Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Zorginstituut Nederland
Zorg

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2018013268

Datum 29 maart 2018
Betreft Standpunt belimumab subcutaan (Benlysta®) en voorwaardelijke toelating belimumab intraveneus

Onze referentie
2014031242

Geachte heer Bruins,

Naar aanleiding van een door de registratiehouder ingediend dossier heeft het Zorginstituut een inhoudelijke toetsing uitgevoerd voor het geneesmiddel belimumab (Benlysta®) in subcutane en intraveneuze toedieningsvorm voor de behandeling van volwassen patiënten met auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling. Belimumab is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of belimumab valt onder de dekking van de zorgverzekering zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering. Specifiek betreft dit de vraag of belimumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. Op basis van de uitkomsten van de beoordeling concludeert het Zorginstituut:

- Bij de behandeling van actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (ondanks de standaardbehandeling) heeft de toevoeging van belimumab in subcutane toedieningsvorm een therapeutische meerwaarde in vergelijking met placebo;
- Op basis van een indirecte vergelijking tussen de subcutane en de reeds langer geregistreerde intraveneuze toedieningsvorm van belimumab hebben beide toedieningsvormen een gelijke therapeutische waarde;
- Belimumab, zowel in subcutane als in intraveneuze toedieningsvorm, voor behandeling van actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk;
- Omdat er op basis van het verwachte kostenbeslag van belimumab vrijstelling is verleend voor het aanleveren van kosten-effectiviteitsgegevens leidt dit tot de conclusie dat belimumab een te verzekeren prestatie is.

Ter toelichting hierbij het volgende:

Achtergrond beoordeling belimumab
In 2012 heeft het College voor zorgverzekeringen (voorloper van Zorginstituut Nederland) het standpunt ingenomen dat intraveneuze toedieningsvorm van belimumab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee geen verzekerde zorg is. De reden hiervoor was het feit dat registratie van

intraveneus belimumab gebaseerd was op het effect -een verschil van 19,8% in percentage responders tussen belimumab (toegevoegd aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze') en placebo- in een *niet vooraf gedefinieerde* subgroep van de fase 3 studies. Om die reden was een onafhankelijke bevestiging van dit effect in een studie met een vergelijkbare, *vooraf gedefineerde*, populatie noodzakelijk. Om die reden is de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab vanaf 1 juli 2015 *voorwaardelijk* toegelaten tot het basispakket voor de duur van 4 jaar. Voorwaarde om in aanmerking te komen voor vergoeding van de behandeling gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject is deelname aan een observationeel onderzoek (op basis van het DAiRE-register) om de effectiviteit van belimumab te monitoren. In het register, dat SLE-behandelingen in den brede volgt, worden alleen patiënten met belimumab geïncludeerd die voldoen aan vooraf vastgestelde klinische criteria met betrekking tot ziekte-ernst, serologie en voorbehandeling.

Nieuwe toedieningsvorm belimumab
Sinds november 2017 is door de fabrikant een subcutane toedieningsvorm van belimumab geregistreerd op basis van een nieuwe fase 3 klinische studie. Het Zorginstituut heeft op basis van de nieuwe studiegegevens de subcutane toedieningsvorm van belimumab beoordeeld om te kunnen bepalen of er sprake is van zorg die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarnaast omvat de beoordeling een indirecte vergelijking, op basis van farmacokinetische data, tussen de subcutane en de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab.

Resultaten beoordeling belimumab
In de studie met belimumab subcutaan is op basis van *vooraf gedefinieerde* subgroepen met hoge ziekteactiviteit de SRI-respons bepaald. In de meest relevante subgroep van patiënten werd een verschil in percentage responders van 17,4% gevonden tussen de subcutane toedieningsvorm van belimumab (toegevoegd aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze') en placebo. De omvang van de subgroep is substantieel in verhouding tot de totale studiepopulatie. Het Zorginstituut concludeert dat belimumab, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling van volwassenen met actieve, auto-antilichaampositieve SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit ondanks een gebruikelijke behandeling, waarschijnlijk (aanzienlijk) de kans verhoogt op een klinisch relevante afname in SLE-ziekteactiviteit, vergeleken met placebo. Daarnaast hebben patiënten door toedoen van belimumab 49% minder kans op een ernstige opvlamming. Belimumab heeft een gunstig bijwerkingenprofiel, vergeleken met de bijwerkingen van de achtergrondbehandelingen waaraan het wordt toegevoegd, en wordt over het algemeen goed verdragen. De subcutane toedieningsvorm van belimumab, als toegevoegde therapie aan de gebruikelijke behandeling bij actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit, heeft daarmee een therapeutische meerwaarde in vergelijking met de gebruikelijke behandeling. Op basis van een indirecte vergelijking tussen de subcutane en de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab, gebruikmakend van gegevens uit farmacokinetische studies, hebben beide toedieningsvormen een gelijke therapeutische waarde.

Budget impact behandeling met belimumab
Toepassing van belimumab, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling van volwassen patiënten met auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement) ondanks een standaardbehandeling, zal gepaard gaan met meerkosten geraamd rond € 1,5

miljoen per jaar, na drie jaar. Op basis van deze raming is vrijstelling verleend voor het aanleveren van kosteneffectiviteitsgegevens over belimumab. Het Zorginstituut zal de kostenontwikkeling van belimumab blijven monitoren. De mogelijkheid bestaat dat het Zorginstituut op basis van nieuwe informatie, waaronder het feitelijk kostenbeslag, later alsnog een evaluatie van de kosteneffectiviteit kan starten.

Standpunt na beoordeling belimumab
Het Zorginstituut stelt vast dat belimumab, zowel in subcutane als in intraveneuze toedieningsvorm, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij volwassen patiënten met auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement) ondanks een standaardbehandeling, voldoet aan de 'stand van de wetenschap en de praktijk'. In combinatie met vrijstelling voor aanlevering van kosteneffectiviteits-gegevens leidt dit tot de conclusie dat belimumab in beide toedieningsvormen onder de dekking van het basispakket van de Zorgverzekeringswet valt.
In bijgevoegd rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot dit standpunt van het Zorginstituut hebben geleid. Hierbij heeft het Zorginstituut zich laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Beëindiging traject voorwaardelijke toelating belimumab intraveneus
Intraveneuze belimumab is vanaf 1 juli 2015 voor de duur van 4 jaar toegelaten tot het basispakket als *Voorwaardelijk Toegelaten* (VT) zorg. Het huidige standpunt over de verzekerbaarheid van belimumab betekent dat vanaf nu ook de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab onder de dekking van het basispakket van de Zvw valt. Het is daardoor niet meer nodig om het voorwaardelijke toelatingstraject van de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab te continueren. Om die reden adviseert het Zorginstituut u om dit traject vroegtijdig te stoppen. Uiteraard staat het de beroepsgroep vrij om de patiënten te blijven volgen via het DAiRE-register.

Tot slot
Medisch-specialistische zorg die valt onder dekking van het basispakket is in de polissen van zorgverzekeraars open omschreven. Door het Zorginstituut uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket, waardoor aanpassing van de polissen door de zorgverzekeraars niet nodig is. De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en de dure geneesmiddelen vast en heeft voor belimumab een zorgactiviteit in de vorm van een add-on vastgesteld.

Dit standpunt van het Zorginstituut is voor de praktijk richtinggevend. Tegen dit standpunt staat geen bestuursrechtelijk beroep open. De uitvoering geschiedt door de zorgverzekeraar ter uitvoering van zijn privaatrechtelijke polis.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport belimumab subcutaan (Benlysta®) bij de behandeling van actieve SLE met hoge mate van ziekteactiviteit

Onderdeel van de beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 14 maart 2018
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2014031242
Volgnummer	2018002302
Contactpersoon	
Auteur(s)	Mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 6
1.1 Toelichting en voorgeschiedenis beoordeling 6
1.2 Aandoening en geneesmiddel 6
1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1 Zoekstrategie 13
2.2 Databases & websites 13
2.3 Selectiecriteria 13
2.4 Resultaten literatuursearch 13

3 Samenvatting resultaten initiële beoordeling 15
3.1 Gunstige effecten 15
3.2 Ongunstige effecten 15
3.3 Ervaring 15
3.4 Toepasbaarheid 15
3.5 Gebruiksgemak 15
3.6 Eindconclusie therapeutische waarde 15

4 Resultaten 17
4.1 Gunstige effecten 17
4.2 Ongunstige effecten 26
4.3 Ervaring 31
4.4 Toepasbaarheid 32
4.5 Gebruiksgemak 33
4.6 Eindconclusie therapeutische waarde 33

5 Stand van de wetenschap en praktijk 35

6 Literatuur 37

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies belimumab SC 41

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies voor vergelijking tussen belimumab SC en belimumab IV 43

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 45

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 47

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van belimumab in subcutane toedieningsvorm (SC) als toegevoegde therapie aan de gebruikelijke behandeling bij volwassen patiënten met auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE), met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement) ondanks een standaardbehandeling. Belimumab SC is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit toevoeging van belimumab SC een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met placebo. Op basis van een indirecte vergelijking tussen de subcutane en de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab, gebruikmakend van farmacokinetische studies, luidt de conclusie dat belimumab SC en belimumab IV een gelijke therapeutische waarde hebben.

Belimumab SC en belimumab IV bij actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit voldoen daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en zijn daarmee een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering 26 februari 2018 afgerond en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Toelichting en voorgeschiedenis beoordeling

In 2012 heeft het College voor zorgverzekeringen (voorloper Zorginstituut Nederland) het standpunt ingenomen dat intraveneus toegediend belimumab (Benlysta®) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee geen verzekerde zorg is. Eén van de belangrijke redenen hiervoor was het feit dat de EMA-registratie van belimumab IV (intraveneus) gebaseerd was op een post-hoc subgroep analyse van de fase 3 studies.[1] In deze post-hoc subgroep analyse werd na 52 weken behandelen een verschil van 19,8% in percentage responders gevonden tussen belimumab (toegevoegd aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze') en placebo. De conclusie over de effectiviteit van belimumab was alleen gebaseerd op de waarden van de SRI Responder Index (SRI). Het was onbekend of er ook een gunstig effect was op elk van de drie afzonderlijke meetinstrumenten van de SRI (SELENA-SLEDAI Index, BILAG en PGA). Daarmee was onduidelijk of het verschil van 19,8% klinisch relevant is. Dit maakte een onafhankelijke bevestiging van de effectiviteit voor de genoemde subgroep en voor elk van de meetinstrumenten noodzakelijk. Hierna is belimumab IV vanaf 1 juli 2015 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de duur van 4 jaar als VT (*Voorwaardelijk Toegelaten)* zorg. De voorwaarde om in aanmerking te komen voor behandeling met belimumab IV gedurende het VT-traject is deelname aan observationeel onderzoek op basis van een register (DAiRE) om het effect van het geneesmiddel te bepalen. In het register worden uitsluitend patiënten geïncludeerd die voldoen aan vastgestelde klinische criteria op ziekte-ernst, serologie en voorbehandeling.[2]
De sinds november 2017 nieuw beschikbare (geregistreerde) subcutane toedieningsvorm van belimumab valt niet onder het VT-traject van belimumab IV. Dit rapport betreft de beoordeling van deze subcutane toedieningsvorm van belimumab (SC).[3] Daarnaast omvat dit rapport een vergelijking van belimumab SC met de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab (IV). De werkzame stof van belimumab SC is dezelfde als van belimumab IV. De equivalentie tussen beide toedieningsvormen wordt onderbouwd met farmacokinetische data.

