

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

20 augustus 2012

Ons kenmerk

ZA/2012090586

Behandeld door

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

(020) 797 88 92

Onderwerp

Belimumab (Benlysta)[®] is geen stand van de wetenschap en praktijk als toevoeging aan een bestaande "gebruikelijke behandeling naar keuze" voor lupus erythematosus

Geachte mevrouw Schippers,

Met deze brief informeren wij u over de conclusie van het CVZ dat belimumab (Benlysta)[®], als toevoeging aan een bestaande "gebruikelijke behandeling naar keuze" voor lupus erythematosus, niet valt onder de dekking van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Tevens is aan deze brief het farmacotherapeutisch rapport zoals is vastgesteld door de CFH toegevoegd.

Ter toelichting hierbij het volgende.

Marktregistratie

Sinds kort is het product belimumab van de firma GSK geregistreerd als toevoeging aan een bestaande "gebruikelijke behandeling naar keuze" voor lupus erythematosus. De volledige indicatie luidt: "als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekte-activiteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling". De in Nederland meest toegepaste behandeling is een combinatie van antimalaria middelen, corticosteroiden, NSAIDs en/of immunosuppressieve middelen. Er is geen strak behandelalgoritme. Dit heeft te maken met het feit dat de ziekte zich op verschillende manieren in verschillende orgaansystemen kan openbaren. Patiënten worden dan ook door uiteenlopende specialistische disciplines behandeld.

Aanvraag opname beleidsregel NZa

De registratiehouder heeft in het vierde kwartaal van 2011 een dossier ingediend met als doel opname te realiseren op de toen nog van kracht zijnde Beleidsregel Dure geneesmiddelen van de NZa. Deze beleidsregel is echter per 1 januari 2012 komen te vervallen. Per genoemde datum geschiedt de bijzondere bekostiging van medisch-

specialistische zorg niet meer op grond van de Beleidsregel dure en weesgeneesmiddelen, maar middel van een zogenoemde add-on. De NZa heeft op basis van een door CVZ opgestelde kostenprognose besloten een add-on tarief voor belimumab vast te stellen.

Duiding respectievelijk standpunt CVZ op basis van advies CFH

Zoals u weet, betekent de registratie van een geneesmiddel door de EMA niet dat het product ook automatisch onderdeel is van het verzekerde pakket van de Zvw. Dat is pas het geval wanneer het geneesmiddel ofwel is opgenomen in het GVS ofwel voldoet aan de eisen die gelden voor geneeskundige zorg conform het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Belimumab is een intramuraal product, ofwel een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een specialistische behandeling. De procedure voor opname in het GVS is daarop niet van toepassing. De vraag die in dit geval dus speelt is of belimumab valt onder de open omschrijving van art. 2.4 van het Bzv. Het draait dan om de vraag of het middel zorg betreft zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ beantwoordt deze vragen door middel van een duiding respectievelijk een standpuntbepaling.¹ De pre-advisering door de Advies Commissie Pakket is bij duidingen niet aan de orde: pre-advisering aan de RvB van het CVZ verloopt bij duidingen via de Duidingscommissie Pakket of – indien het om geneesmiddelen gaat – via de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH).

In het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van 5 november 2007 (Diemen 2007: publicatienr. 254) hebben we uiteengezet op welke wijze we beoordelen of een interventie voldoet aan het wettelijke criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. In dat rapport staat onder meer: “De te beoordelen interventie dient gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling”.

We vergelijken de te toetsen interventie met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. Welke uitkomst moet die vergelijking geven om te kunnen concluderen dat de interventie in kwestie zorg is conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’?

1. Komt er een nieuwe interventie beschikbaar die ingezet kan worden **als alternatief voor/in plaats van** een bepaalde standaardbehandeling of een bepaalde gebruikelijke behandeling, dan voldoet die interventie aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ als zij qua effectiviteit in ruime zin in ieder geval gelijk is aan de standaardbehandeling resp. gebruikelijke behandeling. **Gelijke waarde** is in dit geval voldoende.
2. Is het zo dat een nieuwe interventie bestaat uit de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling én een **toevoeging** daarop, dan moet de nieuwe interventie qua effectiviteit in ruime zin een **meerwaarde** hebben ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling wil er sprake zijn van zorg conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Anders gezegd: de toevoeging moet daadwerkelijk een extra positief en ook relevant effect te weeg brengen in vergelijking met de standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling.

De CFH is tot het oordeel gekomen dat belimumab, toegevoegd aan een “gebruikelijke behandeling naar keuze” een gelijke therapeutische waarde heeft als de “gebruikelijke behandeling naar keuze”. Anders gezegd: Er is niet/onvoldoende aangetoond dat belimumab toegevoegde waarde heeft t.o.v. de “gebruikelijke behandeling naar keuze”.

CVZ heeft het oordeel, de onderbouwing en het advies van de CFH overgenomen en is op basis hiervan tot de conclusie gekomen dat belimumab niet voldoet aan “de stand van de wetenschap en praktijk”.

¹ Het CVZ heeft op grond van artikel 64 van de Zvw tot taak om de eenduidige uitleg van de aard, inhoud en omvang van de prestaties, bedoeld in artikel 11 van de Zvw te bevorderen. Op verzoek van partijen of op eigen initiatief beoordeelt het CVZ op basis van dat artikel of zorg tot de te verzekeren prestaties van de Zvw behoort. Een belangrijk toetspunt is het in artikel 2.1 lid 2 Bzv opgenomen criterium de stand van de wetenschap en praktijk.

Gevolgen van het standpunt van CVZ

Belimumab behoort door het standpunt van het CVZ vanaf dit moment niet meer tot het verzekerde pakket. Dit heeft impliciet directe gevolgen voor de polissen van de zorgverzekeraars. Medisch-specialistische zorg die valt onder dekking van het basispakket is in de polissen open omschreven. Door het CVZ 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 aan belimumab een add-on toegekend. Het is voor de uitvoering door zorgverzekeraars en in de onderhandelingen tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders relevant te weten dat deze add-on geen verzekerde zorg is. Deze zorg mag namelijk niet ten laste van de vereveningsbijdrage worden gebracht. Wij brengen daarom de NZa op de hoogte van dit standpunt in verband met diens toezichtfunctie. De NZa kan bij zijn controlerende werkzaamheden hier rekening mee houden.

