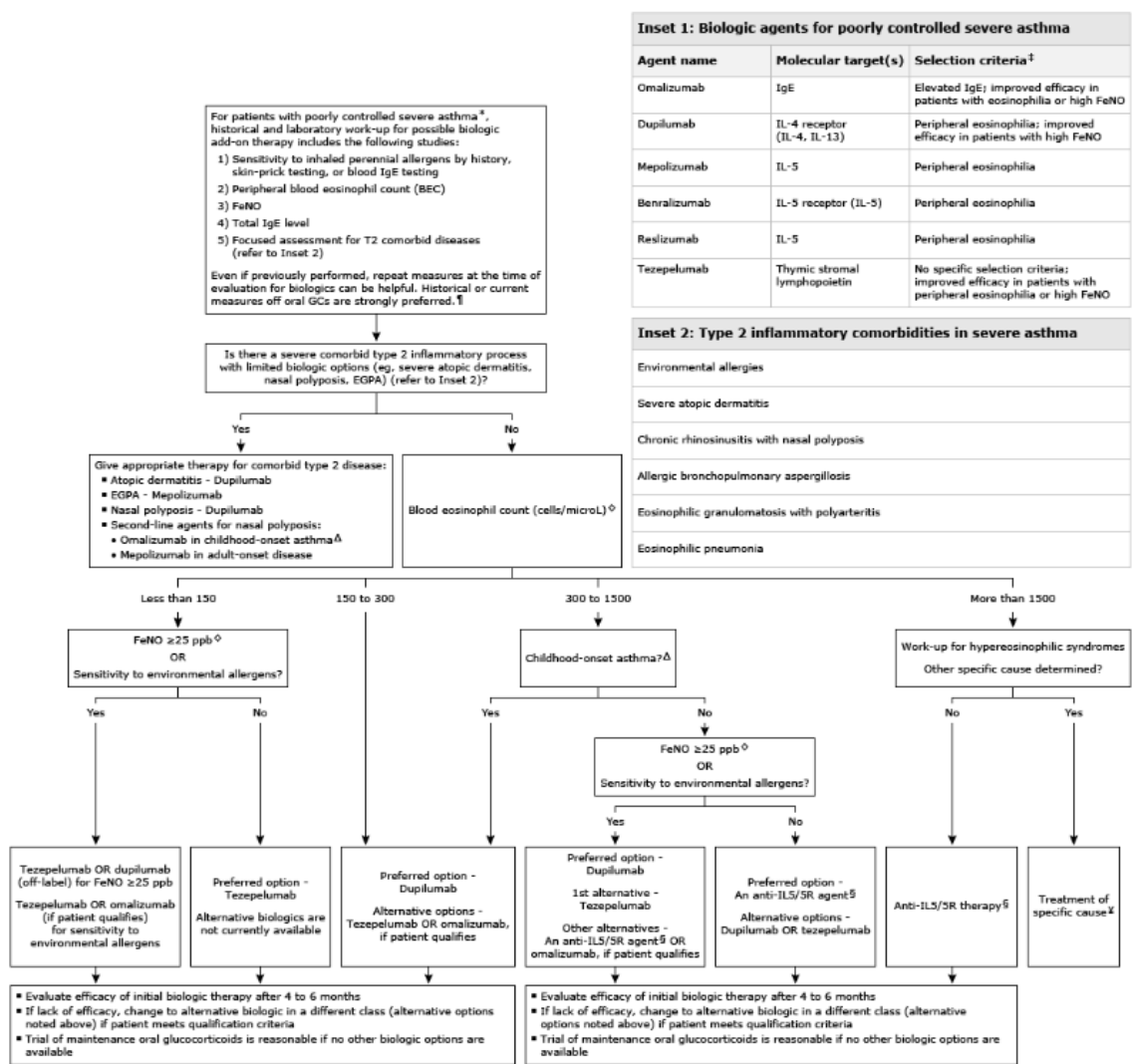
7.1 Consider other treatments if there is NO evidence of Type 2 inflammation