1.2 Aandoening en geneesmiddel

1.2.1 Pathofysiologie aandoening

Het precieze ontstaansmechanisme van systemische lupus erythematosus (SLE) is onbekend, maar waarschijnlijk zijn verscheidene genetische, omgevings-, hormonale en immunologische factoren betrokken bij de pathogenese.[4] De pathofysiologische achtergrond is gelegen in een immuunrespons tegen endogene nucleaire antigenen, aangedreven door B-cel hyperactiviteit en een verminderde T-cel functie.[5] Normaliter vindt er bij B-cellen gedurende hun rijping controle op auto-antigeen herkenning plaats en worden autoreactieve B-cellen geëlimineerd. Binding van het oplosbare eiwit BLyS (B-Lymphocyte Stimulator, een B-cel overlevingsfactor) aan de BR3 receptor op de B-cel is cruciaal in de overleving van onrijpe B-cellen gedurende hun rijpingsproces. Een disbalans in dit proces, o.a. verhoogde BLyS-waarden bij SLE-patiënten, kan leiden tot overleving van autoreactieve B-cellen.[6] Autoreactieve B-cellen worden weer geactiveerd door endogene antigenen, met als gevolg het optreden van een auto-immuunrespons, o.a. productie van antinucleaire antilichamen en anti-dsDNA antilichamen die een centrale rol spelen in de pathologie van SLE. Endogene antigenen ontstaan uit apoptotische cellen die niet goed geklaard worden waarna ze vervolgens door dendritische cellen gepresenteerd worden aan T-cellen. De geactiveerde T-cellen

zorgen ervoor dat de autoreactieve B-cellen antinucleaire antilichamen gaan produceren, o.a. anti-dsDNA antilichamen. Deze auto-immuunrespons kan zich in elk orgaansysteem manifesteren en verklaart het heterogene ziektebeeld van SLE.[6,7]

1.2.2 Symptomen

SLE is een systemische auto-immuunziekte, gekenmerkt door een heterogeen ziektebeeld en een afwisseling van actieve ziekteperiodes met klachtenvrije periodes. De ziekte kan zich manifesteren in meerdere orgaansystemen, waaronder de huid, gewrichten, nieren, longen, centraal zenuwstelsel (CNS), hart- en bloedvaten, longen, sereuze vliezen (peritoneum, longvlies, pericard) en het hematologische- en immuunsysteem. Omdat meer orgaansystemen bij de ziekte betrokken kunnen zijn hebben patiënten doorgaans een combinatie van verschillende klinische symptomen.[8,9,10] Naast orgaan-specifieke symptomen zijn er ook algemene lichamelijke klachten, zoals vermoeidheid, koorts en gewichtsverlies. De ziekte kan rustig blijven na een zeer actieve start, maar bij de meeste patiënten wisselen actieve periodes (opvlammingen) zich af met rustige periodes. Naast de symptomatische klachten kan de ziekte ook een hoge impact hebben op de kwaliteit van leven. Orgaanschade is gerelateerd aan ziekteprogressie en een verhoogd risico op mortaliteit.[11] Het vaak optreden van ernstige opvlammingen is geassocieerd met irreversibele orgaanschade. Een langdurige SLE-behandeling met corticosteroïden, cyclofosfamide en/of azathioprine is ook geassocieerd met een verhoogde kans op irreversibele orgaanschade.[12] De diagnose SLE wordt gesteld op basis van klachten en symptomen van de patiënt, vastgestelde orgaanaantastingen en/of bloedafwijkingen. Volgens de 'American College of Rheumatology' (ACR) heeft een patiënt SLE als ten minste vier van de volgende criteria gelijktijdig of achtereenvolgens bij de patiënt aanwezig zijn (geweest): vlindervormige huiduitslag, huidafwijkingen, overgevoeligheid voor zonlicht, zweertjes in mond of neus, ontsteking van twee of meer perifere gewrichten (artritis), ontsteking van het pericard of pleuritis, nierafwijkingen (meer dan 0,5 gram eiwit in de urine per dag en/of de aanwezigheid van celcilinders in de urine), neurologische afwijkingen, afwijkingen in het bloedbeeld en aanwezigheid van bepaalde antistoffen in het bloed (bv. antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA (anti-dsDNA), verlaagde spiegel van C3 en C4 complement).[4,13,14]

1.2.3 Incidentie / Prevalentie

SLE manifesteert zich vooral bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (15 – 50 jaar). De schatting is dat de verhouding vrouw: man ongeveer 12: 1 is.[5,15] De prevalentie in Nederland ligt tussen 27 - 41 per 100.000 inwoners, wat overeenkomt met 3000 tot 4500 patiënten.[8,9,16] Een hogere prevalentie is bekend bij niet-Kaukasische bevolkingsgroepen (o.a. mensen van Afrikaanse en Aziatische afkomst).[15,17] Op basis van een observationele studie in de UK schatte men de incidentie op 3,8/100.000 inwoners (95%BI 2,5;5,1). Geëxtrapoleerd voor Nederland betekent deze schatting 450–650 nieuwe SLE-patiënten per jaar, met een spreiding in hun ziektelast.[18]

Een beperkt deel van de SLE-patiënten heeft een hoge mate van ziekteactiviteit ondanks een standaardbehandeling. Een recente Nederlandse studie schat in dat 16 tot 120 SLE-patiënten met zeer hoge ziekteactiviteit off-label behandeld worden met rituximab.[16] In het VT-traject voor belimumab werden in 2017 tussen de 30 en 40 patiënten behandeld met belimumab. Dit waren patiënten met SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit alsmede met een geschiedenis van behandelfalen op de gebruikelijke behandeling.[2]

1.2.4 Ernst

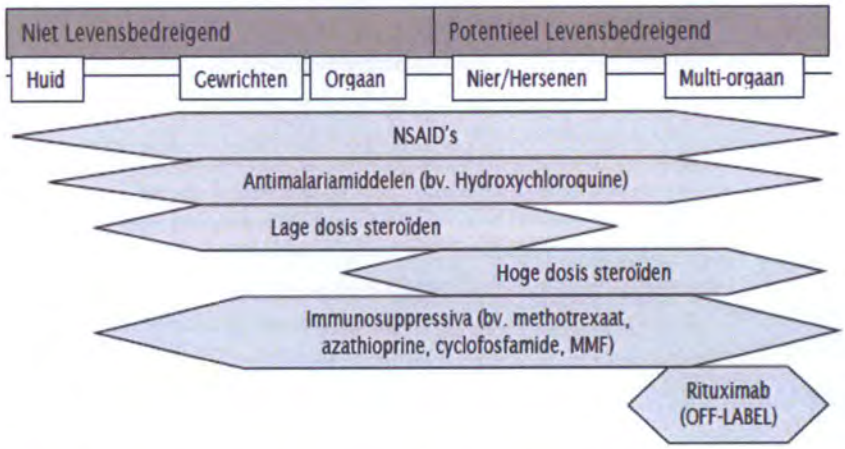
De ernst van de ziekteverschijnselen bij SLE loopt sterk uiteen. De lichamelijke symptomen van SLE (o.a. vermoeidheid, malaise, gewrichtsklachten,

huidafwijkingen) hebben een negatief effect op het vermogen van patiënten om te functioneren in het dagelijkse leven.[19] Verder zal ongeveer de helft van de patiënten permanente orgaanschade ondervinden door langdurige ziekteactiviteit in combinatie met gebruik van corticosteroïden, cyclofosfamide en azathioprine. De orgaanschade door behandeling met corticosteroïden kan zelfs groter zijn dan de schade door SLE zelf, met name op de lange termijn.[20] Progressieve orgaanschade (o.a. in de nieren, centraal zenuwstelsel of bloedvaten) is de voornaamste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in SLE.[12,21] In vergelijking met de algemene populatie is het risico op overlijden 2-5 keer verhoogd bij patiënten met SLE.[22]

1.2.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Het doel van de behandeling is het verlagen van de ziekteactiviteit, reduceren van opvlammingen, het verlagen van het risico op infecties en idealiter het bereiken van langdurige remissie om zo orgaanschade te beperken.[23] Voor Nederland geldt de richtlijn van de Europese Associatie voor Arthritis (EULAR) als basis voor het behandelbeleid bij SLE, die echter sinds 2008 niet ge-update is.[24] De richtlijn spreekt niet over belimumab omdat het pas in 2011 is geregistreerd. Er zijn separate EULAR-richtlijnen over lupus nefritis en SLE met neuro-psychiatrische manifestaties.[24,25] Ook de Amerikaanse Associatie voor Reumatologie (ACR) heeft een richtlijn over lupus nefritis.[14] Naast behandelrichtlijnen is er onlangs een Treat-to-Target aanbeveling gepubliceerd, opgesteld door een internationale werkgroep.[26]

Doordat SLE een heterogene ziekte is met een zeer variabel ziekteverloop, is er niet één optimale standaard of gebruikelijke behandeling waarop alle patiënten goed reageren.[23] De intensiteit van de behandeling is afhankelijk van eventuele exacerbaties, de ernst van de ziekte en de mogelijke nadelige gevolgen van de behandeling. De EULAR-richtlijn raadt aan om patiënten met SLE zonder orgaanschade aan belangrijke organen (mild tot matige SLE) te behandelen met NSAID's, glucocorticosteroïden en antimalariamiddelen (bv. hydroxychloroquine) ter onderdrukking van de inflammatie en/of het immuunsysteem.[23,24] Antimalariamiddelen dienen primair om de symptomen van huid en gewrichten te bestrijden maar worden ook algemener toegepast ter voorkoming van ziekteactiviteit in andere orgaansystemen. Als met antimalariamiddelen en NSAID's onvoldoende effect wordt bereikt worden vaak corticosteroïden (i.e. predni(so)lon) voorgeschreven in doseringen oplopend tot 1mg/kg lichaamsgewicht. Immunosuppressieve middelen kunnen aan de behandeling worden toegevoegd als patiënten onvoldoende reageren op of een te hoge dosis corticosteroïden nodig hebben.[24] Voorbeelden van immunosuppressiva zijn methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil (MMF). Patiënten met SLE en neuro-psychiatrische symptomen ten gevolge van inflammatoire reacties (bv. craniale neuropathie) hebben mogelijk baat bij een behandeling met immunosuppressieve middelen. Patiënten met proliferatieve lupus ,nefritis kunnen baat hebben bij de combinatie van corticosteroïden en immunosuppressieve middelen, omdat deze combinatie het risico op het eindstadium van nierfalen kan verlagen. De effectiviteit en de veiligheidsprofielen van de verschillende immunosuppressiva lopen sterk uiteen; daarom zet men ze in verschillende stadia van SLE in. **Figuur 1** geeft een globaal overzicht van de verschillende medicatie en wanneer het wordt ingezet.



Figuur 1: Schematisch overzicht van het behandelschema van SLE-patiënten[24,27]

Een groot deel van de patiënten reageert goed op antimalariamiddelen, maar er is een groep die hoge ziekteactiviteit blijft houden en escalatie in het behandelalgoritme nodig heeft. Corticosteroïden kunnen echter op kortere en vooral op langere termijn orgaanschade veroorzaken.[28] Middelen als azathioprine worden daarom soms ingezet om te kunnen minderen met corticosteroïden, maar ook langdurig gebruik van cyclofosfamide en azathioprine is geassocieerd met verhoogd risico op irreversibele orgaanschade.[12] De huidige gebruikelijke behandeling kan tot op zekere hoogte getitreerd worden om een evenwicht te houden tussen het onderdrukken van de ziekteactiviteit en het risico op bijwerkingen.[23] Er is een groep van patiënten die (na verloop van tijd) onvoldoende reageert op de behandeling met antimalaria middelen, corticosteroïden, NSAID's en/of immunosuppressieve middelen. Ook zijn er patiënten die één of meerdere middelen niet verdragen door het ontstaan van bijwerkingen. Deze groep patiënten zou in aanmerking komen voor belimumab of één van de off-label geneesmiddelen, bv. rituximab. Rituximab wordt 'off-label' toegepast bij ernstige/refractaire SLE in direct levensbedreigende situaties, gebaseerd op de ervaring van artsen bij andere indicaties.[8,23]
Er zijn geen andere toegevoegde behandelingen voor SLE geregistreerd dan belimumab.

1.2.6 Belimumab (Benlysta®) 200 mg oplossing voor subcutane injectie (voorgevulde pen).

1.2.6.1 Geregistreerde indicatie

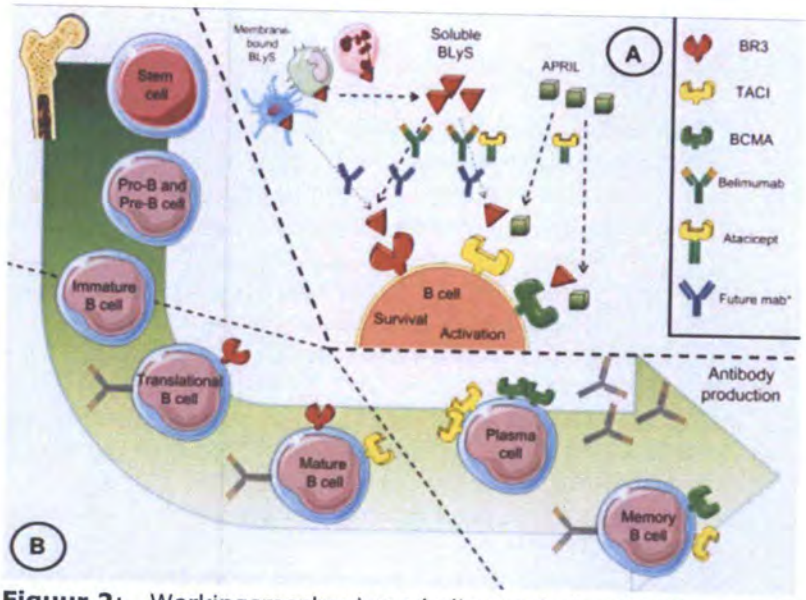
Belimumab subcutaan (SC) is in november 2017 door EMA geregistreerd en geïndiceerd als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling.[29]

1.2.6.2 Dosering

De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal per week, onafhankelijk van gewicht, subcutaan toegediend.[29] De aanbeveling luidt om de eerste subcutane injectie toe te dienen onder supervisie van een gekwalificeerde medische beroepsbeoefenaar en in een omgeving waar directe hulp kan worden geboden in geval van overgevoeligheidsreacties. Indien een patiënt wordt overgezet van de intraveneuze toediening van belimumab naar de subcutane toediening moet de eerste subcutane injectie 1 tot 4 weken na de laatste intraveneuze dosis worden toegediend.