Het standpunt van het CVZ 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.

In artikel 2.1 lid 5 Besluit zorgverzekering is nog de mogelijkheid voor voorwaardelijke toelating gecreëerd voor geneesmiddelen die bestaande behandelingen vervangen, maar (nog) niet voldoen aan de wettelijk gestelde eisen. De procedure om tot een selectie van onderwerpen te komen heeft het CVZ onlangs vastgesteld. Deze procedure geldt ook voor specialistische geneesmiddelen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Cc

Zorgverzekeraars Nederland t.a.v. drs. A.J. Lamping
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, t.a.v. dr. H.J.M. Kemna
Universitair Medisch Centrum Groningen, t.a.v. mevrouw Prof. Bootsma
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie t.a.v. de heren Jansen, Landewé en Huizinga
Lupus Nederland t.a.v. M. Steenwijk
GSK, t.a.v. de heer C. Boersma Phd
NZa, t.a.v. mevrouw Drs. M. A. Overgaag-van Hemert
Nefarma, t.a.v. Dr. J.J. Oltvoort
ZonMw t.a.v. mevrouw M. Snijders

Farmacotherapeutisch rapport belimumab (Benlysta®) bij de indicatie 'actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit'

Geneesmiddel. Belimumab 120 mg, 400 mg, poeder voor concentraat voor infusie. Na reconstitutie bevat de oplossing 80 mg belimumab per ml.

Geregistreerde indicatie. “als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling”

Dosering. i.v. infuus: 10 mg/kg op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. De infusieduur is 1 uur; bij het optreden van een infuusreactie, afhankelijk van de ernst ofwel de infusiesnelheid verlagen ofwel infuus onderbreken. Indien na zes maanden behandelen geen verbetering optreedt, overwegen om de behandeling te staken.

Werkingsmechanisme. Er is een verband tussen BLYS-niveaus in plasma en de ziekteactiviteit van SLE. Belimumab is een humaan IgG1 λ monoklonaal antilichaam. Het blokkeert de binding van het oplosbare humane B-lymfocytstimulerend eiwit (BLYS, ook wel BAFF en TNFSF13B genoemd) aan de receptoren hiervan op B-cellen. Hierdoor remt belimumab de overleving van B-cellen, waaronder autoreactieve B-cellen, en vermindert hierbij de differentiatie van B-cellen tot plasmacellen die immunoglobuline produceren.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van resultaten van de totale studiepopulatie heeft de EMA besloten belimumab alleen te registreren voor patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement). 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 in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index berekend. Na 52 weken behandelen was het verschil in het percentage responders tussen de “gebruikelijke behandeling naar keuze” en belimumab 20% en na 76 weken behandelen 12%. Dit is hoger dan het percentage responders bij de totale studiepopulatie (na 52 weken was het verschil in het percentage responders met belimumab vs. placebo 12% en na 76 weken behandelen 7%). Het is echter onduidelijk bij welk afkappunt (m.b.t. het verschil in het percentage responders) er een klinisch relevant effect optreedt. Daarbij zijn deze gegevens alleen gebaseerd op de waarden van één van de meetinstrumenten die de mate van de ziekteactiviteit kunnen meten, namelijk de SRI responder index. Er zijn geen gegevens m.b.t. het percentage responders zoals gemeten door de SELENA-SLEDAI index, de ‘British Isles Lupus Assessment Group’ (BILAG) en ‘physician global assessment’ (PGA). Verder is er onvoldoende bewijs geleverd dat de toename in het responder percentage een klinisch relevant effect teweeg kan brengen. Zo is het verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik na 52 weken behandelen met belimumab vs. placebo overeenkomstig tussen de subpopulatie met een hoge mate van ziekteactiviteit (6%) en de totale studiepopulatie (6%). Dit geldt ook voor de tijd tot een ernstige opvlamming en de FACIT vermoeidheidsscore.

Ongunstige effecten. Over het algemeen wordt de additie van 10 mg/kg belimumab aan de “gebruikelijke behandeling naar keuze” goed getolereerd. Patiënten die behandeld werden met belimumab hadden een hogere incidentie van infuus- en overgevoeligheidsreacties en van infecties t.o.v. patiënten die behandeld werden met placebo. Echter, het percentage patiënten met ernstige gerelateerde bijwerkingen en het percentage stakers vanwege bijwerkingen was gelijk tussen de twee studie-armen. In totaal stierven 6 patiënten (0,9%) in de belimumab-arm en 3 patiënten (0,4%) in de placebo-arm.

Ervaring. De ervaring met belimumab is beperkt.

Toepasbaarheid. Belimumab is niet onderzocht en daarom niet aanbevolen bij patiënten met: ernstige actieve lupusnephritis, ernstige actieve lupus van het centrale zenuwstelsel, hiv, (een voorgeschiedenis van) hepatitis B of C, hypogammaglobulinemie of IgA-deficiëntie, een belangrijke orgaantransplantatie of een hematopoëtische stamcel-/beenmergtransplantatie in het verleden.

Gebruiksgemak. Belimumab dient intraveneus te worden toegediend op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. Indien na 6 maanden behandelen geen verbetering optreedt, overwegen om de behandeling te staken.