If the patient has no evidence of persistent Type 2 inflammation (as in section 6):

- Review the basics for factors that may be contributing to symptoms or exacerbations: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, medication side-effects (Section 2).
- Recommend avoidance of relevant exposures (tobacco smoke, pollution, allergens if sensitized and there is evidence of benefit from withdrawal, irritants, infections). Ask about exposures at home and at work.
- Consider additional diagnostic investigations (if available and not already done): sputum induction to confirm inflammatory phenotype, high resolution chest CT, bronchoscopy to exclude unusual comorbidities or alternative diagnoses such as tracheobronchomalacia or sub-glottic stenosis; functional laryngoscopy for inducible laryngeal obstruction.
- Consider a trial of add-on treatment if available and not already tried (but check local eligibility and payer criteria for specific therapies as they may vary from those listed):
 - LAMA as separate inhaler or triple combination therapy³¹
 - Low-dose azithromycin (adults)^{32,33} but first check sputum for atypical mycobacteria, check ECG for long QTc (and re-check after a month on treatment), and consider potential for antibiotic resistance.
 - Anti-IL4R α if taking maintenance OCS (see section 8 for more details)
 - Anti-TSLP thymic stromal lymphopoietin (but insufficient evidence in patients taking maintenance OCS; see section 8 for more details)
 - As a last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies such as alternate-day treatment to minimize side-effects.
- Consider bronchial thermoplasty, with registry enrollment. However, the evidence for efficacy and long-term safety is limited.^{34,35} For more details, see 2023 GINA report page 87.
- Stop ineffective add-on therapies.
- Continue to optimize treatment, including inhaler technique, adherence, non-pharmacologic strategies and treating comorbidities (see sections 3 and 10).

UpToDate: Treatment of severe asthma in adolescents and adults; Literature review current through: Jun 2024. This topic last updated: Jun 24, 2024.

Selection of biologic agents for treatment of severe asthma in adolescents and adults



Inset 1: Biologic agents for poorly controlled severe asthma		
Agent name	Molecular target(s)	Selection criteria [†]
Omalizumab	IgE	Elevated IgE; improved efficacy in patients with eosinophilia or high FeNO
Dupilumab	IL-4 receptor (IL-4, IL-13)	Peripheral eosinophilia; improved efficacy in patients with high FeNO
Mepolizumab	IL-5	Peripheral eosinophilia
Benralizumab	IL-5 receptor (IL-5)	Peripheral eosinophilia
Reslizumab	IL-5	Peripheral eosinophilia
Tezepelumab	Thymic stromal lymphopoietin	No specific selection criteria; improved efficacy in patients with peripheral eosinophilia or high FeNO

Inset 2: Type 2 inflammatory comorbidities in severe asthma
Environmental allergies
Severe atopic dermatitis
Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis
Allergic bronchopulmonary aspergillosis
Eosinophilic granulomatosis with polyarteritis
Eosinophilic pneumonia

Inset 1: Biologic agents for poorly controlled severe asthma		
Agent name	Molecular target(s)	Selection criteria [†]
Omalizumab	IgE	Elevated IgE; improved efficacy in patients with eosinophilia or high FeNO
Dupilumab	IL-4 receptor (IL-4, IL-13)	Peripheral eosinophilia; improved efficacy in patients with high FeNO
Mepolizumab	IL-5	Peripheral eosinophilia
Benralizumab	IL-5 receptor (IL-5)	Peripheral eosinophilia
Reslizumab	IL-5	Peripheral eosinophilia
Tezepelumab	Thymic stromal lymphopoietin	No specific selection criteria; improved efficacy in patients with peripheral eosinophilia or high FeNO

Indications, dosing, and adverse effects of biologic agents used for severe asthma*