1.2.6.3 Werkingsmechanisme

Belimumab is een humaan IgG1λ monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de oplosbare fractie van het B-Lymphocyte Stimulator (BLyS) eiwit, een B-cel overlevingsfactor en voorkomt hiermee binding van BLyS aan zijn receptor op B-cellen (zie **Figuur 2**). Belimumab gaat daardoor de BLyS gemedieerde overleving en rijping van B-cellen tegen en het ontstaan van autoreactieve antilichamen.[6,7] Autoreactieve B-cellen produceren antinucleaire antilichamen en anti-dsDNA antilichamen die een centrale rol spelen in de pathologie van SLE. Omdat belimumab niet bindt aan membraangebonden BLyS heeft het geen invloed op rijpe B-cellen, monocyten, macrofagen of dendritische cellen. Belimumab remt hiermee alleen het specifieke onderdeel van het immuunsysteem dat geassocieerd is met SLE.[30,31]



Figuur 2: Werkingsmechanisme belimumab door binding aan BR3 receptor (BLyS receptor op B-cel)

1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van belimumab SC als toegevoegde therapie bij volwassenen met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling, vergeleken met placebo?

1.3.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling. Meer specifiek wordt als hoge mate van ziekteactiviteit beschouwd: een SELENA-SLEDAI score ≥6 en serologisch actieve SLE (gedefinieerd als een positieve dsDNA test (anti-dsDNA ≥30 IU/ml en/of laag complement in aanwezigheid van een positieve ANA [titer ≥ 1:80]).

Een hoge ziekteactiviteit ondanks een standaardbehandeling houdt in dat NSAID's plus de medicatie onder 1+2 of 3 reeds zijn toegepast:

1 antimalaria middelen;
2 ≥ 1 immunosuppressief middel (bijvoorbeeld azathioprine, mycofenolaatmofetil, methotrexaat, cyclofosfamide);
3 Hoge dosering corticosteroïden (≥ 10 mg/dag) zonder de mogelijkheid tot dosisverlaging, in combinatie met: antimalaria middelen en ≥ 1 of meer

immunosuppressief middel.

1.3.3 Interventie
Belimumab SC (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling).

1.3.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken
Placebo (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling).

1.3.5 Relevante uitkomstmaten
Voor de beoordeling van belimumab SC gelden dezelfde uitkomstmaten als voor de beoordeling van de intraveneuze toedieningsvorm in 2012.[46] De mate waarin belimumab effectief is komt overeen met het verschil (ten opzichte van placebo) in percentage responders zoals gemeten door de SLE Responder Index (SRI), een samengesteld eindpunt.[32,33] De SRI omvat drie voor SLE gevalideerde meetinstrumenten, namelijk de SELENA-SLEDAI[1], British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG) en 'Physician Global Assessment' (PGA).

1. De SELENA-SLEDAI (SS) gaat uit van ziekteactiviteit in de voorafgaande 10 dagen. Het meetinstrument scoort op basis van gecombineerde weging van 24 klinische symptomen, laboratoriumwaarden (inclusief complement en anti-dsDNA antilichamen) en de mening van de behandelend arts voor elk van negen organen. Een score van 0 correspondeert met inactieve ziekte (in remissie), een score van 20 met zeer hoge ziekteactiviteit. Scores hoger dan 20 komen in de praktijk nauwelijks voor. Criterium voor een klinisch relevant effect op de SS is een reductie van 4 of meer punten in de score.[34,35,36] Tevens omvat de SS de SLEDAI-FLARE-Index (SFI) om SLE-flares (opvlammingen) vast te stellen. In de praktijk wordt met name de afwezigheid van klinische ziekteactiviteit een belangrijk criterium voor een klinisch relevant effect beschouwd. In het algemeen is er dan sprake van een SS-score ≤ 4. Normalisatie van anti-dsDNA en complementspiegels is uiteraard wenselijk, maar in de praktijk niet het primaire behandeldoel omdat behandeling vooral gericht is op klinische manifestaties (symptomen), en minder op serologische ziekteactiviteit.

2. De BILAG index is een klinische maat voor de SLE ziekteactiviteit in negen organen gedurende voorafgaande 30 dagen, verlopend van score BILAG A tot BILAG E.[37,38] Een BILAG A score correspondeert met zeer sterke toename van ziekteactiviteit in een orgaan, waarbij hoge doses corticosteroïd (bv. prednisolon >20 mg/dag) en/of cytotoxisch geneesmiddel nodig zijn. Een BILAG E score betekent geen betrokkenheid van het orgaan bij de ziekte (afwezigheid ziekte). Criterium voor een klinisch relevante effectiviteit op basis van de BILAG index: geen nieuwe BILAG A en niet meer dan één nieuwe BILAG B score.

3. De Physicians Global Assessment (PGA) is een Visual Analogue Score (VAS) die is ontworpen om de arts een maat te bieden voor de overall ziekteactiviteit van de patiënt bij een specifiek bezoek.[32] De PGA-component is opgenomen in de SLE Responder Index (SRI) om te valideren dat een verbetering in de SS- score, zoals vastgesteld door de arts, niet werd bereikt ten koste van de overall conditie van de patiënt. PGA correleerde goed met de SLEDAI en SS en met andere ziekteactiviteit meetinstrumenten. Criterium voor de toets op het behoud van de overall-conditie van de patiënt: toename in PGA score < 0,3 punten t.o.v. uitgangswaarde.

[1] SELENA-SLEDAI is een aangepaste versie van de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index), ontwikkeld voor de SELENA studie (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment), waarbij de scores zijn aangepast om bepaalde symptomen van persistent actieve ziekte te kunnen meewegen.

Cruciale uitkomstmaten

1. Het percentage responders zoals gemeten door de SLE Responder Index (SRI) waarbij een responder aan elk van de volgende drie criteria moet voldoen:
   - ≥ 4 punten afname van de SS-score ten opzichte van zijn/haar uitgangswaarde én
   - geen nieuwe BILAG A domeinscore en niet meer dan één BILAG B domeinscore ten opzichte van zijn/haar uitgangswaarde én
   - geen verslechtering (< 0,3 punten toename ten opzichte van zijn/haar uitgangswaarde) in PGA score door de arts.

Er wordt onderscheid gemaakt in SRI-4 t/m SRI-8. Het cijfer verwijst naar het minimaal vereiste aantal punten afname in de SS-score ten opzichte van de uitgangswaarde om een patiënt als responder te beschouwen. Een responder op basis van de SRI heeft dus verminderde SLE- ziekteactiviteit op basis van de SS-score, zonder verslechtering in enig orgaansysteem of in de algehele toestand van de patiënt.
In het Voorwaardelijke Toelating traject voor belimumab IV, bestaande uit een observationele studie, is vastgelegd dat er een klinisch relevant verschil is wanneer 26 wkn na start van de behandeling het percentage responders op belimumab (conform criterium SRI-4) minimaal 51,5% en het verschil in responders ten opzichte van met placebo behandelde patiënten ten minste 19,8% is.[2] Deze klinische relevantiegrens is conform de resultaten van een post-hoc subgroep analyse van gepoolde studies met belimumab IV.[1,39,40] Op basis van deze subgroepanalyse heeft de EMA belimumab IV geregistreerd.

2. Een tweede cruciale uitkomstmaat is de incidentie van ernstige ongunstige effecten, inclusief die effecten die tot staken van de behandeling leiden.

Belangrijke uitkomstmaten
Belangrijke uitkomstmaten zijn het percentage responders na 52 en na 76 wkn. Andere belangrijke uitkomstmaten zijn frequentie van en tijd tot (ernstige) SFI opvlamming (flare) en percentage patiënten bij wie de gemiddelde dosis prednison vanaf de start van onderzoek gereduceerd kan worden vanaf > 7,5 mg/dag met ≥ 25% tot ≤ 7,5 mg/dag in de periode van week 40 – 52. Een andere belangrijke uitkomstmaat is kwaliteit van leven, gemeten voor de verschillende dimensies van kwaliteit van leven instrumenten. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn de SF-36 of EQ-5D beschikbaar. De score gemeten op FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subschaal) is een uitkomstmaat voor de met SLE gepaard gaande vermoeidheid.

1.3.6 Relevante follow-up duur
Gezien de duur van de eerder uitgevoerde klinische studies met belimumab IV is de relevante follow-up duur voor een studie met belimumab SC 52 weken, om een vergelijking tussen de beide toedieningsvormen van belimumab te kunnen maken.

1.3.7 Vereiste methodologische studiekenmerken
Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is vereist en haalbaar.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier van belimumab SC en belimumab IV en de Assessment Reports van belimumab SC en belimumab IV van de European Medicines Agency (EMA).[3,29,41,42] Tevens is in januari 2018 een literatuursearch verricht met de zoektermen: belimumab AND 'randomised OR randomized' AND 'systemic lupus erythematosus' OR SLE AND SLEDAI.
Van de 12 hits werden er 6 geëxcludeerd, een fase 3 studie in Azië, een fase 2 dose-ranging studie, twee reviews, een publicatie over de SLE Responder Index (SRI) en een publicatie over het werkingsmechanisme van belimumab.
Van de 6 overgebleven hits gaat het om drie fase 3 gecontroleerde, gerandomiseerde studies (BLISS-76, BLISS-52 en BLISS-SC), twee fase 4 studies (lange termijn follow-up) en een post-hoc analyse in een subpopulatie met hoge ziekteactiviteit uit de BLISS-76 en BLISS-52 studies met een hogere respons op belimumab.[1] Deze post-hoc analyse is belangrijk geweest voor registratie van belimumab IV en is betrokken bij de beoordeling door de EMA. Zie **bijlagen 1 en 2** voor een overzicht van de studies.
Bijlage 3 laat de geëxcludeerde studies zien en de reden van exclusie.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library zonder limiet voor publicatiedatum.
De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent belimumab SC voor behandeling van volwassenen met actieve SLE en hoge mate van ziekteactiviteit: NICE, SMC, IQWiG, EUnetHTA, HAS.
Er zijn alleen standpunten gevonden over belimumab IV, namelijk:

1. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus Erythematosus. Technology appraisal guidance. Published: 22 June 2016. nice.org.uk/guidance/ta397.[43]
2. Belimumab, 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®) SMC No. (775/12). Published 7 april 2017.[44]

2.3 Selectiecriteria

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

Voor de beoordeling van de geselecteerde onderzoeken is gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematiek.[45]

2.4 Resultaten literatuursearch

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **Bijlagen 1 en 2**.
De geëxcludeerde studies zijn weergegeven, met reden van exclusie, in **Bijlage 3**.
De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **Bijlage 4**.