Eindconclusie therapeutische waarde. De toevoeging van belimumab aan de “gebruikelijke behandeling naar keuze” heeft bij de behandeling van volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit een gelijke therapeutische waarde als de “gebruikelijke behandeling naar keuze”.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een auto-immuunziekte. De ziekte kan zich manifesteren in de huid, gewrichten, nieren, longen, centraal zenuwstelsel en andere organen. Het precieze ontstaansmechanisme van SLE is onbekend, maar waarschijnlijk zijn verscheidene genetische, omgevings, hormonale en immunologische factoren betrokken bij de pathogenese.¹

De diagnose SLE wordt gesteld op basis van klachten en symptomen van de patiënt, vastgestelde orgaanaantastingen en/of bloedafwijkingen. De 'American College of Rheumatology' (ACR) heeft een lijst van criteria opgesteld om groepen patiënten met SLE te kunnen vergelijken bij wetenschappelijk onderzoek. Volgens deze richtlijn heeft een patiënt SLE als ten minste vier van onderstaande elf criteria gelijktijdig of achtereenvolgens bij de patiënt aanwezig zijn (geweest): vloedervormige huiduitslag in het gezicht, schijfvormige (discoïde) huidafwijkingen, overgevoeligheid voor zonlicht, zweertjes in mond of neus, ontsteking van twee of meer perifere gewrichten (artritis), ontsteking van het pericarditis 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 (epilepsie of psychose), afwijkingen in het bloedbeeld, aanwezigheid van bepaalde antistoffen in het bloed (bv. antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA (anti-dsDNA)), positieve antinucleaire antilichamen.¹

Symptomen.

Omdat vrijwel ieder orgaan bij de ziekte betrokken kan zijn, lopen de ziekteverschijnselen bij SLE sterk uiteen. Gewrichtsklachten, huidafwijkingen, spierpijn en algemene vermoeidheid behoren tot de meest voorkomende klachten. Ongeveer 67% van de patiënten met SLE heeft last van neuropsychiatrische symptomen (o.a. stemmingswisselingen, angst en/of psychose). Het renale systeem is verder betrokken bij ongeveer 50-67% van de patiënten en dit kan resulteren in nierfalen.

Het verloop van de ziekte verschilt van patiënt tot patiënt. Het kan ook voorkomen dat de ziekte volledig rustig blijft na een zeer actieve start. Echter, meestal wisselen actieve periodes (opvlammingen) zich af met rustige periodes.

Prevalentie/incidentie.

SLE manifesteert zich vooral bij vrouwen (man tot vrouw ratio is 1:9) in de vruchtbare leeftijd (15 – 50 jaar).³ De prevalentie van SLE is 28-40 per 100.000 inwoners (~4.470 patiënten in Nederland).^{2,3} Ongeveer 8% van de patiënten met SLE heeft een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling (zo'n 357 patiënten).⁴

Ernst.

De ernst van de ziekteverschijnselen bij SLE loopt sterk uiteen. De lichamelijke symptomen van SLE (o.a. vermoeidheid) hebben een negatief effect op het vermogen van patiënten om te functioneren in het dagelijkse leven.⁵ Verder zal ongeveer de helft van de patiënten permanente orgaanschade ondervinden. Progressieve orgaanschade (o.a. in de nieren, centraal zenuwstelsel of bloedvaten) is de voornaamste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in SLE. In vergelijking met de algemene populatie is het risico op overlijden 2-5 keer verhoogd bij patiënten met SLE.⁶

Behandeling.

Doordat SLE een heterogene ziekte is, is er niet één optimale standaard of gebruikelijke behandeling waarop alle patiënten goed reageren.¹⁰ SLE wordt behandeld op basis van de ernst van de ziekte en de mogelijke nadelige gevolgen van de behandeling.⁷ De "European League Against Rheumatism" (EULAR) raadt aan om patiënten met SLE zonder ernstige orgaanschade (mild tot matige SLE) met antimalaria middelen (bv. hydrochloroquine) en/of corticosteroiden te behandelen.⁸ 'Non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAIDs) kunnen gelijktijdig, gedurende een bepaalde periode, worden gegeven aan patiënten met een laag risico op bijwerkingen. 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.¹⁰ Immunosuppressieve middelen (o.a. azathioprine, mycofenolaatmofetil en methotrexaat) kunnen aan de behandeling worden toegevoegd als patiënten onvoldoende reageren of een te hoge dosis van een corticosteroid nodig hebben.⁸ Verder hebben patiënten met SLE en neuropsychiatrische symptomen die zijn ontstaan door inflammatoire reacties (bv. craniële neuropathie) mogelijk baat bij een behandeling met

immunosuppressieve middelen. Verder hebben patiënten met proliferatieve lupusnephritis baat bij de combinatie van glucocorticosteroiden en immunosuppressieve middelen, omdat deze combinatie het risico op het eindstadium van nierfalen kan verlagen.

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.¹⁰ Er is echter een groep van patiënten die (na verloop van tijd) onvoldoende reageert op de behandeling van antimalaria middelen, corticosteroiden NSAIDs en/of immunosuppressieve middelen. Verder 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. rituximab⁹).¹⁰ Rituximab wordt in Nederland alleen off-label toegepast bij patiënten met ernstige/refractaire SLE in direct levensbedreigende situaties.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling.

Belimumab is geregistreerd als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling. Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van patiënten met SLE. De EULAR heeft aanbeveling gedaan m.b.t. de gebruikelijke behandeling (antimalaria middelen, corticosteroiden, NSAIDs en/of immunosuppressieve middelen) voor patiënten met SLE.⁸ Echter, de EULAR heeft geen aanbeveling gedaan m.b.t. de beste behandelstrategie bij patiënten met SLE die onvoldoende reageren op de gebruikelijke behandeling of die niet behandeld kunnen worden met de gebruikelijke behandeling vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen. Daarom is het effect van belimumab als toegevoegde therapie aan de “gebruikelijke behandeling naar keuze” vergeleken met placebo als toegevoegde therapie aan de “gebruikelijke behandeling naar keuze”.

2b Verantwoording literatuuronderzoek.