Agent and target	US FDA-approved age	Approved indication [†]	Route	Dose	Dosing interval	Adverse effects
Omalizumab (anti-IgE)	≥6 years	IgE 30 to 700 int. units/mL in United States; 30 to 1500 int. units/mL in Europe	SC [‡]	Based on weight and IgE Doses: ≥225 mg need to be divided over >1 injection site Maximal dose: 375 mg every 2 weeks in United States; 600 mg every 2 weeks in Europe Adults and adolescents: 100 mg Children age 6 to 11 years: 40 mg	2 to 4 weeks depending on IgE level and body weight	<ul style="list-style-type: none"> Local injection site reaction (severe 12%), usually within 1 hour Thromboembolic disease ≤3% Anaphylaxis, immediate or delayed <1% Antibody development (<1%)
Mepolizumab (anti-IL-5)	≥6 years	Peripheral blood eosinophils ≥150/microl.	SC [‡]	Adults and adolescents: 100 mg Children age 6 to 11 years: 40 mg	4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Headache (19%) Local injection site reaction (8 to 15%) Anaphylaxis: Immediate or delayed <1% Human anti-human neutralizing antibody (<1%) Herpes zoster (<1%); Administration of zoster vaccine is suggested prior to initiation
Benralizumab (anti-IL-5 receptor alpha)	≥6 years	Peripheral blood eosinophils ≥150/microl.	SC	Adults and adolescents: 30 mg Children age 6 to 11 years: 10 mg, for children weighing <35 kg; 30 mg, for children weighing ≥35 kg	4 weeks for first 3 doses, then 8 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Human anti-human antibody development (13%); neutralizing 12%) Headache 8% Fever 3% Hypersensitivity (anaphylaxis, angioedema, urticaria); 3%; typically within hours of injection but can be delayed (3%)
Dupilumab (anti-IL-4 receptor subunit alpha) [§]	≥6 years	Peripheral blood eosinophils ≥150/microl.	SC [‡]	Adults and adolescents: First week, 400 mg once (given as two 200 mg injections), then 200 mg Children age 6 to 11 years: 300 mg [¶] , for children weighing 15 to <30 kg; 200 mg, for children weighing ≥30 kg	Adults, adolescents, and children weighing ≥30 kg: 2 weeks Children age 6 to 11 weighing 15 to 30 kg: 4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Human anti-human antibody development in patients receiving the 300 mg dose every 2 weeks for 52 weeks (6%; 2% neutralizing antibodies) and in patients taking 200 mg dose every 2 weeks for 52 weeks (9%; 4% neutralizing antibodies) Transient eosinophilia (4%); over 3000 cells/mL (1.2%) Anaphylaxis and other hypersensitivity reactions (<1%) Injection site reactions, conjunctivitis, keratitis, oral and other herpes simplex viral infections
Reslizumab (anti-IL-5)	≥18 years	Peripheral blood eosinophils ≥400/microl.	IV	First week, 600 mg once (given as two 300 mg injections), then 300 mg [§]	2 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Human anti-human antibody development (5%) Anaphylaxis 0.3% during infusion or within 30 minutes after infusion; may occur as early as second dose or can be delayed Transient increase in creatine phosphokinase (20%)
Tezepelumab	≥12 years	No additional requirements	SC [‡]	210 mg	Every 4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Antibody development (2%); neutralizing <1% Anaphylaxis and hypersensitivity reactions typically within hours but can be after days

These agents are for use in patients with uncontrolled asthma despite regular use of a combination of medium- to high-dose inhaled glucocorticoid and long-acting beta-2 agonists and FEV₁ <80% predicted. For patients who meet indications for multiple biologic agents, our approach to selection is based on several factors including assessment of type 2 allergic comorbidities, timing of disease-onset, allergen sensitivity, blood eosinophil level, and fraction of exhaled nitric oxide. Refer to UpToDate topic on management of severe asthma and accompanying algorithm on biologic agent selection for additional details regarding choice of therapy and administration.

Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

Stufe 1		Stufe 2		Stufe 3		Stufe 4		Stufe 5	
Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹ oder SABA <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA		Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹ <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert		Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²		Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA ² Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper	
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>									
ICS niedrigdosiert + LABA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA			ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA ²			OCS (zusätzlich oder alternativ)			
Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt									
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten									
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)									
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)									
¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)									
² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)									
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika									

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Derzeit gibt es keine direkten Vergleichsstudien, welche die Wirksamkeit von Tezepelumab mit anderen Biologika bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma verglichen haben.

Vor diesem Hintergrund wurde laut Zulassungsinhaberin eine Network Meta Analysis (NMA), eine Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) sowie STC (Simulated Treatment Comparison) durchgeführt. Diese Daten sind laut Zulassungsinhaberin noch nicht publiziert und wurden auch nicht eingereicht. Laut Zulassungsinhaberin weist Tezepelumab bei den meisten Endpunkten (Verringerung der AAER, Verringerung der Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen, ACQ-Score, FEV1 Wert, OCS Dosis) einen numerischen Vorteil gegenüber anderen derzeit zugelassenen Biologika vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Phase-III-Studie NAVIGATOR (Studie 1; n=1'059) ist die grösste Zulassungsstudie mit Tezepelumab.

- In der Studie NAVIGATOR konnte Tezepelumab, verabreicht über 52 Wochen, die annualisierte Asthmaexazerbationsrate (AAER; primärer Endpunkt) versus Placebo in der Gesamtpopulation signifikant **um 56% reduzieren** (rate ratio, 0.44; 95% KI, 0.37 bis 0.53; P < 0.001).
- Bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von < 300 Zellen/µL zu Studienbeginn konnte Tezepelumab die AAER versus Placebo um 41% reduzieren (rate ratio, 0.59; 95% KI, 0.46 bis 0.75; P<0.001).

- Bei allen vordefinierten Biomarker-Subgruppen (Eosinophilenzahl im Blut, FeNO-Spiegel und serumspezifischem IgE-Status) führte die Behandlung mit Tezepelumab zu einer Reduktion der AAER (explorative Daten).
- Weitere Daten zeigen eine verbesserte Lungenfunktion unter Tezepelumab versus Placebo nach 52 Wochen (Verbesserung des präbronchodilatatorischen FEV1-Wertes).

Die Langzeit-Verlängerungsstudie DESTINATION (über 104 Wochen, einschliesslich der Behandlungsdauer der Mutterstudien NAVIGATOR) zeigt eine Reduktion von AAER bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt wurden. Die AAER Raten in der Gesamtpopulation konnten mit Tezepelumab **um 58% reduziert** werden (dies war ein sekundärer Endpunkt).

Schwerwiegende UAW wurden in der Placebogruppe (14 %) im Vergleich zu Tezepelumab (10 %) häufiger gemeldet. Häufige UAW unter Tezepelumab sind Pharyngitis, Arthralgie und Rückenschmerzen. Laut FDA wurden insgesamt keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken zu Tezepelumab festgestellt. Laut Swissmedic bleiben Bedenken zur Langzeitsicherheit offen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Tezepelumab ist die Verabreichung von 210 mg durch subkutane Injektion alle 4 Wochen. Eine Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich basierend auf dem Grad der Asthmakontrolle des Patienten getroffen werden. Tezspire Injektionslösung ist in einer Packung zu jeweils 1 steriler Fertigspritze (210 mg) zum Einmalgebrauch oder 1 Fertigpen (210 mg) zum Einmalgebrauch erhältlich.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Approval vom 19.09.2022.

«Tezspire is indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.»

3.7.2. Balance of benefits and risks

There is an unmet need for additional biological therapies for the treatment of patients with severe asthma especially in patients who do not have alternative treatment options to other currently approved products.