3 Samenvatting resultaten initiële beoordeling

Bij de beoordeling van belimumab IV in 2012 heeft het Zorginstituut de volgende conclusies getrokken.[46]

3.1 Gunstige effecten

Toevoeging van belimumab aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze' heeft bij behandeling van volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit overeenkomstige gunstige effecten als de 'gebruikelijke behandeling naar keuze'. In een *niet vooraf gedefinieerde (post-hoc) subgroepanalyse* werd bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (positief anti-dsDNA en laag complement) het verschil berekend in percentage responders, gemeten door de SLE Responder Index (SRI). Na 52 resp. 76 wkn behandelen was het verschil in percentage responders tussen de 'gebruikelijke behandeling naar keuze' en belimumab 20% resp. 12%. Dit is hoger dan in de totale studiepopulatie (na 52 resp. 76 wkn behandelen was het verschil in percentage responders tussen de belimumab- en placebo-arm 12% resp. 7%). Het is echter onduidelijk bij welk afkappunt (m.b.t. verschil in percentage responders) er een klinisch relevant effect optreedt. Daarnaast zijn de gegevens alleen gebaseerd op de SRI-waarden. Er zijn geen gegevens over het percentage responders zoals gemeten door de afzonderlijke componenten van de SRI, de SELENA-SLEDAI, de BILAG en de PGA. Er is onvoldoende bewijs of het verschil in percentage responders gepaard gaat met een klinisch relevant effect. Na 52 wkn was er 6% verschil tussen de belimumab- en placebo-arm in percentage patiënten met verminderd prednison gebruik, zowel bij de subpopulatie met hoge mate van ziekteactiviteit als bij de totale populatie.[46]

3.2 Ongunstige effecten

Toevoeging van 10 mg/kg belimumab aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze' wordt meestal goed getolereerd. Patiënten behandeld met belimumab hadden een hogere incidentie van infuus- en overgevoeligheidsreacties en infecties t.o.v. patiënten behandeld met placebo. Het percentage patiënten met ernstige medicatie-gerelateerde bijwerkingen en het percentage stakers vanwege bijwerkingen was gelijk tussen beide studie-armen. In totaal stierven 6 (0,9%) en 3 (0,4%) van de patiënten in resp. de belimumab- en de placebo-arm.

3.3 Ervaring

De ervaring met belimumab is beperkt.

3.4 Toepasbaarheid

Belimumab is niet onderzocht en daarom niet aanbevolen bij patiënten met: ernstige actieve lupus nefritis, ernstige actieve lupus van het CZS, hiv, (een voorgeschiedenis van) hepatitis B of C, hypogammaglobulinemie of IgA–deficiëntie, een belangrijke orgaantransplantatie of een hematopoëtische stamcel/beenmerg-transplantatie in het verleden.

3.5 Gebruiksgemak

Belimumab dient intraveneus te worden toegediend op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen.

3.6 Eindconclusie therapeutische waarde

Toevoeging van belimumab IV in een dosering van 10 mg/kg aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze' heeft bij behandeling van volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaam-positieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit een gelijke therapeutische waarde als de 'gebruikelijke behandeling naar keuze'.[46]

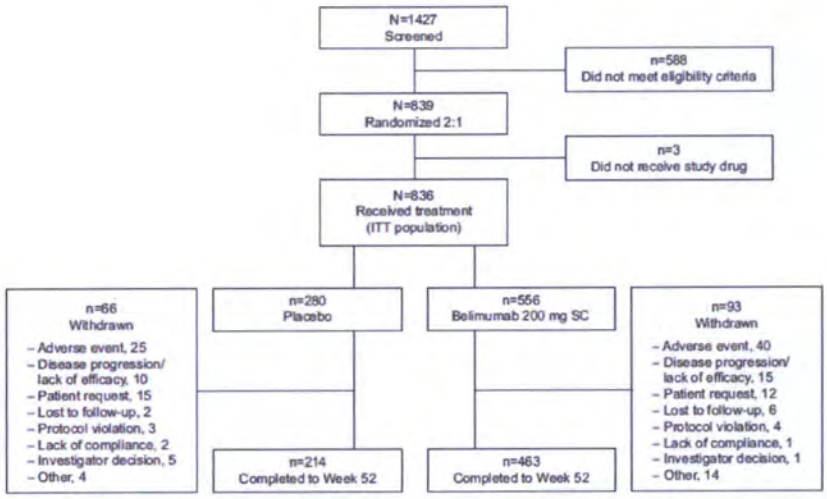
4 Resultaten

4.1 Gunstige effecten

4.1.1 Evidentie

De werkzaamheid van belimumab SC werd geëvalueerd in BLISS-SC, een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie met een duur van 52 wkn (BEL112341, clinicaltrial.gov NCT01484496).[47] Het onderzoek werd uitgevoerd in de VS, Zuid-Amerika, Europa en Azië. Aan de studie deden 836 volwassen patiënten mee met een klinische diagnose van SLE volgens de ACR classificatiecriteria (*American College of Rheumatology*). Patiënten werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als ze ernstige actieve CZS-lupus of ernstige actieve lupus nefritis hadden. Een studie-omvang van 816 patiënten (544 in belimumab- en 272 in placebo-arm) was berekend om met 90% power en een 0,05 significantie niveau een verschil van 12% in percentage responders te vinden tussen de belimumab- en de placebo-arm na 52 wkn behandelen. Dit behandelverschil was afkomstig uit de eerder uitgevoerde fase 3 studies met belimumab IV.

Figuur 3 geeft de screening en de inclusie van de patiënten weer.



Figuur 3: Patiënten-screening en –randomisatie *BLISS-SC*.[47]

De patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie hadden actieve SLE, gedefinieerd als een SS -score ≥ 8 en positieve testresultaten op antinucleaire (ANA- of anti-dsDNA) antilichamen (ANA-titer > 1:80 en/of een positieve anti-dsDNA [> 30 eenheden/ml]) bij de screening. De patiënten ontvingen een stabiele SLE behandeling (standaardbehandeling) bestaande uit de volgende middelen (als monotherapie of als combinatie): corticosteroïden, antimalariamiddelen, NSAID's of andere immunosuppressiva. Veel gebruikte middelen in de standaardbehandeling waren: corticosteroïden (86%; > 7,5 mg/dag prednison equivalent 60%), immunosuppressiva (46%) en middelen tegen malaria (69%). Er is geen strikt behandelalgoritme voor de behandeling van actieve SLE, waardoor de standaardbehandeling kan variëren. Volgens Nederlandse SLE-experts komt de standaardbehandeling van de geïncludeerde patiënten overeen met de standaardbehandeling van actieve SLE in Nederland.[48] In onderstaande tabel is de achtergrondmedicatie van de geïncludeerde patiënten gespecificeerd.

	Placebo (n=836)	Belimumab (n=556)	Total (n=836)
Medicatie [aantal (%)]			
Antimalaria middelen	189 (67,5)	391 (70,3)	580 (69,4)
Corticosteroïden	241 (86,1)	481 (86,5)	722 (86,4)
Immunosuppressiva	137 (48,9)	244 (43,9)	381 (45,6)
Azathioprine	58 (20,7)	107 (19,2)	165 (19,7)
Methotrexaat	39 (13,9)	52 (9,4)	91 (10,9)
Mycofenolaat	34 (12,1)	70 (12,6)	104 (12,4)

Tabel 1: Achtergrondmedicatie patiënten op baseline van studie *BLISS-SC*.[47]

De mediane leeftijd van de patiënten was 37 jaar (variatie: 18 - 77 jaar), het merendeel (94%) was vrouw. De patiënten werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio om eenmaal per week gedurende 52 wkn subcutaan 200 mg belimumab of placebo te krijgen. Bij start van het onderzoek had 62,2% van de patiënten een hoge ziekteactiviteit met een SS -score ≥ 10, bij 88% van de patiënten was sprake van mucocutane, bij 78% van skeletspier-, bij 8% van hematologische, bij 12% van renale en bij 8% van bloedvatbetrokkenheid. De gemiddelde SS-score van de patiënten in de belimumab- resp. placebo-arm was 10,5 ±3,2 resp. 10,3 ±3,0. Bij de randomisatie was erop toegezien dat patiëntkenmerken (inclusief achtergrondmedicatie) die mogelijk confounders zijn bij effecten van belimumab op SLE, gelijkmatig waren verdeeld over beide studiearmen.[29,47] Er is gestratificeerd voor de hoogte van de SELENA-SLEDAI score (≤ 9 vs.≥ 10) en voor serologische kenmerken van de patiënten (hoge/lage C3/C4 complementwaarde, dsDNA-waarde < 30 of ≥ 30 IU/ml).

De primaire uitkomstmaat was het aantal responders zoals gemeten door de SLE Responder Index (SRI-4) na 52 wkn behandelen, waarbij respons gedefinieerd werd als het bereiken van elk van de volgende criteria, vergeleken met de start van het onderzoek:

- ≥ 4 punten afname van de SS-score, en
- geen nieuwe British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A-orgaandomeinscore en niet meer dan één nieuwe BILAG B-orgaandomeinscore ten opzichte van de baselinescore, en
- geen verslechtering (< 0,30 toename in punten) van de algehele beoordeling door de arts (Physician's Global Assessment score [PGA])

Secundaire uitkomstmaten waren tijd tot eerste ernstige opvlamming en reductie in corticosteroïden dosis bij patiënten met aan de start van het onderzoek een prednisondosis >7,5 mg/dag. Deze subgroep betrof een deel van de patiënten, namelijk 335 belimumab patiënten en 168 placebo-patiënten.

4.1.2 Resultaten BLISS-SC

De geïncludeerde patiënten in de studie komen goed overeen met de patiënten zoals in de PICO geformuleerd. Ze hebben allen een SELENA-SLEDAI score ≥ 8 (gemiddeld 10,5 resp. 10,3 in de belimumab resp. de placebo-arm) en serologische actieve SLE (positieve testresultaten op antinucleaire (ANA- of anti-dsDNA-) antilichamen (ANA-titer ≥ 1:80 en/of een positieve anti-dsDNA [≥ 30 IU/ml]).
In de totale populatie van patiënten behandeld met belimumab SC (n=556) werd na 52 wkn een SRI-4 respons bereikt van 61,4% vs. een respons van 48,4% in de placebo-arm (n=280) (ITT-analyse). De respons op belimumab SC werd na 16 wkn bereikt en bleef behouden tot week 52. Ook de afzonderlijke componenten van de SRI-4 gaven na 52 wkn een significante verbetering in de belimumab-arm vs. de placebo-arm ($p < 0,05$).[3,47] Het verschil van 13,0 % in SRI-4 respons tussen belimumab en placebo komt overeen met een RR van 1,26 (95%BI [1,10; 1,45)], p=0,0009). Dit effect kan op basis van de in het algemeen geldende eis voor MCID

(Minimal Clinically Important Difference) als klinisch relevant worden beschouwd. Omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overlapt wordt de kwaliteit van het bewijs voor dit effect met één niveau verlaagd vanwege imprecisie. **Tabel 2** geeft resultaten van de *BLISS-SC* studie.

Vanwege de onnauwkeurigheid in de gevonden waarden voor de SRI-4-respons (95%BI [1,10;1,45]) is de kwaliteit van het bewijs voor een klinisch relevant effect van belimumab SC ten opzichte van placebo redelijk. **Tabel 3** laat de kwaliteitsbeoordeling zien van de resultaten van de studie per uitkomstmaat.

Voor het secundaire eindpunt (tijd tot) ernstige opvlamming bleken patiënten in de belimumab-arm een significante verlenging tot opvlamming te ondervinden ten opzichte van de placebo-arm (171 vs. 118 dgn, p=0,0004). Dit komt overeen met 49% minder kans op een ernstige opvlamming.
Het secundaire eindpunt 'reductie dosis corticosteroïden', uitgedrukt in percentage patiënten bij wie een reductie met ≥ 25% in dosis corticosteroïden werd bereikt van >7,5 mg/dag tot ≤7,5 mg/dag, liet geen statistisch significant verschil zien tussen belimumab en placebo. De opzet van de studie was niet geschikt om een statistisch significant verschil in corticosteroïdengebruik aan te kunnen tonen; slechts 60% van de patiënten gebruikte bij baseline > 7,5 mg/dag.

Op basis van vooraf gedefinieerde subgroepen is de SRI-4-respons bepaald voor twee subgroepen: patiënten met een SS-score ≥ 8, een lage C3 en/of C4 waarde EN een anti-dsDNA ≥30 IU/ml (n=354) enerzijds en patiënten met een SS-score ≥ 10 (n=520) anderzijds. In de eerste subgroep werd een SRI-4 respons gevonden van 64,6% in de belimumab-arm en 47,2% in de placebo-arm. Dit betekent een verschil in SRI-4 respons van belimumab vs. placebo van 17,4% overeenkomend met een RR van 1,37 (95%BI [1,10; 1,71)], p=0,005). In de tweede subgroep, patiënten met een SS-score ≥ 10, werd een SRI-4 respons gevonden van 68,8% in de belimumab-arm en 53,0% in de placebo-arm, een verschil in SRI-4 respons van belimumab vs. placebo van 15,8%. Dit effect komt overeen met een RR van 1,30 (95%BI [1,11; 1,52)], p=0,001). De omvang van deze subgroepen is substantieel in verhouding tot de totale studiepopulatie.