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 8 december 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: belimumab, Benlysta en (systemic lupus erythematosus*) Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten aan- tal	kenmerken	interventie en controle	follow-up-duur	belangrijkste uitkomstmaten	stat. analyse (ITT/PP)	Kans op bias
Navarra, 2011 ¹¹	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, BLISS-52 (A2)	865	actieve ^a , auto-antilichaam-positieve ^b SLE (Oost-Europa, Zuid-Amerika, Azië)	- belimumab ^c + standaard behandeling ^d - placebo + standaard behandeling ^d	52 wk	- SLE responder index (52 weken)	mITT ^e	- de persoon die verantwoordelijk was voor het bijhouden van de geneesmiddelenvoorraad was niet geblindeerd
EMA report, 2011 ¹² ; Furie, 2011 ¹³	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, BLISS-76 (A2)	819	actieve ^a , auto-antilichaam-positieve SLE (Europa, VS, Canada, Israel)	- belimumab ^c + standaard behandeling ^d - placebo + standaard behandeling ^d	76 wk	- SLE responder index (52 weken)	mITT ^e	- de persoon die verantwoordelijk was voor het bijhouden van de geneesmiddelenvoorraad was niet geblindeerd

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 $\geq 1:80$ en/of positieve anti-dsDNA antilichaamspiegels (≥ 30 IE/ml)).

^c 10 mg/kg of 1 mg/kg.

^d Standaard behandeling = NSAIDs, antimalaria middelen, corticosteroiden 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.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Wallace, 2009 ¹⁴	Fase II studie met patiënten met een SELENA-SLEDAI score van ≥ 4 ; alleen een post-hoc analyse van patiënten met auto-antilichaam-positieve SLE (antinucleaire antilichaamtiter $\geq 1:80$ en/of anti-dsDNA antilichaamspiegels ≥ 30 IE/ml)

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report for Benlysta ¹²	EMA, Londen
Systemic lupus erythematosus (active) belimumab: appraisal consultation document ¹⁵	NICE, Londen
Briefing document for the arthritis advisory committee meeting ¹⁶	FDA, Silver Spring
Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. 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 ⁸	EULAR, Kilchberg

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van belimumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De geregistreerde dosering van belimumab is 10 kg/mg en daarom zijn alleen de resultaten van deze dosering beschreven in dit rapport.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten.

Er is geen internationale consensus m.b.t. welke index gebruikt dient te worden om de ziekteactiviteit te meten.¹⁷ De primaire uitkomstmaat in de klinische onderzoeken met belimumab is het aantal responders zoals gemeten door de SLE responder index.¹⁸ Dit is een door de EMA en FDA goedgekeurde uitkomstmaat. De SLE responder index omvat de drie gevalideerde meetinstrumenten, namelijk de SELENA-SLEDAI, British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG) en 'physician global assessment' (PGA).

Een patiënt wordt geclassificeerd als een responder als die voldoet aan de volgende drie criteria:

- ≥ 4 punten afname van de SELENA-SLEDAI score t.o.v. de uitgangswaarde én
- afwezigheid van één BILAG A score of meer dan twee BILAG B scores t.o.v. de uitgangswaarde én
- geen verslechtering (toename $< 0,3$ punten t.o.v. de uitgangswaarde) van de algehele beoordeling door de arts volgens de PGA

De SELENA-SLEDAI index meet de ziekteactiviteit in de afgelopen 10 dagen. Het is een gewogen index waarin de klinische symptomen, laboratoriumwaarden (inclusief complement en anti-dsDNA antilichamen) en de mening van de behandelend arts voor elk van de negen organen worden gecombineerd. De maximale theoretische score is 105, maar scores hoger dan 20 komen bijna niet voor. Bij een score van 0 is de ziekte inactief (in remissie), bij een score van 1-5 spreekt men van milde ziekteactiviteit, een score van 6-10 van matige ziekteactiviteit, een score van 11-19 van hoge ziekteactiviteit en bij een score van 20 of meer van zeer hoge ziekteactiviteit. Een verbetering van de ziekte is gedefinieerd als een afname van de score met 4 of meer punten.¹⁹

De BILAG meet de ziekteactiviteit in de afgelopen 30 dagen in negen organen. Een BILAG A score betekent dat de ziekteactiviteit in een orgaan in ernstige mate is toegenomen en de patiënt behandeld dient te worden met een hoge dosis van een corticosteroid (bv. prednisolon > 20 mg/dag) en/of een cytotoxisch geneesmiddel. Een BILAG B score betekent dat de ziekteactiviteit in een orgaan matig is toegenomen. Het is dit geval de beste optie om de patiënt te behandelen met een lage dosis van een corticosteroid, antimalaria middel of NSAID. Een BILAG 2B score betekent dat er de ziekteactiviteit matig is toegenomen in twee organen. Het voordeel van de BILAG is dat de ziekteactiviteit voor elk van de negen orgaansystemen apart worden gerapporteerd en dat de ernst van de verandering wordt gemeten. Een nadeel van de BILAG t.o.v. de SELENA-SLEDAI index

is dat het geen gewogen index is en hierdoor geen verschil gemaakt kan worden tussen verslechtering (of verbetering) van ernstige versus niet ernstige manifestaties.¹⁶

De PGA maakt gebruik van een 'visual analogue scale' (VAS) die ontworpen is om de behandelende arts een maat te bieden voor het meten van de algehele ziekteactiviteit in de afgelopen 14 dagen van zijn of haar patiënt. Een score van 0 betekent geen ziekteactiviteit, 1 = milde ziekteactiviteit, 2 = matige ziekteactiviteit en 3 = hoge ziekteactiviteit. Een verandering van de score met 1 punt is geassocieerd met een verergering van de ziekte.²⁰ Als de score met 1 punt toeneemt, maar de totale score 2,5 of minder is dan spreekt men van een milde tot matige opvlamming en als de totale score boven de 2,5 komt van een ernstige opvlamming. Het voordeel van de PGA is dat het sensitief is voor de patiënt zijn overall conditie. Een nadeel is dat het een subjectieve maat is.

Volgens de EMA zijn de BILAG en de PGA betrouwbaarder dan de SELENA-SLEDAI index m.b.t. controle van de ziekteactiviteit en klinische relevantie.¹² De EMA gaf verder aan dat er beperkte data beschikbaar zijn voor de afkappunten voor de verschillende meetinstrumenten. Sommige auteurs hebben bv. gesuggereerd dat de SELENA-SLEDAI score met tenminste 6 punten¹⁶ moet afnemen voor een klinisch relevant effect.¹² Naast de SLE responder index en de individuele componenten waaruit de SLE responder index bestaat, vond de EMA het geleidelijk afbouwen van het gebruik van corticosteroiden ook een belangrijke uitkomstmaat.