Overall, statistically significant and clinically relevant reductions in severe asthma exacerbations in patients receiving tezepelumab 210 mg SC Q4W was recorded in the clinical studies provided in support of this application. The clinical efficacy results are robust. In view of the limited data supporting the use of tezepelumab in patients receiving medium ICS dose and in line with approved indications for biologic medicinal products in the same therapeutic area/class, the applicant agreed to restrict the indication in patients receiving high ICS dose only. There is a trend toward higher efficacy in patients with higher levels of eosinophils and/or FeNo, this is reflected in the SPC. However, the response to treatment for patients with both baseline eosinophil count <150 cells/ μ L and baseline FeNO <25 ppb is considered clinically relevant.

While there is no known biological plausibility to explain why serious cardiac events would occur, it cannot be dismissed that treatment with tezepelumab could lead to an increased risk of serious cardiac events with prolonged treatment. Therefore, the potential risk for serious cardiac adverse events will be further addressed in a PASS (category III). The product information has been updated to add cautionary wording in section 4.4 regarding the potential risks of cardiac events.

**FDA: NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation {BLA 761224} {Tezspire/Tezepelumab};
Review Completion Date December 17, 2021**

“Benefit-Risk Summary and Assessment

[...] The efficacy and safety of tezepelumab was evaluated in two well-controlled and adequately designed trials including a 1-year dose-ranging trial and a 1-year efficacy and safety trial. Both trials demonstrated a statistically significant and clinically relevant reduction in asthma exacerbations and improvement in lung function in patients with severe asthma treated with the 210 mg Q4W dose of tezepelumab. Reduction in asthma exacerbation was demonstrated across all baseline eosinophilic levels and across all baseline levels of a related marker (FeNO). [...] The oral corticosteroid reduction trial did not demonstrate a reduction in daily OCS dose with use of tezepelumab.

The program included an assessment of safety concerns related to immunomodulatory therapy and biologics including infections, malignancy, hypersensitivity events, and immunogenicity. Injection site reactions were not common and overall equal in placebo and tezepelumab groups. There were no episodes of anaphylaxis reported related to tezepelumab and hypersensitivity reactions overall were equal in the placebo and tezepelumab groups. There was no increase in serious infections in the tezepelumab group. A third trial, which failed on efficacy assessing oral corticosteroid reduction, provided supplementary safety data and did not show any additional safety signals. No safety concerns were identified that offset the efficacy benefits provided by tezepelumab in both the adult and adolescent populations.

This review team recommends approval of tezepelumab in patients 12 years of age and older with severe asthma. No safety concerns were identified that would preclude approval in this population and safety findings seen in the program can be adequately addressed through labeling and should continue to be followed with routine pharmacovigilance.”

Beurteilung ausländischer Institute

NICE: Tezepelumab for treating severe asthma (20 April 2023, TA880)

Tezepelumab for treating severe asthma (TA880)

1 Recommendations

1.1 Tezepelumab as an add-on maintenance treatment is recommended as an option for severe asthma in people 12 years and over, when treatment with high-dose inhaled corticosteroids plus another maintenance treatment has not worked well enough. It is recommended only if people:

- have had 3 or more exacerbations in the previous year, or
- are having maintenance oral corticosteroids.

Tezepelumab is recommended only if the company provides it according to the [commercial arrangement](#).

1.2 Stop tezepelumab if the rate of severe asthma exacerbations, or the maintenance oral corticosteroid dose, have not been reduced by at least 50% at 12 months.

1.3 These recommendations are not intended to affect treatment with tezepelumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop. For young people, this decision should be made jointly by them, their clinician, and their parents or carers.

HAS: avis de la CT du 30 novembre 2022

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEZSPIRE (tézipélumab) est important en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

G-BA Bewertung vom 12.05.2023:

«Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.» Der G-BA kam zu dieser Beurteilung aufgrund der nicht aktiv kontrollierten Studie.»