4.1.3 Discussie
Als grens voor klinische relevantie voor de studie met belimumab IV als Voorwaardelijk Toegelaten zorg geldt een SRI-4 respons van minimaal 51,5% in de belimumab-arm met een verschil van minimaal 19,8% ten opzichte van placebo. Bij het onderzoek naar belimumab IV in het kader van *Voorwaardelijke Toelating,* gebaseerd op een observationele studie, is de drempelwaarde voor een klinisch relevant effect hoog gelegd. Het gevonden verschil in SRI-4 responders van 17,4% tussen belimumab SC en placebo in studie *BLISS-SC* is lager dan deze 19,8% (13% in de totale populatie, 15,8% in de subgroep met SS-score ≥10 en 17,4% in de subgroep met laag C3 en/of C4 EN anti-dsDNA ≥ 30 IU/ml). Er is een aantal redenen om dit effect met belimumab SC als klinisch relevant te beschouwen:

1 De resultaten met belimumab SC zijn afkomstig uit een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, in tegenstelling tot de observationele studie (op basis van het DAiRE-register) waarmee belimumab IV wordt onderzocht gedurende de *Voorwaardelijke Toelating*;
2 De in *BLISS-SC* geïncludeerde patiënten hebben een hogere ziekteactiviteit (inclusie SS-score ≥ 8) dan de patiënten in de observationele studie (inclusie SS-score ≥ 6). De gemiddelde SS-score van patiënten in *BLISS-SC* is ≥ 10;
3 Het verschil van 19,8% in de gepoolde resultaten van de *BLISS-76* en *BLISS-52* studies is gebaseerd op een niet vooraf gespecificeerde subgroep, waardoor niet

duidelijk is of de uitgangskenmerken van de patiënten evenredig over beide studie-armen van de subgroep verdeeld waren;

4 Vanwege de lage power in de subgroep-analyse had de EMA besloten de data te poolen. De resultaten van de *BLISS-52* studie zijn echter minder representatief voor de Nederlandse populatie, omdat deze slechts 27% patiënten van het Kaukasisch ras heeft geïncludeerd. De data van de *BLISS-SC* studie zijn meer representatief voor de Nederlandse SLE-patiënten.

Tabel 2: Gunstige effecten van belimumab SC vergeleken met placebo bij patiënten met actieve SLE en hoge mate van ziekteactiviteit, na een behandelduur van 52 weken (*BLISS-SC studie*, Stohl 2017).[47]

	belimumab SC + SoC (n = 556)	*placebo + SoC (n = 280)*	*RR [95%BI] p*
primaire eindpunt			
SRI-4 responders wk 52	61,4%	48,4%	RR 1,26 [1,10;1,45] p=0,00009
SRI-4 responders wk 52 in subgroepen			
Prednisongebruik baseline			
- Prednison gebruik 0 mg	48,6% (n=74)	46,2% (n= 39)	1,05 [0,70;1,59] p=0,8
- Prednison gebruik > 0 mg en ≤7,5 mg/dag	67,1% (n=146)	48,6% (n= 72)	1,38 [1,06;1,80] p=0,02
- Prednison gebruik >7,5 mg/dag	61,7% (n=335)	48,8% (n= 168)	1,53 [0,96;2,45] p=0,08
Serologie			
- Anti-dsDNA ≥30 IU/mL	62,2% (n=402)	49,2% (n= 193)	1,26 [1,07;1,49] p=0,005
- Lage C3 en/of C4	64,3% (n= 269)	48,4% (n= 126)	1,33 [1,09;1,62] p=0,006
- Lage C3 en/of C4 ***en*** *anti-dsDNA ≥30 IU/mL*	64,6% (n= 246)	47,2% (n= 108)	1,37 [1,10;1,71] p=0,005
SELENA-SLEDAI score			
- SS ≥10	68,8% (n= 352)	53,0% (n= 168)	1,30 [1,11;1,52] p=0,001
secundaire eindpunten			
Tijd tot ernstige opvlamming	171 dgn	118 dgn	HR 0,51 [0,35;0,74] p=0,0004
Verlaging corticosteroïden dosis*	18,2%	11,9%	1,53 [0,96;2,45] p=0,08

SoC : Gebruikelijke behandeling
SRI-4: Patiënten met reductie ≥4 punten in SS-score t.o.v. uitgangswaarde **EN** geen verslechtering (geen toename ≥0,30 punten t.o.v. de uitgangswaarde) in PGA **EN** geen nieuwe BILAG A orgaan domeinscore en niet meer dan één nieuwe BILAG B orgaanscore in vergelijking met de uitgangswaarde.
* : Verlaging corticosteroïden dosis vanaf >7,5 mg/dag met ≥25% tot ≤7,5 mg/dag, gedurende wkn 40-52 bij patiënten met aan start van onderzoek een prednisondosis >7,5 mg/dag. Deze subgroepanalyse betrof 335 resp. 168 patiënten van belimumab resp. placebo groep.

Tabel 3: GRADE evidence profiel van belimumab SC versus placebo bij patiënten met actieve Systemische Lupus Erythematosus (SLE)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	**Studieopzet**	**Risk of bias**	**Inconsistentie**	**Indirect bewijs**	**Onnauwkeurigheid**	**Andere factoren**	**Belimumab SC**	**PCB**	**Relatief (95% CI)**	**Absoluut (95% CI)**		
Responders o.b.v SLE Responder Index-4 (follow up: 52 weken; vastgesteld met: SS-index score, BILAG score, PGA-score)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [a]	niet gevonden	341/556 (61,3%)	136/280 (48,6%)	**RR 1,26** (1,10 tot 1,45)	**128 meer per 1.000** (van 49 meer tot 219 meer)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie patiënten met ernstige ongunstige effecten (follow up: 52 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [b]	niet gevonden	60/556 (10,8%)	44/280 (15,7%)	**RR 0,69** (0,48 tot 0,99)	**49 minder per 1.000** (van 2 minder tot 82 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Uitleg
a. Het 95%BI omvat mogelijk zowel een niet klinisch relevant verschil als een klinisch relevant verschil in percentage responders met SRI4-score

b. Het 95%BI is breed en omvat mogelijk een niet klinisch relevant verschil als een klinisch relevant verschil in incidentie patiënten met ernstige ongunstige effecten

4.1.4 Conclusie belimumab SC gunstige effecten
Belimumab SC als toegevoegde therapie bij volwassenen met actieve, auto-antilichaampositieve SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een gebruikelijke behandeling, verhoogt waarschijnlijk (aanzienlijk) de kans op een klinisch relevante afname in SLE-ziekteactiviteit, bepaald op basis van de SRI-4 (SLE Responder Index), in vergelijking met placebo. Daarnaast ondervinden patiënten door toedoen van belimumab SC een vermindering van 49% van de kans op een ernstige opvlamming.

4.1.5 Vergelijking tussen belimumab SC en belimumab IV op gunstige effecten
Voor de registratie van belimumab SC heeft de EMA op basis van farmacokinetische studies de blootstelling aan belimumab vergeleken met de blootstelling aan belimumab bij de (reeds geregistreerde) intraveneuze toedieningsvorm.[3,42] Een farmacokinetische modellerings-studie op basis van simulatie-analyse heeft de blootstelling aan belimumab vergeleken voor belimumab SC 200 mg/week enerzijds en belimumab IV (10 mg/kg elke 4 wkn) anderzijds, toegediend aan SLE-patiënten. Hieruit bleek dat na 4 wkn toediening van belimumab SC 200 mg/week vergelijkbare steady-state concentraties van belimumab werden bereikt bij patiënten als met toediening van belimumab IV.[50]
Struemper et al voerden non-lineaire mixed-effects modellering uit om een population-based farmacokinetisch model te ontwikkelen.[51] Belimumab, subcutaan toegediend, bereikt een steady-state concentratie na 11 weken behandeling. De steady-state minimum concentratie bij belimumab in subcutane toediening was na 4 weken hoger dan die werd bereikt met belimumab intraveneus toegediend. De gemiddelde steady-state concentratie van belimumab die werd bereikt met belimumab SC was vergelijkbaar met de concentratie die met belimumab IV werd behaald.
De conclusie van de EMA luidde dat de blootstelling aan belimumab voor beide toedieningsvormen van belimumab vergelijkbaar is.

Op basis van vergelijking van de *BLISS-SC* studie enerzijds en de gepoolde fase 3 studies met belimumab IV (*BLISS-76* en *BLISS-52*) anderzijds, is het verschil in percentage SRI-4 responders voor de totale populatie vergelijkbaar: 61,4% vs. 48,4% voor de belimumab- resp. de placebo-arm in de *BLISS-SC* studie en 51% vs. 39% voor de belimumab- resp. de placebo-arm in de gepoolde *BLISS-IV* studies.[46] Dit komt neer op een verschil in SRI-4 responders tussen belimumab en placebo van 13% in de *BLISS-SC* studie resp. 12% in de gepoolde *BLISS-IV* studies. Het verschil tussen belimumab en placebo voor percentage SRI-4 responders uit een subgroep van de gepoolde belimumab IV studies met hoge ziekteactiviteit was 19,8%. In een vergelijkbare subgroep van de *BLISS-SC* studie blijkt het verschil 17,4% te zijn.[1] Dit verschil is numeriek kleiner maar voor de secundaire eindpunten 'patiënten met ernstige opvlammingen' en 'patiënten die corticosteroïden dosis kunnen verlagen' is het verschil tussen belimumab en placebo wat groter in de *BLISS-SC* studie vergeleken met de belimumab IV studies.
Tabel 4 laat de SRI-4 responspercentages zien in de *BLISS-SC* studie (BEL 112341) en de gepoolde *BLISS-52* (C 1057) en *BLISS-76* (C 1056) studies voor patiënten met hoge ziekte-activiteit.[1,3]

Hoewel de populaties van de *BLISS-IV* studies en de *BLISS-SC* studie verschillen vertonen met betrekking tot o.a. etniciteit en achtergrondmedicatie, kan op basis van voorgaande vergelijking geconcludeerd worden dat het effect van belimumab, onafhankelijk van de toedieningsvorm subcutaan of intraveneus, reproduceerbaar is bij de totale studiepopulatie en bij vergelijkbare subgroepen met hoge ziekteactiviteit.

Tabel 4: Resultaten *BLISS-SC* en gepoolde resultaten *BLISS-52/BLISS-76* bij patiënten met anti-dsDNA ≥30 IU/ml EN laag C3 en/of C4 complement.[3]

Subgroup	Anti-dsDNA positive AND low complement				
	Pooled C1056 + C1057 - IV			BEL112341 - SC	
	Placebo (n=287)	1 mg/kg (n=284)	10 mg/kg (n=305)	Placebo (n=108)	200 mg (n=248)
SRI response rate at Week 52[a]					
n	287	284	305	108	246
Responders, %	31.7	41.5	51.5	47.2	64.6
Observed difference vs. placebo (%)	-	9.8	19.8	-	17.41
OR (95% CI) vs. placebo		1.8 (1.2, 2.5)	2.7 (1.9, 3.9)		2.23 (1.36, 3.64)
p-value	-	0.0020	<0.0001	-	0.0014

Daarnaast zijn er voor belimumab IV nieuwe gegevens beschikbaar gekomen op basis van lange termijn follow-up studies. Deze langetermijndata ondersteunen de eerdere in de fase 3 studies gevonden data over effectiviteit en afname in corticosteroïd dosis behoefte met belimumab IV.[52,53,54]

4.1.6 Conclusie vergelijking belimumab SC en belimumab IV op gunstige effecten
Belimumab SC en belimumab IV toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling van patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks de gebruikelijke behandeling, hebben vergelijkbare gunstige effecten met betrekking tot het bewerkstelligen van een klinisch relevante afname in SLE-ziekteactiviteit, bepaald op basis van de SRI-4 (SLE Responder Index), in vergelijking met placebo. Op basis van farmacokinetische studies luidt de conclusie dat de blootstelling aan belimumab, na het bereiken van een steady-state concentratie, vergelijkbaar is bij behandeling met de intraveneuze en de subcutane toedieningsvorm van belimumab.