Evidentie.

Gunstige effecten van belimumab bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus

Tabel 4. Gunstige effecten van belimumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus, na 52¹¹ en 76^{12,13} weken behandeling

	BLISS-52			BLISS-76		
	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze^a (n = 290)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze^b (n = 287)</i>	<i>odds ratio, hazard ratio of verschil (95% BI)</i>	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze^c (n = 273)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze^d (n = 275)</i>	<i>odds ratio, hazard ratio of verschil (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
responders na 52 weken (SLE responder index)	58%	44%	1,83 (1,30 tot 2,59)***	43%	34%	1,52 (1,07-2,15)*
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
patiënten met afname van de SELENA-SLEDAI score met ≥ 4 punten na 52 weken	58%	46%	1,71 (1,21 tot 2,41)**	47%	35%	1,63 (1,15 tot 2,32)**
patiënten met prednisonreductie ^e	19%	12%	1,75 (0,99 tot 3,08)	18%	13%	1,26 (0,61 tot 2,60)
responders na 76 weken (SLE responder index)	nvt	nvt	nvt	39%	32%	1,31 (0,92 tot 1,87)
gemiddelde verandering PGA na 24 weken (SE)	-0,50 (0,04)	-0,35 (0,04)	-0,15 (-0,23 tot -0,07)***	-0,44 (0,03)	-0,49 (0,04)	0,01 (-0,08 tot 0,10)
gemiddelde verandering SF-36 na 24 weken (SE)	3,34 (0,55)	3,26 (0,54)	0,08 (-1,00 tot 1,15)	3,22 (0,43)	3,36 (0,51)	-0,27 (-1,48 tot 0,94)
<i>overige uitkomstmaten^f</i>						
patiënten met ≥ 0,3 punten afname van de PGA na 52 weken	64%	49%	1,88 (1,35 tot 2,63)***	70%	63%	1,32 (0,92 tot 1,90)
patiënten zonder nieuwe 1A/2B BILAG na 52 weken	81%	70%	1,62 (1,09-2,42)*	69%	66%	1,20 (0,84 tot 1,73)
patiënten met een ernstige opvlamming	14%	23%	0,57 (0,39 tot 0,85)**	21%	27%	0,77 (0,54 tot 1,09)
aantal dagen tot een opvlamming, mediaan	119	84	0,76 (0,63 tot 0,91)**	84	82	0,93 (geen data)

verbetering FACIT vermoeidheidsscore na 52 weken (SD)	4,8 (0,6)	2,1 (0,6)	geen data***	4,6 (0,6)	2,9 (0,7)	geen data
---	-----------	-----------	--------------	-----------	-----------	-----------

BILAG = British Isles Lupus Assessment Group; FACIT = functional assessment of chronic illness therapy; PGA = physician global assessment score; SD = standaard deviatie; SF-36 = short form-36; SLE = systemische lupus erythematosus

* P < 0,05 en ≥ 0,01

** P < 0,01 en ≥ 0,001

*** P < 0,001

^a Tot de gebruikelijke behandeling behoorden corticosteroiden (96% van de patiënten; >7,5 mg/dag 70% [gemiddeld = 13,2 mg/dag]), immunosuppressiva (42% van de patiënten) en middelen tegen malaria (64% van de patiënten).

^b Tot de gebruikelijke behandeling behoorden corticosteroiden (96% van de patiënten; >7,5 mg/dag 67% [gemiddeld = 11,9 mg/dag]), immunosuppressiva (43% van de patiënten) en middelen tegen malaria (70% van de patiënten).

^c Tot de gebruikelijke behandeling behoorden corticosteroiden (73% van de patiënten; >7,5 mg/dag 44% [gemiddeld = 8,4 mg/dag]), immunosuppressiva (54% van de patiënten) en middelen tegen malaria (62% van de patiënten).

^d Tot de gebruikelijke behandeling behoorden corticosteroiden (77% van de patiënten; >7,5 mg/dag 46% [gemiddeld = 9,4 mg/dag]), immunosuppressiva (56% van de patiënten) en middelen tegen malaria (66% van de patiënten).

^e Reductie prednison (of vergelijkend middel) ≥ 25% vanaf start van het onderzoek naar ≤ 7,5 mg/dag tijdens week 40 tot 52.

^f Gelimiteerd tot de uitkomstmaten die componenten waren van de SLE responder index en in de 1B-tekst staan en de uitkomstmaten die kunnen worden vergeleken met de waardes in tabel 6.

Opzet BLISS-52:

De *BLISS-52* studie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat 52 weken duurde en werd uitgevoerd bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE uit Zuid-Amerika, Oost-Europa, Azië en Australië (27% Kaukasisch).¹¹ Patiënten werden alleen geïncludeerd als de dosering van prednison (0-40 mg/dag), NSAIDs, antimalaria middelen en immunosuppressieve middelen (mycofenolaatmofetil, azathioprine, methotrexaat) ten minste 30 dagen voor de start van de studie stabiel was gebleven. Patiënten werden gerandomiseerd op basis van de SELENA-SLEDAI score (6-9 vs. ≥ 10), proteïnurie (< 2 g/24 uur vs. ≥ 2 g/24 uur) en ras (Afrikaans of inheems-Amerikaans vs. overig). Een intraveneus infuus met belimumab (1 mg/kg of 10 mg/kg) of placebo werd toegediend op dag 0, 14 en 28 en daarna elke 4 weken.

De behandeling met immunosuppressieve middelen mocht gedurende de eerste 16 weken en antimalaria middelen gedurende de eerste 24 weken van de studie veranderen. Additie van een nieuw immunosuppressief middel of biologisch geneesmiddel (bv. rituximab) was niet toegestaan tijdens de studie. Additie van een nieuw antimalaria middel mocht gedurende de eerste 16 weken. De dosering van prednison mocht veranderen gedurende de eerste 24 weken, maar moest binnen een marge van 25% blijven en mocht met niet meer dan 5 mg toenemen t.o.v. de uitgangswaarde. Na 24 weken mocht de dosering van prednison niet verder toenemen. Als een patiënt een medicijn of dosis verandering kreeg die niet in het protocol stond beschreven, werd de patiënt geclassificeerd als "falend op behandeling" en stopte de follow-up.