TLV Bewertung vom 24.03.2023

“TLV has decided that Tezspire shall be included in the high-cost protection with a limitation that means that the drug is only subsidized for patients with severe inadequately controlled asthma characterized by elevated levels of eosinophils and FeNO or allergic asthma”

CADTH: December 2022

“The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that tezepelumab be reimbursed as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma, only if the conditions listed in Table 1 are met”

Table 1: Reimbursement Conditions and Reasons

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
Initiation		
1. Tezepelumab treatment should only be initiated in patients 12 years and older with severe asthma that meet all of the following criteria: 1.1. Asthma inadequately controlled with high-dose	The NAVIGATOR trial enrolled patients on medium- to high-dose ICS. However, clinical guidelines suggest maximizing ICSs before stepping up to biologic therapy. The NAVIGATOR and PATHWAY trials enrolled patients with 2 or more asthma exacerbations in the past year.	Clinically significant asthma exacerbations are defined as worsening of asthma resulting in administration of systemic corticosteroids for at least 3 days or hospitalization.

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
1.2. Experienced 2 or more clinically significant asthma exacerbations in the past 12 months.		
2. A baseline assessment of asthma symptom control using a validated asthma control questionnaire must be completed before initiation of tezepelumab treatment.	A baseline assessment of asthma symptom control is needed to objectively assess response to therapy (see Renewal conditions).	—

Renewal		
3. The effects of treatment should be assessed every 12 months using the same asthma control questionnaire used at baseline.	To allow sufficient time for patients and clinicians to assess response.	A validated asthma control questionnaire includes the ACQ or the ACT. The same questionnaire must be used at the time of assessment for reimbursement renewal as was used at the start of treatment.
4. Reimbursement of treatment with tezepelumab should be discontinued if any of the following occur: 4.1. The 12-month asthma control questionnaire score has not improved from baseline, when baseline represents the initiation of treatment 4.2. The asthma control questionnaire score achieved after the first 12 months of therapy has not been maintained subsequently 4.3. The number of clinically significant asthma exacerbations has increased within the previous 12 months 4.4. In patients on maintenance treatment with OCSs, there has been no decrease in the OCS dose in the first 12 months of treatment 4.5. In patients on maintenance treatment with OCSs, the reduction in the dose of OCS achieved after the first	Asthma symptom control and reducing the frequency of exacerbations were identified as important outcomes by patients and the clinical expert. Tezepelumab reduced the AAER compared with placebo in the NAVIGATOR trial. Reducing the need for OCSs to control asthma was determined to be a clinically important outcome for patients and clinicians.	Maintenance OCS treatment is defined as receiving greater than the equivalent of prednisone 5 mg per day.

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
12 months of treatment is not maintained or improved subsequently.		
Prescribing		
5. Tezepelumab should be initiated by an allergist or respirologist with experience managing severe asthma.	To ensure tezepelumab is prescribed for appropriate patients.	—
6. Tezepelumab should not be used in combination with other biologics.	There is no evidence to support using a combination of biologics in patients with asthma.	—
Pricing		
7. A reduction in price.	The ICER for tezepelumab is \$1,334,178 per QALY when compared with standard of care. A price reduction of 95% would be required for tezepelumab to be able to achieve an ICER of \$50,000 per QALY compared to standard of care. Cost-effectiveness relative to other biologics is uncertain given the lack of direct head-to-head evidence and limitations with indirect comparisons. To ensure cost-effectiveness, tezepelumab should also be priced no more than the lowest-cost biologic that is publicly funded.	—

AAER = annualized asthma exacerbation rate; ACQ = Asthma Control Questionnaire; ACT = Asthma Control Test; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long-acting beta-2 agonist; OCS = oral corticosteroid; QALY = quality-adjusted life-year.

“Treatment with Tezspire is expected to cost approximately \$25,200 per patient per year.”