4.2 Ongunstige effecten

4.2.1 Evidentie
De meest voorkomende en ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan een behandeling met belimumab SC, vergeleken met behandeling met placebo, zijn opgenomen in **Tabel 5**.[3,29,47]
De meest frequent optredende ongunstige effecten waren (opportunistische) infecties (bij 55,4% vs. 56,8% van de patiënten in de groep met belimumab SC resp. de placebogroep). De incidentie van ongunstige effecten die op zijn minst mogelijk gerelateerd waren aan de studiemedicatie was 31,1% resp. 26,1% in de belimumab SC-groep resp. de groep met placebo. De meeste ongunstige effecten waren mild tot matig van aard, zowel in de belimumab- als in de placebo-arm. Omdat de toedieningsvorm van belimumab subcutaan is, kunnen er injectieplaats-reacties optreden. Vergeleken met een placebo injectie gaf belimumab SC meer lokale reacties op de injectieplaats (6,1% na belimumab injectie versus 2,5% na placebo injectie). Er zijn geen ernstige injectieplaats-reacties gerapporteerd.

De incidentie van ernstige ongunstige effecten in studie *BLISS-SC* was 10,8% (n=60) resp. 15,7% (n=44) voor de belimumab- resp. de placebo-arm (infecties, ongunstige effecten op nieren en urinewegstelsel en op het centraal zenuwstelsel). Op basis van deze incidentie is de RR belimumab vs. placebo voor incidentie van ernstige ongunstige effecten 0,69 (95%BI [0,48;0,99], p=0,04).
De incidentie van ernstige ongunstige effecten die ertoe leidden dat de studiemedicatie moest worden gestopt was 7,2% resp. 8,9% in de belimumab-

resp. de placebo-arm, leidend tot een RR van belimumab vs. placebo voor incidentie van ernstige ongunstige effecten van 0,81 (95%BI [0,50;1,30], p=0,38). Dit verschil is statistisch niet significant vanwege te kleine aantallen.
In de *BLISS-SC* studie werden drie doden gerapporteerd in de belimumab groep (0,5%; 3 infecties) en twee doden in de placebo groep (0,7%; 1 vasculair en 1 SLE-gerelateerd [trombocytopenie]).

Tabel 5: Ongunstige effecten van belimumab SC vergeleken met placebo bij patiënten met actieve SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit.[3,29]

	belimumab SC + SoC (n = 556)	*placebo + SoC (n = 280)*
meest frequente (incidentie > 10%)		
(parasitaire) infecties	55,4%	56,8%
Gastro-intestinale effecten	22,5%	24,3%
Musculoskeletale effecten	22,3%	23,6%
Effecten op zenuwstelsel	20,0%	18,9%
Ernstige		
(parasitaire) infecties	4,1%	5,4%
Effecten op nier en urinewegstelsel	1,4%	2,5%
Effecten op zenuwstelsel	1,4%	2,1%
Leidend tot staken studiemedicatie		
	7,2%	8,9%

4.2.2 Discussie
Het bewijs voor een voordeel van belimumab SC in vergelijking met placebo voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten is, vanwege imprecisie met één niveau verlaagd naar redelijk van kwaliteit (zie **Tabel 3**).

4.2.3 Conclusie belimumab SC ongunstige effecten
Belimumab SC toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als placebo en wordt over het algemeen goed verdragen.

4.2.4 Vergelijking tussen belimumab SC en belimumab IV op ongunstige effecten
Belimumab IV toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling gaf in beide fase 3 studies (*BLISS-52 en BLISS-76*) een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als placebo (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling). In de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies waren (naast infecties), de meest gemelde bijwerkingen in de placebo- resp. de belimumab-arm hoofdpijn (26% vs 23% en 14% vs 16%), gewrichtspijn (12% vs 11% en 16% vs 15%) en misselijkheid (11% vs 8% en 10% vs 17%).[41,42,46] Op basis van gegevens uit een langetermijn follow-up van *BLISS-52* en *BLISS-76* is gebleken dat in patiënten die tot 7 jaar behandeld werden met belimumab IV, de ongunstige effecten gelijk bleven of zelfs verminderden.[52]
Observationele data uit de *OBSERVE*-studie in Duitsland tonen aan dat belimumab IV goed wordt verdragen en dat slechts 6 van de 102 patiënten (5,9%) de behandeling binnen 6 maanden stopten.[56]

4.2.5 Conclusie vergelijking belimumab SC en belimumab IV op ongunstige effecten
Belimumab SC en belimumab IV toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling van patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks de gebruikelijke behandeling, hebben beide een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als placebo, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling. Voor belimumab IV, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling is in langetermijn follow-up studies aangetoond dat zich geen nieuwe of onverwachte ongunstige effecten voordoen.

4.3 Ervaring
Belimumab SC is in november 2017 geregistreerd door de EMA. Belimumab IV heeft sinds augustus 2011 marktautorisatie in de EU. In het klinische studieprogramma van belimumab IV zijn meer dan 2000 patiënten geïncludeerd, waarvan sommigen meer dan 7 jaar zijn gevolgd. De sinds 2011 opgedane post-marketing ervaring is gebaseerd op o.a. fase 4 studies waarin in totaal 603 patiënten gedurende 12 maanden zijn gevolgd.[57] Ook resultaten van internationale registers zijn gepubliceerd, o.a. OBSERVE.[56,58-61] Nederlandse ervaring met belimumab IV wordt vastgelegd in het DAiRE register. Hierin zijn 30-40 SLE-patiënten opgenomen die behandeld worden met belimumab IV.[2]

De ervaring met belimumab SC en belimumab IV is weergegeven in **Tabel 6**.

Tabel 6: Ervaring met belimumab SC en belimumab IV (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling)[3,29,41,42]

	belimumab SC	*belimumab IV*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		x
ruim: > 10 jaar op de markt		

4.3.1 Conclusie ervaring
De ervaring met belimumab SC is beperkt. Belimumab IV is meer dan 6 jaar op de markt. De ervaring met belimumab IV kan als voldoende worden beschouwd, op basis van behandelingen in Nederland en andere landen.

4.4 Toepasbaarheid
Contra-indicaties
Geen

Specifieke groepen
De ervaring met belimumab bij ouderen en patiënten met een beperkte nierfunctie of leverfunctie is beperkt. Het is niet waarschijnlijk dat een dosisaanpassing nodig is bij gebruik bij deze groepen.[29] Belimumab is niet onderzocht en wordt niet aangeraden bij de volgende groepen[29]:
- kinderen onder 18 jaar
- patiënten met ernstige actieve lupus van het centrale zenuwstelsel
- patiënten met ernstige actieve lupus nefritis
- HIV-patiënten
- patiënten met voorgeschiedenis van, of aanwezige, hepatitis B of C
- patiënten met hypogammaglobulinemie (IgG <400 mg/dl) of IgA-deficiëntie (IgA <10 mg/dl)
- patiënten die een belangrijke orgaantransplantatie, een hematopoëtische stamcel-/beenmergtransplantatie of een niertransplantatie hebben ondergaan.

Interacties
Er is geen onderzoek naar geneesmiddel interacties uitgevoerd. Belimumab heeft een werkingsmechanisme gericht op B-cellen; voorzichtigheid is geboden wanneer belimumab samen met een andere op B-cellen gerichte therapie of met cyclofosfamide wordt toegediend.[29]

Waarschuwingen en voorzorgen
Toediening van belimumab kan resulteren in overgevoeligheidsreacties.[29] De eerste toediening met belimumab SC moet gebeuren onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Hierna kan de patiënt zelf of een verzorger het middel toedienen, als de beroepsbeoefenaar dit verantwoord en gewenst acht.[29]

Zwangerschap en borstvoeding
Belimumab mag niet tijdens de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.[29]

4.4.1 Conclusie
Belimumab is een specialistisch geneesmiddel en is beperkt onderzocht in specifieke groepen of in interactie met andere geneesmiddelen. Om het risico op overgevoeligheidsreacties te verminderen en deze te kunnen behandelen, moet de eerste toediening van belimumab SC door een beroepsbeoefenaar gebeuren.

4.5 Gebruiksgemak

Gebruiksgemak van belimumab SC en belimumab IV is weergegeven in **Tabel 7**.

Tabel 7: Gebruiksgemak van belimumab SC vergeleken met belimumab IV.[29,41]

	belimumab SC	*belimumab IV*
Toedieningswijze	subcutaan	intraveneus
Toedieningsfrequentie	1x per week	1x per 4 weken

4.5.1 Discussie
Belimumab SC is beschikbaar als autoinjector die thuistoediening mogelijk maakt. Als de behandelaar dit verantwoord en gewenst acht kan belimumab SC via de autoinjector door (een verzorger van) de patiënt zelf worden toegediend. Subcutane toediening kent een groter gebruiksgemak in vergelijking met intraveneuze toediening. Toediening van belimumab SC subcutaan is éénmaal per week in een vaste dosering, onafhankelijk van het gewicht van de patiënt. De autoinjector is na opwarmen tot kamertemperatuur direct gereed voor toediening.
Belimumab IV heeft een toedieningsfrequentie van 1x per 4 weken met doseringsaanpassing op gewicht. Voorbereiding van de intraveneuze toediening en het infuus toedienen nemen ca. 1½ uur in beslag.[29,41]

4.5.2 Conclusie
Zowel behandelaren als patiënten geven in het algemeen de voorkeur aan subcutane toediening boven intraveneuze toediening. Het gebruik van belimumab SC via de autoinjector is geassocieerd met gebruiksgemak, met name doordat thuistoediening mogelijk is.

4.6 Eindconclusie therapeutische waarde
Belimumab SC als toegevoegde therapie bij volwassenen met actieve, auto-antilichaampositieve SLE en een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een gebruikelijke behandeling, verhoogt waarschijnlijk (aanzienlijk) de kans op een klinisch relevante afname in SLE-ziekteactiviteit, bepaald op basis van de SRI-4 (SLE Responder Index), in vergelijking met placebo. Daarnaast ondervinden patiënten door toedoen van belimumab SC een vermindering van 49% van de kans op een ernstige opvlamming. Op basis van de ongunstige effecten in studie BLISS-SC luidt de conclusie dat belimumab SC een vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft als placebo en over het algemeen goed wordt verdragen.
Belimumab subcutaan (Benlysta®) als toegevoegde therapie aan de gebruikelijke behandeling bij actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement) heeft daarmee een therapeutische meerwaarde in vergelijking met de gebruikelijke behandeling. Op basis van een

indirecte vergelijking tussen de subcutane en de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab, gebruikmakend van farmacokinetische studies, luidt de conclusie dat beide toedieningsvormen een gelijke therapeutische waarde hebben.

5 Stand van de wetenschap en praktijk

Belimumab (Benlysta®), zowel in subcutane als in intraveneuze toedieningsvorm, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij actieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.

6 Literatuur

1. van Vollenhoven RF, Petri MA et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1343- 9.
2. Zorginstituut Nederland. Voorwaardelijke toelating belimumab (Benlysta®) bij actieve, auto-antilichaampositieve SLE. https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/voorwaardelijke-toelating-belimumab-benlysta-bij-actieve-auto-lichaampositieve-sle. 15 februari 2018.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Variation Assessment report Benlysta®/belimumab. EMA/CHMP/346577/2017. London. 14 December 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002015/WC500240390.pdf
4. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1785- 96.
5. Robak E, Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. CurrDrug Targets. 2009;10(1):26- 37.
6. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 2009;119(5):1066- 73.
7. Dennis GJ. Belimumab: a BLyS- specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(1):143- 9.
8. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007;369(9561):587- 96.
9. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. NEnglJ Med. 2008;358(9):929- 39.
10. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56(7):481- 90.
11. Bandeira M, Buratti S et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile- onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15(8):515- 20.
12. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(3):352- 61.
13. Gill JM, Quisel AM et al. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician. 2003;68(11):2179- 86.
14. Hahn BH, McMahon MA et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797- 808.
15. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006;15(5):308- 18.
16. Ryden- Aulin M, Boumpas D et al. Off- label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000163.
17. Pons- Estel GJ, Alarcon GS et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):257- 68.
18. Johnson AE, Gordon C et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. Arthritis Rheum. 1995;38(4):551- 8.
19. Robinson D, Aguilar D et al. Impact of systemic lupus erythematosus on health, family, and work: the patient perspective. Arthritis Care & Research. 2010;62(2):266- 73.
20. Gladman DD, Urowitz MB et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2003;30(9):1955- 9.
21. Yurkovich M, Vostretsova K et al. Overall and cause- specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta- analysis of observational studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(4):608- 16.