De primaire uitkomstmaat was het aantal responders zoals gemeten door de SLE responder index na 52 weken behandelen. De studie was opgezet om bij 810 patiënten (270 patiënten in iedere studie-arm) met 90% power een verschil van ten minste 14% m.b.t. het aantal responders te kunnen aantonen.

Resultaten BLISS-52:

Drieënvijftig procent van de patiënten had een hoge mate van ziekteactiviteit (SELENA-SLEDAI score ≥ 10), ~73% was anti-dsDNA positief (≥ 30 IE/ml), ~49% had laag C3 (< 0,9 g/l) en ~59% had laag C4 (< 0,16 g/l). De gemiddelde duur van de ziekte was ~5 jaar. Tot de gebruikelijke behandeling behoorden corticosteroiden (96%; >7,5 mg/dag 69%), immunosuppressiva (42%) en middelen tegen malaria (67%).

De uitgangswaarden waren goed verdeeld over de studie-armen.

Na 52 weken behandelen was het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index hoger in de belimumab-arm dan in de placebo-arm (58% vs. 44%) (tabel 4). Ook was het percentage responders zoals gemeten door de SELENA-SLEDAI score, de BILAG en de PGA hoger in de belimumab-arm dan in de placebo-arm (tabel 4). Er was geen statistisch significant verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik. Verder was er een statistisch significante interactie tussen het effect van belimumab t.o.v. placebo en laag C3 (interactie p-waarde = 0,02), laag C4 (interactie p-waarde = 0,01) en SELENA-SLEDAI score ≤ 9 vs ≥ 10 (interactie p-waarde = 0,03).¹⁶

Opzet BLISS-76:

De *BLISS-76* studie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met belimumab dat 76 weken duurde en voornamelijk werd uitgevoerd bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE uit Noord-Amerika en West-Europa (70% Kaukasisch).^{12,13}

De *BLISS-76* studie had dezelfde opzet als de *BLISS-52* studie, maar gedurende week 25-43 mocht de dosering van een corticosteroid veranderen als deze binnen de marge van 25% bleef en met niet meer dan 5 mg toenam t.o.v. de uitgangswaarde. Ook in deze studie is de primaire uitkomstmaat het aantal responders zoals gemeten door de SLE responder index na 52 weken behandelen. De studie was opgezet om bij 810 patiënten (270 patiënten in iedere studie-arm) met 90% power een verschil van ten minste 14% m.b.t. het aantal responders te kunnen aantonen.

Resultaten BLISS-76:

Eénenvijftig procent van de patiënten had een hoge mate van ziekteactiviteit (SELENA-SLEDAI score ≥ 10) ~65% was anti-dsDNA positief (≥ 30 IE/ml), ~42% had laag C3 ($< 0,9$ g/l) en ~53% had laag C4 ($< 0,16$ g/l). De gemiddelde duur van de ziekte was ~7 jaar. Tot de gebruikelijke behandeling behoorden corticosteroiden (76%; $>7,5$ mg/dag 46%), immunosuppressiva (56%) en middelen tegen malaria (63%).

De uitgangswaarden waren goed verdeeld over de studie-armen. Echter, in de placebo-arm hadden minder patiënten een SELENA-SLEDAI score van 0-3 dan in de belimumab-arm (3% vs. 8%).¹²

Na 52 weken behandelen was het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index hoger in de belimumab-arm dan in de placebo-arm (43% vs. 35%) (tabel 4). Echter, het effect werd alleen gedreven door een reductie in de ziekteactiviteit zoals gemeten door de SELENA-SLEDAI index, want er was geen statistisch significante afname van de BILAG en de PGA (tabel 4).¹² Daarbij was er na 76 weken behandelen geen significant verschil in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index (tabel 4). Verder was er geen statistisch significant verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik. Belimumab was mogelijk minder effectief bij patiënten van Afrikaanse afkomst (interactie $p = 0,009$).¹⁶ Er was geen statistisch significante interactie tussen het effect van belimumab t.o.v. placebo en laag C3, laag C4 of SELENA-SLEDAI score ≤ 9 vs ≥ 10 .¹⁶

In tabel 5 staan de data van de gepoolde analyse van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies. Het verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik was nu statistisch significant.

Tabel 5. Gunstige effecten van belimumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus, na 52 weken behandeling²¹

	<i>Data BLISS-52 en BLISS-76 gepoold</i>			
	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 563)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 562)</i>	<i>verschil</i>	<i>p-waarde of hazard ratio (HR)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
responders na 52 weken (SLE responder index)	51%	39%	12%	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaat</i>				
prednisonreductie ^a	18%	12%	6%	<0,05
responders na 76 weken (SLE responder index) ^b	39%	32%	7%	>0,05
<i>overige uitkomstmaten</i>				
patiënten met ernstige opvlaming	16%	24%	-8%	<0,01 (HR=0,64)
gemiddelde verandering SF-36 (SE)	3,8 (0,3)	2,9 (0,3)	1,1	<0,05
verbetering FACIT vermoeidheidsscore na 52 weken (SD)	4,7 (0,4)	2,5 (0,4)	2,2	<0,001

FACIT = functional assessment of chronic illness therapy; SLE = systemische lupus erythematosus

^a Reductie prednison (of vergelijkend middel) $\geq 25\%$ vanaf start van het onderzoek naar $\leq 7,5$ mg/dag tijdens week 40 tot 52.

^b Data *BLISS-76* studie

Extrapolatie.