Medizinischer Bedarf

Die derzeit verfügbaren Biologika für schweres Asthma umfassen Anti-IgE (Omalizumab), Anti-IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab), Anti-IL-5-Rezeptor (Benralizumab), Anti-IL-4-Rezeptor (Dupilumab) und Anti-TSLP (Tezepelumab) monoklonale Antikörper. In pivotalen Studien dieser Biologika wurde die Exazerbationsrate um 48-59% versus Placebo gesenkt [Menzies-Gow et al. Respiratory Research

(2020) 21:268]. Basierend auf den Swissmedic Labels sind die obenstehenden Biologika für Patienten mit schwerem Asthma mit Entzündung vom Typ 2 (u.a. eosinophiles resp. allergisches Asthma) indiziert. TEZSPIRE (Tezepelumab) ist das einzige von Swissmedic phänotypunabhängig zugelassene Biologikum für schweres Asthma. Die jeweiligen Limitierungen auf der Spezialitätenliste greifen die Phänotyp-spezifischen Merkmale auf und schränken die Vergütung ein, indem ein Mindestwert in einem oder mehreren Entzündungsbiomarkern (z.B. Eosinophilenzahl im Blut, FeNO) vorausgesetzt wird. Es besteht ein medizinischer Bedarf besonders für Patienten ohne Anzeichen einer Typ 2 Entzündung, mit niedrigen Eosinophilenzahlen im Blut (< 150 Zellen/ μ L) und für Patienten, die trotz einer Behandlung mit bestehenden Biologika oder anderen Therapiealternativen keine angemessene Asthmakontrolle erreichen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

TEZSPIRE stelle eine therapeutische Alternative zu anderen Biologika dar, welche bei schwerem eosinophilem bzw. Typ 2 Asthma indiziert und vergütet werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für TEZSPIRE Inj. Lös, 210 mg, 1 Fertspr/1 Fertpen:

Arzneimittel	Dosierung ¹	FAP [Fr.] 15.07.2024	Anzahl mg / 5 Jahre	Anzahl Packung / 5 Jahre ²	Kosten pro Jahr [Fr.]
DUPIXENT, Inj. Lös. 300 mg/2ml Fertpen 2 Stk ³	600 mg / 2 Wo 300 mg / 2 Wo	1'065.68	39'407.14	65.68	69'992.34
TEZSPIRE, Inj. Lös. 210 mg, 1 Fertspr/pen	210 mg / 4 Wo	1'081.94	13'687.50	65.18	70'519.30
			TQV Niveau [Fr.]		69'992.34
			Preis pro mg [Fr.]		5.114
			TQV-Preis [Fr.]		1'073.86
¹ Mittlere Dosierung bei Erwachsenen zu 73 kg gem. Fachinformation					
² Anzahl Packungen für 5 Jahre (ggf. Inkl. Statdosierung)					
³ Dupixent weist ein Flat-Pricing auf zwischen 400/200 mg oder 600/300 mg					

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 10. Januar 2025, Preisen aus allen 9/X Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös 210 mg/1.91ml, Fertspr 1 Stk	Fr. 998.99
Inj Lös 210 mg/1.91ml, Fertpen 1 Stk	Fr. 998.99

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös 210 mg/1.91ml, Fertspr 1 Stk	Fr. 1'036.42	Fr. 1'143.60
Inj Lös 210 mg/1.91ml, Fertpen 1 Stk	Fr. 1'036.42	Fr. 1'143.60

- mit einer Limitierung:

„Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“

Als Zusatztherapie mit einer Dosierung von 210 mg alle 4 Wochen bei Erwachsenen mit schwerem Typ 2 Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

- Mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigten UND
- eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.3 G/L oder
- einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.15 G/L und einen FeNO-Wert von ≥ 50 ppb.

Zur Asthmaeinstellung werden keine systemischen Kortikosteroide als Dauertherapie eingesetzt.

Spätestens nach 24 Wochen und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.

Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg.

Ein Therapieerfolg entspricht einer Reduktion von mindestens 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate.

Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Tezepelumab in der Indikation Asthma darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.“

- ohne Auflagen.