22. Bernatsky S, Boivin JF et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 2006;54(8):2550- 7.
23. Kalunian K, Merrill J. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. CurrMed Res Opin. 2009;25(6):1501- 14.
24. Bertsias GK, Ioannidis JP et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2074- 82.
25. Bertsias GK, Tektonidou M et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA- EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1771- 82.
26. van Vollenhoven RF, Mosca M et al. Treat- to- target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):958- 67.
27. Bertsias G, Ioannidis JP et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195- 205.
28. Al Sawah S, Zhang X et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus- the Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000066.
29. European Medicines Agency. SmPC Benlysta subcutaan 200 mg. 2017.
30. Benson MJ, Dillon SR et al. Cutting edge: the dependence of plasma cells and independence of memory B cells on BAFF and APRIL. J Immunol. 2008;180(6):3655- 9.
31. Baker KP, Edwards BM et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3253- 65.
32. Furie RA, Petri MA et al. Novel evidence based systemic lupus erythematosus responder index. ArthritisRheum. 2009;61(9):1143- 51.
33. Luijten KM, Tekstra J et al. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. Autoimmun Rev. 2012;11(5):326- 9.
34. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. BestPractResClin Rheumatol. 2005;19(5):685- 708.
35. Bertsias GK, Ioannidis JP et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus: literature based evidence for the selection of endpoints. Ann Rheum Dis. 2009;68(4):477- 83.
36. Gladman DD, Urowitz MB et al. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2000; 27: 377-9.
37. Yee CS, Farewell V et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. Arthritis Rheum. 2006;54(10):3300- 5.
38. Food & Drug Administration. Briefing Document for the Arthritis Advisory Committee Meeting. Benlysta®/Belimumab BLA 125370. Silver Spring, 2010. Beschikbaar via: www.fda.gov
39. Navarra SV, Guzman RM et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo- controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721- 31.
40. Furie R, Petri M et al. A phase III, randomized, placebo- controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918- 30.
41. European Medicines Agency. Benlysta® (belimumab intraveneus) SmPC. 2014.
42. European Medicines Agency. Assessment report Benlysta®/belimumab. Procedure No. EMEA/H/C/002015. London. 9 Augustus 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

_Public_assessment_report/human/002015/WC500110152.pdf
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus Erythematosus. Technology appraisal guidance. Published: 22 June 2016. nice.org.uk/guidance/ta397.
44. Scottish Medicines Consortium (NHS, Scotland). Belimumab, 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®) SMC No. (775/12). Published 7 april 2017. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_belimumab_Benlysta_Final_March_2012_amended_300312_for_website.pdf
45. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). 2015. via https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf.
46. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport belimumab (Benlysta®). Diemen, 2012.
47. Stohl W, Schwarting A et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: A randomized, double- blind, placebo-controlled, 52- week study. Arthritis Rheumatol. 2017.
48. Verklaring Nederlandse SLE-experts over achtergrondmedicatie in BLISS-SC. 17 december 2017
49. Parks D, Ramachandran S et al. Indirect Comparative Clinical Effectiveness of Intravenous and Subcutaneous Formulations of Belimumab for the Treatment of Adult Patients with Active, Autoantibody- Positive Systemic Lupus Erythematosus with High Disease Activity. Ann Rheum Dis. 2017;76(Suppl 2):857- 8.
50. Yapa SW, Roth D et al. Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus Phase 3 program. Lupus. 2016;25(13):1448- 55.
51. Struemper H, Thapar M, Roth D. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Belimumab Administered Subcutaneously in Healthy Volunteers and Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Clin Pharmacokinet. 2017.
52. Ginzler EM, Wallace DJ et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2014;41(2):300- 9.
53. Bruce IN, Urowitz M et al. Long- term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Lupus. 2016;25(7):699- 709.
54. van Vollenhoven RF, Petri M et al. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. Arthritis Rheumatol. 2016;68(9):2184-92.
55. Bucher HC, Guyatt GH et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta- analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(6):683- 91.
56. Schwarting A, Schroeder JO et al. First Real- World Insights into Belimumab Use and Outcomes in Routine Clinical Care of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Results from the OBSErve Germany Study. Rheumatol Ther. 2016;3(2):271- 90.
57. Askanase AD, Yazdany J, Molta CT. Post- marketing experiences with belimumab in the treatment of SLE patients. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(3):507- 17, viii.
58. Touma Z, Sayani A et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSErve Canada Study. Rheumatol Int. 2017.

59. Cortes J, Andreu JL et al. Evaluation of Use of Belimumab In Clinical Practice Settings (Observe Study) In Spain: Health Resource Utilization and Labour Absenteeism. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(7):A534.
60. Collins CE, Dall'Era M et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24- month results from the OBSErve study in the USA. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000118.
61. Scheinberg M, de Melo FF et al. Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: from clinical trials to real- life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1719- 23.
62. Zhang F, Bae SC, Bass D et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. Ann Rheum Dis. 2018 Jan 2. pii: annrheumdis-2017-211631. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211631. [Epub ahead of print]

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies belimumab SC

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur**	**Aantal patiënten**	**Patiëntkenmerken**	**Interventie en vergelijkende behandeling**	**Relevante uitkomstmaten**	**Commentaar, risk of bias**
Stohl, 2017 (ref 47) CHMP Assessment report Benlysta (ref 29)	Multicenter internationale dubbelblinde fase 3 RCT *BLISS-SC* Follow-up: 52 wkn, iedere 28 dgn. Eindevaluatie wk 52.	Belimumab SC 200 mg/week + SOC: xxx patiënten Placebo + SOC: yyy patiënten	Actieve SLE (definitie!!)	Belimumab SC 200 mg/week + SOC[d] vs Placebo + SOC[d]	Primair: Effectiviteit (percentage patiënten met SRI4 respons op wk 52) Ongunstige effecten Secundair: Tijd tot ernstige opvlamming Reductie corticosteroïden dosis QoL	

SC = subcutaan
SoC = standaardbehandeling
SRI4 = SLE Responder Index met reductie ≥4 punten in SS-score

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies voor vergelijking tussen belimumab SC en belimumab IV

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur**	**Aantal patiënten**	**Patiënt-kenmerken**	**Interventie en vergelijkende behandeling**	**Relevante uitkomstmaten**	**Commentaar, risk of bias**
Parks, 2017 (ref 49)	Indirecte vergelijking. Follow-up: 52 wkn	N=1375	Actieve SLE (definitie!!	Belimumab IV, Belimumab SC, Placebo	SRI SS reductie ≥4 Severe	
Yapa, 2016 (ref 50)	Post-hoc farmacokinetische modelering en simulatiestudie Follow-up: ged. 10 wkn na éénmalige dosis, 17 wkn na meerdere doses	N=134	Gezonde vrijwilligers	Belimumab IV + belimumab SC	Evaluatie farmacokinetiek en blootstelling na sc of iv toediening	
Struemper, 2017 (ref 51)	Post-hoc farmacokinetische modellering- en simulatiestudie. Follow-up: duur van klinische studies	N=134 N=554 N=833	Gezonde vrijwilligers Actieve SLE Actieve SLE	Belimumab IV + belimumab SC	Evaluatie farmacokinetiek en blootstelling na sc of iv toediening	
Navarra, 2011 (ref 39)	Dubbelblinde fase 3 RCT *BLISS-52* (A2) Follow-up: 52 wkn	N=865	actieve[a], auto-antilichaam-positieve[b] SLE *(Oost-Europa, Zuid-Amerika, Azië)*	Belimumab IV[c] + SOC[d] vs Placebo + SOC[d]	Primair: Effectiviteit (percentage responders SLE Responder Index op wk 52)	mITT[e] analyse De persoon die verantwoordelijk was voor het bijhouden van de geneesmid-delenvoorraad was niet geblindeerd
EPAR belim IV, 2011 (ref 42) Furie, 2011 (ref 40)	Dubbelblinde fase 3 RCT *BLISS-76* (A2) Follow-up: 76 wkn	N=819	actieve[a], auto-antilichaam-positieve[b] SLE *(Europa, VS, Canada, Israel)*	Belimumab IV[c] + SOC[d] vs Placebo + SOC[d]	Primair: Effectiviteit (percentage responders SLE Responder Index op wk 52)	mITT[e] analyse De persoon die verantwoordelijk was voor het bijhouden van de geneesmid-delenvoorraad was niet geblindeerd

Van Vollenhoven, 2012 (ref 1)	Post-hoc analyse pooled data *BLISS-52* (ref 39) en *BLISS-76* (ref 40) Follow-up: 52 weken; dag 0, 14, 28 en vervolgens elke 28 dgn Eindevaluatie wk 52	N=1684	actieve SLE	Belimumab IV combinatie met SoC 3 groepen: A. belimumab IV 1mg/kg+SoC B.belimumab IV 10mg/kg+SoC C. placebo+ SoC	Evaluatie voorspellend vermogen baseline parameters op SRI respons na belimumab behandeling	
Bruce, 2016 (ref 53)	Open-label extensie van fase 3 studie Follow-up: 6 jaar	N=998	actieve SLE	Belimumab IV + SOC Behandeling iedere 28 dgn	Evaluatie effectiviteit op ontwikkelen orgaanschade (SLICC Damage Index (SDI))	mITT[e] analyse
Ginzler, 2014 (ref 52)	Open-label extensie van fase 3 studie Follow-up: 7 jaar, iedere 8 wkn evaluatie	N=345	actieve SLE	Belimumab IV + SOC Behandeling iedere 28 dgn	Evaluatie veiligheid en effectiviteit op ziekteactiviteit (SELENA-SLEDAI, PGA, BILAG en SLE Flare Index), serologie en steroïde gebruik.	mITT[e] analyse
Schwarting, 2016 (ref 56)	Retrospectieve observationele studie *OBSERVE* Follow-up: na 6 mnd belimumab behandeling en 6 mnd voorafgaand aan start studie	N=102	actieve SLE	Belimumab IV + SOC	Evaluatie veiligheid en effectiviteit op klinische respons en steroïden gebruik	

SLE = systemische lupus erythematosus

[a] SELENA-SLEDAI score van ≥ 6 (SELENA = 'safety of estrogens in systemic lupus erythematosus national assessment'; SLEDAI = 'systemic lupus erythematosus disease activity index').
[b] Positieve testresultaten op antinucleaire antilichamen (ANA-titer ≥ 1:80 en/of positieve anti-dsDNA antilichaamspiegels (≥ 30 IE/ml)).
[c] 10 mg/kg of 1 mg/kg.
[d] Standaard behandeling = NSAIDs, antimalaria middelen, corticosteroïden en/of andere immunosuppressiva (azathioprine, methotrexaat en mycofenolaatmofetil).
[e] mITT ('modified ITT') = alleen patiënten die ten minste 1 dosis van belimumab of placebo hadden gehad.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

1. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea.
   Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, Roth DA, Zheng J, Tanaka Y.
   Ann Rheum Dis. 2018 Jan 2. pii: annrheumdis-2017-211631. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211631. [Epub ahead of print]
2. Clinical trial parameters that influence outcomes in lupus trials that use the systemic lupus erythematosus responder index.
   Kalunian KC, Urowitz MB, Isenberg D, Merrill JT, Petri M, Furie RA, Morgan-Cox MA, Taha R, Watts S, Silk M, Linnik MD.
   Rheumatology (Oxford). 2018 Jan 1;57(1):125-133. doi: 10.1093/rheumatology/kex368.
3. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis.
   Borba HH, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R.
   BioDrugs. 2014 Apr;28(2):211-28. doi: 10.1007/s40259-013-0074-x. Review.
4. Belimumab: in systemic lupus erythematosus.
   Burness CB, McCormack PL.
   Drugs. 2011 Dec 24;71(18):2435-44. doi: 10.2165/11208440-000000000-00000. Review.
5. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index.
   Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW.
   Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1143-51. doi: 10.1002/art.24698.
6. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus.
   Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW.
   Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1168-78. doi: 10.1002/art.24699.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2017	Samenvatting van de productkenmerken belimumab SC (Benlysta®)[29]
EMA	2017	Assessment Report belimumab SC (Benlysta®)[3]
EMA / CBG	2014	Samenvatting van de productkenmerken belimumab IV (Benlysta®)[41]
EMA	2011	European Assessment Report (EPAR) belimumab IV (Benlysta®)[42]
EULAR	2008	Recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[27]
EULAR Task Force	2014	Treat to Target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force[26]

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van belimumab (Benlysta®) voor de indicatie volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling

Voor (her)beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 24 oktober 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014031242
Volgnummer	2017045062
Contactpersoon	
Auteur(s)	J. Enzing
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	
Fabrikant	GlaxoSmithKline B.V.