Het effect van belimumab is alleen aangetoond bij patiënten bij wie voornamelijk het mucocutane systeem en de skeletspieren betrokken waren. Het excluseren van patiënten met actieve lupusnephritis en patiënten met ernstige actieve lupus van het centrale zenuwstelsel (CNS-lupus) was door de EMA toegestaan. Het is echter onbekend of de resultaten van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies ook geëxtrapoleerd kunnen worden naar deze groep van patiënten met actieve lupusnephritis en CNS-lupus.^{12,15} Dit relateert de toegevoegde waarde van belimumab gedeeltelijk, want volgens experts is bij deze groep van patiënten de noodzaak voor nieuwe behandelopties het grootst.¹²

Het effect van belimumab bij patiënten van Afrikaanse afkomst en patiënten uit VS/Canada is mogelijk lager dan bij de overige studiebevolking. Volgens de fabrikant is een mogelijke verklaring voor het mogelijke lagere effect van belimumab bij deze groep patiënten dat zij een lagere gemiddelde uitgangswaarde van de ziekteactiviteit hadden.¹²

Discussie.

Het is onduidelijk bij welk afkappunt m.b.t. het verschil in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index er een klinisch relevant effect optreedt.¹⁶ Bij de power berekeningen van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies was gekozen voor een afkappunt van 14%. In de *BLISS-52* en *BLISS-76* studie was het percentage responders na 52 weken behandelen met belimumab t.o.v. placebo lager dan dit afkappunt. Verder was er in de *BLISS-76* studie geen duidelijk dosis-response effect, geen statistisch significant effect op andere meetinstrumenten die de ziekteactiviteit meten (BILAG, PGA).¹²

Op verzoek van de EMA heeft de fabrikant een sensitiviteitsanalyse gedraaid met een strenger criterium voor de SLE responder index. Het criterium voor een responder werd nu een afname van de SELENA-SLEDAI score met ≥ 6 punten of het behalen van een SELENA-SLEDAI score van 1 of 0. In de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies kwam het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index overeen met of was beter dan de resultaten gepresenteerd in [tabel 4](#). Het effect na 76 weken behandelen was nu wel significant (verschil in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index tijdens de behandeling met belimumab vs. placebo = 9% na 76 weken behandelen).¹² Echter, ondanks dit resultaat, besloot de EMA geen vergunning voor het gebruik van belimumab bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus te verlenen. De indicatie die wel werd goedgekeurd is "als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling". De resultaten van deze subgroep worden hieronder beschreven.

Gunstige effecten van belimumab bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit (subgroepanalyse)

Vanwege de lagere power in subgroepanalyses heeft de EMA besloten om de data van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies te poolen. De data die in [tabel 6](#) gepresenteerd zijn, zijn van een *niet vooraf gespecificeerde (post-hoc) subgroepanalyse* van patiënten die anti-dsDNA positief waren en een laag complement (C3/C4) hadden (53% van de totale studiebevolking).²² De EMA heeft ook drie andere subgroepanalyses gedraaid, namelijk geselecteerd op laag complement, SELENA-SLEDAI score > 10 , en laag complement en gebruik van corticosteroiden. Deze data is echter niet gepresenteerd in het EMA assessment report¹² of in de 1B-tekst²².

Tabel 6. Gunstige effecten van belimumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit (anti-dsDNA positief en laag complement), na 52 weken behandeling²³

	<i>Data BLISS-52 en BLISS-76 gepoold</i>			
	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 305)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 287)</i>	<i>verschil</i>	<i>p-waarde of hazard ratio (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
responders na 52 weken (SLE responder index; <i>incl. complement en anti-dsDNA</i>)	52%	32%	20%	<0,0001
responders na 52 weken (SLE responder index; <i>excl. complement en anti-dsDNA</i>)	46%	29%	17%	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaat</i>				
prednisonreductie ^a	19%	12%	6%	0,15
responders na 76 weken (SLE responder index; <i>incl. complement en anti-dsDNA</i>) ^b	40%	28%	12%	0,02
<i>overige uitkomstmaten</i>				
patiënten met ernstige opvlamming	19%	30%	-11%	0,61 (0,44 tot 0,85)
gemiddelde verandering SF-36 (SE)	4,8 (0,6)	3,2 (0,6)	1,6	0,01
verbetering FACIT vermoeidheidsscore na 52 weken	4,21	1,99	2,22	0,005

FACIT = functional assessment of chronic illness therapy; SLE = systemische lupus erythematosus

^a Reductie prednison (of vergelijkend middel) \geq 25% vanaf start van het onderzoek naar \leq 7,5 mg/dag tijdens week 40 tot 52.

^b Data BLISS-76 studie

Resultaten gepoolde data bij subgroep:

Er zijn geen gegevens bekend over de uitgangswaarden bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (anti-dsDNA positief en laag complement).

Na 52 weken behandelen was het verschil in het percentage responders tussen de belimumab-arm en de placebo-arm 20% (tabel 6). Dit was hoger dan bij de totale studiepopulatie (tabel 5). Een reductie van 4 punten op de SELENA-SLEDAI index kan bereikt worden door normalisatie van complement en anti-dsDNA.²³ Na exclusie van verandering van complement en anti-dsDNA uit de SELENA-SLEDAI index, was het verschil in het percentage responders na 52 weken behandelen 17%. Het geobserveerde verschil tussen de subgroep van patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit is dus gedeeltelijk, maar niet alleen, vanwege een verbetering van deze immunologische parameters.¹² Er zijn geen data beschikbaar voor de BILAG en de PGA. Er lijkt geen verschil te zijn tussen de resultaten van de totale studiepopulatie (tabel 5) en de subgroep van patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (tabel 6) m.b.t. prednisonreductie, tijd tot een ernstige opvlamming en verbetering van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT) vermoeidheidsscore.

Bij patiënten die niet anti-dsDNA positief waren en geen laag complement hadden was het verschil in het aantal responders met belimumab vs. placebo 4% (odds ratio 1,1 (95% BI: 0,8-1,6)). Er zijn echter geen data beschikbaar voor de resultaten van de andere twee subgroepen (patiënten met alleen laag complement en patiënten die alleen anti-dsDNA positief waren).