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Geregistreerde indicatie—5
1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7
2.1 Aantal patiënten—7
2.2 Substitutie—8
2.3 Kosten per patiënt per jaar—8
2.4 Aannames—9

3 Budget impact analyse—11
3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11

4 Conclusie—13

5 Referenties—15

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor belimumab (Benlysta®) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) die ondanks standaardbehandeling een hoge mate van ziekteactiviteit hebben (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en een lage complementspiegels). Deze verwachte kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele farmaco-economische toetsing noodzakelijk is. Indien de budget impact minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor farmaco-economische beoordeling laag. De toetsing van de verwachte kosten vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot de therapeutische waarde een startpunt voor de beoordeling van de effectiviteit en de mogelijke beoordeling kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt in principe uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten, met de indicatie die de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) gaat beoordelen op therapeutische gelijke/meerwaarde, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar halen. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Belimumab (Benlysta®) is geregistreerd voor 'volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en lage complementspiegels), ondanks een standaardbehandeling'.

SLE is een systemische auto-immuunziekte, gekenmerkt door een heterogeen ziektebeeld en een afwisseling van actieve ziekteperiodes met klachtenvrije periodes. De ziekte is progressief, mede door het optreden van immuun-gemedieerde orgaanschade. SLE kan zich manifesteren in meerdere systemen, waaronder de huid, gewrichten, nieren, centraal zenuwstelsel (CNS), hart- en bloedvaten, longen, sereuze vliezen (peritoneum, longvlies, pericard), en het hematogische- en immuunsysteem. Patiënten hebben doorgaans een combinatie van verschillende klinische symptomen (1-3).

Belimumab (Benlysta®) bestaat in een (nog niet tot de markt toegelaten[1]) subcutane variant (SC) en een intraveneuze variant (IV). Deze laatste variant is per 1 juli 2015 voorwaardelijk toegelaten (VT) tot het basispakket van de Zvw voor een periode van 4 jaar. De voorwaarde voor vergoeding van deze variant gedurende die periode is dat patiënten deelnemen aan onderzoek (VT-onderzoek) naar de (kosten)effectiviteit van belimumab. Deze budget impact analyse betreft beide toedieningsvormen van belimumab.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De standaardbehandeling van SLE-patiënten zonder aandoening aan belangrijke organen bestaat uit glucocorticosteroïden, antimalariamiddelen en non-steroïdal

[1] Wel heeft de EMA op 17 september 2017 een positieve opinie gegeven.

anti-inflammatory drugs (NSAID's). Daarnaast kunnen immunosuppressiva in matig-ernstige SLE gebruikt worden (4). Voorbeelden van immunosuppressiva zijn methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil (MMF).

Belimumab (Benlysta®) is een aanvulling op deze standaardbehandeling.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Er zijn in Nederland ongeveer 3.000 tot 4.500 patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) met een variërende ziektelast (5). Een beperkt deel van hen heeft, ondanks een standaardbehandeling, een hoge mate van ziekteactiviteit, en komt in aanmerking voor behandeling met belimumab (6).
In 2012 schatte de beroepsgroep dat circa 10 tot 40 patiënten per jaar in aanmerking zouden kunnen komen voor de behandeling met belimumab (7). Het aantal inclusies binnen het VT-onderzoek (gestart medio 2015) van belimumab IV was eind december 2016 15 patiënten (7).
Voor de berekening van de budget impact wordt aangenomen dat op het moment van eventuele toelating tot het verzekerde pakket van belimumab (zowel SC als IV), 30 patiënten in behandeling zullen zijn met belimumab IV binnen het VT-onderzoek. Nederlandse behandelaren verwachten dat op dat moment patiënten in hoge mate overstappen van deze IV toediening naar de dan nieuw beschikbare SC toediening, vanwege een groter gebruiksgemak en de vaste dosering (in tegenstelling tot de gewichtsafhankelijke dosering bij IV). We nemen aan dat deze substitutie 100% is en dat alle nieuwe patiënten de SC toedieningsvorm gebruiken.
Voor het ramen van het aantal nieuw startende patiënten is uitgegaan van de door de fabrikant aangeleverde gemiddelde uptake van belimumab IV in vier Europese landen die geen vergoedingsrestricties kennen (Duitsland, Spanje, Italië en Frankrijk; niet gepubliceerde gegevens vanuit de fabrikant). Het maandelijks aantal daar verkochte flacons is naar aantal patiënten omgerekend op basis van het gemiddelde gewicht (twee scenario's: 70 kg en 80 kg).
In het derde jaar na markttoetreding was het gemiddelde aantal gebruikers in deze landen tussen de 4,7 en 5,3 patiënten per miljoen inwoners. Het CBS verwacht dat Nederland in 2020 zo'n 17,4 miljoen inwoners telt (8). Dit gecombineerd, komt neer op 82 tot 92 nieuwe patiënten die in het derde jaar na marktintroductie behandeld zullen worden met belimumab in Nederland, zie tabel 1. Deze instroom van patiënten is een toevoeging op de patiënten die momenteel al in behandeling zijn binnen het VT-onderzoek.
De cijfers van het aantal gebruikers zijn gebaseerd op situaties waarin alleen de IV toedieningsvorm beschikbaar was. Deze budget impact analyse betreft de situatie waarin ook de SC toedieningsvorm beschikbaar zal zijn. We nemen aan, mede gezien de ernst van de indicatie, dat deze uptake vergelijkbaar is. Dus dat er geen extra patiënten in behandeling komen vanwege de beschikbaarheid van een nieuwe toedieningsvorm, ondanks dat deze laagdrempeliger is.

Tabel 1: Geschatte aantal volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en lage complementspiegels) ondanks een standaardbehandeling, dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met belimumab

	2018	2019	2020
Aantal behandelde patiënten per miljoen inwoners	*1,5 - 1,7*	*2,9 - 3,3*	*4,7 - 5,3*
Aantal inwoners Nederland (4)	*17,2 miljoen*	*17,3 miljoen*	*17,4 miljoen*
Aantal patiënten behandeld met belimumab, gestart in of na 2018	26-29	50-57	82-92
Bestaande patiënten (VT)	30	30	30
Aantal patiënten behandeld met belimumab (in jaar x)	**56-59**	**80-87**	**112-122**

2.2 Substitutie

Er zijn geen andere geneesmiddelen dan belimumab geregistreerd als aanvulling op de standaardbehandeling van deze aandoening. We nemen daarom aan dat belimumab geen andere geneesmiddelen direct zal vervangen.

Mogelijk dat doseringen binnen de standaardbehandeling voor bepaalde patiënten aangepast kunnen worden na toevoeging van belimumab. Dit is niet gekwantificeerd, we nemen aan dat dit een verwaarloosbare invloed heeft op de kosten vergeleken met de geneesmiddelkosten van belimumab.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Zoals eerder gezegd onderscheiden we twee toedieningsvormen van belimumab, de subcutane en de intraveneuze. De behandeling met beide toedieningsvormen is langdurig.
De subcutane variant betreft één toediening per week (200 mg) waarbij tussen patiënten geen variatie bestaat in dosering of toedieningsfrequentie (6). De apotheekinkoopprijs van de hiervoor wekelijks benodigde voorgevulde pen (200 mg) is €248,62. Uitgaande van 100% therapietrouw zijn de jaarlijkse geneesmiddelkosten per patiënt €12.928 (52 * €248,62; zie tabel 2).
De intraveneuze variant is gewichtsafhankelijk (10 mg/kg) en vindt plaats op dag 0, 14, 28 en vervolgens elke vier weken. De fabrikant geeft aan dat de prijsstelling van de subcutane toedieningsvorm is afgestemd op de gemiddelde prijs per patiënt van de intraveneuze toedieningsvorm. Hierdoor nemen we aan dat de gemiddelde geneesmiddelkosten per patiënt onafhankelijk zijn van de toedieningsvorm.

Ten opzichte van de intraveneuze toediening is de subcutane toediening minder arbeidsintensief en heeft deze een groter gebruiksgemak, verder maakt deze toediening in de thuissituatie mogelijk (9, 10). Deze budget impact analyse beperkt zich tot de geneesmiddelkosten en geeft geen kwantificering van de bijkomende toedieningskosten. Ook is geen rekening gehouden met de opbrengsten vanuit het eigen risico van de patiënt.

Tabel 2: Kosten per patiënt van de toepassing van belimumab bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling

	Belimumab subcutaan*
Wekelijkse dosering	1 x 200 mg
Inkoopkosten per pen van 200 mg (A.I.P.)	€248,62
Totale kosten per jaar (52 weken)	**€ 12.928,24**

* De gemiddelde totale kosten per patiënt per jaar van belimumab intraveneus zijn bij benadering gelijk aan die van belimumab subcutaan.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het gemiddelde verbruik van belimumab IV flacons per miljoen inwoners, per jaar, na toelating in Duitsland, Spanje, Italië en Frankrijk, is bruikbaar als voorspeller van het gebruik van belimumab (SC en IV) in Nederland in de jaren na toelating.
- Alle patiënten die in behandeling zijn met belimumab binnen het VT-onderzoek blijven in behandeling in de jaren na toelating.
- Patiënten stoppen niet met een eenmaal gestarte behandeling (bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen of overlijden).
- Belimumab zal geen ander geneesmiddel direct vervangen.
- Eventuele besparingen door aangepaste doseringen binnen de standaardbehandeling na toevoeging van belimumab lijken verwaarloosbaar vergeleken met de geneesmiddelkosten van belimumab.
- Alle patiënten gebruiken na toelating de SC toedieningsvorm.
- Patiënten zijn therapietrouw en gebruiken 52 wekelijkse doseringen per jaar, voor meerdere jaren.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer belimumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling.
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten (zoals toedieningskosten) of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van belimumab aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling

Jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar belimumab (SC & IV)	Besparingen door substitutie standaard-behandeling	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018	56-59	€ 721.396 - € 765.869	N.v.t.	€ 721.396 - € 765.869
2019	80-87	€ 1.036.457 - € 1.125.920	N.v.t.	€ 1.036.457 - € 1.125.920
2020	112-122	€ 1.445.119 - € 1.580.089	N.v.t.	€ 1.445.119 - € 1.580.089

4 Conclusie

Toepassing van belimumab (Benlysta®) bij de behandeling van "volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en lage complementspiegels), ondanks een standaardbehandeling" zal gepaard gaan met kosten geraamd rond € 1,5 miljoen per jaar, na drie jaar.
Deze kosten liggen onder het kostenplafond van 2,5 miljoen euro, waarboven het Zorginstituut een FE dossier zou vragen. Het Zorginstituut zal deze budget impact analyse betrekken in haar afweging om al dan niet tot nadere beoordeling over te gaan.

Bij deze raming spelen een aantal aannames en bijbehorende onzekerheden. De meest invloedrijke lijkt de aanname dat het aantal behandelingen in Nederland (per miljoen inwoners), overeenkomt met het waargenomen aantal in Duitsland, Spanje, Italië en Frankrijk. Wanneer Nederland meer terughoudend blijkt te zijn met de inzet van dit geneesmiddel, zullen de geraamde kosten een overschatting kunnen blijken. Een andere aanname is dat het beschikbaar komen van de SC toedieningsvorm niet tot een hoger aantal behandelde patiënten leidt ten opzichte van situaties met alleen de IV toedieningsvorm. Wanneer die aanname onterecht zou zijn, zou dat betekenen dat de geraamde kosten een onderschatting kunnen zijn.
De mogelijkheid bestaat de uitgaven aan belimumab te volgen aan de hand van declaratiegegevens om bij eventuele overschrijding van het kostenplafond van €2,5 miljoen een eventuele vrijstelling van kosteneffectiviteitsonderzoek te herzien.

5 Referenties

1) D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007;369(9561):587-96.

2) Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. NEnglJ Med. 2008;358(9):929-39.

3) Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56(7):481-90.

4) Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205.

5) Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000163.

6) EMA. Benlysta (belimumab) 200 mg SmPC (DRAFT). 2017.

7) Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage 2017, Zorginstituut Nederland, 27 maart 2017

8) CBS. Prognose bevolking; kerncijfers, 2016-2060. http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=83596NED&D1=0%2c10%2c12%2c21&D2=0-2&D3=0-13&VW=T . 2016.

9) Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: A randomized, double-blind, placebocontrolled, 52-week study. Arthritis Rheumatol. 2017.

10) Hupperts R, Becker V, Friedrich J, et al. Multiple sclerosis patients treated with intramuscular IFN-beta-1a autoinjector in a real-world setting: prospective evaluation of treatment persistence, adherence, quality of life and satisfaction. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(1):15-25.