In de BLISS-76 studie was het verschil in het aantal responders met belimumab t.o.v. placebo na 76 weken behandelen 10-12%.¹² Dit was hoger dan bij de totale studiepopulatie (tabel 5) en iets hoger toen een striktere definitie van de SLE responder index werd aangehouden (9%¹²). Het exacte verschil in het aantal responders na 52 weken is onbekend, maar ligt rond de 14% (incl. complement en anti-dsDNA).²³ Dit is lager dan in de gepoolde data.

Discussie.

De resultaten in tabel 6 zijn gebaseerd op een niet vooraf gedefinieerde (post-hoc) subgroepanalyse (hypothese genererend i.p.v. testend). De resultaten zijn niet geverifieerd in een vervolgstudie. Verder kan de CFH, door het ontbreken van de gegevens over de uitgangswaarden, niet bepalen of de uitgangswaarden evenredig verdeeld zijn over de twee studie-armen

(belimumab vs. placebo). Een onbalans in de uitgangswaarde kan resulteren in een gebiased effect (bv. een overschatting van de gunstige effecten van belimumab t.o.v. placebo). De CFH vindt dat de subgroepanalyse bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit van onvoldoende kwaliteit is om claim een therapeutische meerwaarde te kunnen ondersteunen. Dit is o.a. omdat de subgroepanalyse niet vooraf gespecificeerd was, meerdere definities voor hoge mate van ziekteactiviteit werden getest (o.a. SELENA-SLEDAI score > 10) en de gegevens over de verdeling van de uitgangswaarden over de studie-armen ontbreken.²⁴ Ook Van Vollenhoven en collega's vinden dat hun resultaten bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit gerepliceerd dienen te worden in een prospectieve studie.²³

Verder is bij de subgroepanalyse het verschil in het percentage responders alleen gemeten met de SLE responder index en niet met de individuele meetinstrumenten (SELENA-SLEDAI, BILAG en de PGA). Hierdoor kan de CFH niet controleren of de resultaten met de individuele meetinstrumenten een gelijksoortig effect van de behandeling laten zien als die met de SLE responder index. Bijvoorbeeld in de BLISS-76 studie was geen gelijksoortig effect van de behandeling te zien met de individuele meetinstrumenten. In deze studie was het verschil in het aantal responders zoals gemeten door de SLE responder index tussen de belimumab-arm en de placebo-arm 9%, met de SELENA-SLEDAI index 12%, met de PGA 7% ($p > 0,05$) en met de BILAG 3% ($p > 0,05$). In deze studie werd het verschil in het percentage van responders zoals gemeten door SLE responder index dus voornamelijk gedreven door een reductie in de ziekteactiviteit zoals gemeten door de SELENA-SLEDAI index.¹² De BILAG en de PGA zijn echter betrouwbaarder dan de SELENA-SLEDAI index m.b.t. controle van de ziekteactiviteit en klinische relevantie.¹²

Vanwege de lagere power in subgroepanalyses heeft de EMA besloten om de data van de BLISS-52 en BLISS-76 studies te poolen. De resultaten van de BLISS-76 studie (70% Kaukasisch) zijn echter relevanter dan de BLISS-52 studie (27% Kaukasisch) voor de Nederlandse populatie, omdat deze studiepoulatie representatiever is voor de Nederlandse bevolking. In de BLISS-76 studie was er een significant verschil in het percentage van responders na 76 weken (belimumab vs. placebo = 12%).¹² Het verschil in het percentage van responders na 52 weken behandelen ligt rond de 14% (incl. complement en anti-dsDNA).²³

Het is verder onduidelijk of het gevonden verschil in het percentage responders gedurende de behandeling met belimumab vs. placebo zoals gemeten door de SLE responder index klinisch relevant is. Het corticosteroïd besparende effect is bijvoorbeeld belangrijk voor patiënten met SLE.^{12,15} Volgens de NICE was de absolute reductie in het gebruik van corticosteroïden ongeveer 1 mg/dag bij patiënten die behandeld werden met belimumab met een SELENA-SLEDAI score van > 10, anti-dsDNA positief en laag complement (65% van de patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit). Dit is onvoldoende om het risico op bijwerkingen te verminderen.²⁰ Verder was bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit het verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik na 52 weken behandelen met belimumab vs. placebo 6%. Dit is overeenkomstig met het verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik na 52 weken behandelen met belimumab vs. placebo bij de totale studiepoulatie (6%). Ook lijkt er geen verschil te zijn tussen patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit wat betreft de tijd tot een ernstige opvlamming en de FACIT vermoeidheid score (belimumab vs. placebo: tijd tot ernstige opvlamming HR = 0,61 en FACIT vermoeidheid score = 2,22) en de totale studiepoulatie (belimumab vs. placebo: tijd tot ernstige opvlamming HR = 0,64 en FACIT vermoeidheid score = 2,2). Ook door deze resultaten blijven er twijfels bestaan of belimumab t.o.v. "de gebruikelijke behandeling naar keuze" bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit een klinisch relevant effect geeft dat beter is dan bij de totale studiepoulatie.

Conclusie.

Op basis van resultaten van de totale studiepoulatie heeft de EMA besloten belimumab alleen te registreren voor patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement). In een *niet vooraf gespecificeerde (post-hoc) subgroepanalyse* werd bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (positief anti-dsDNA en laag complement) het verschil in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index berekend. Na 52 weken behandelen was het verschil in het percentage responders tussen de "gebruikelijke behandeling naar keuze" en belimumab 20% en na 76 weken behandelen 12%. Dit is hoger dan het percentage responders bij de totale studiepoulatie (na 52 weken was het verschil in het percentage responders met belimumab vs. placebo 12% en na 76 weken behandelen 7%). Het is echter onduidelijk bij welk afkappunt (m.b.t. het verschil in het percentage responders) er een klinisch

relevant effect optreedt. Daarbij zijn deze gegevens alleen gebaseerd op de waarden van één van de meetinstrumenten die de mate van de ziekteactiviteit kunnen meten, namelijk de SRI responder index. Er zijn geen gegevens m.b.t. het percentage responders zoals gemeten door de SELENA-SLEDAI index, de 'British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG) en 'physician global assessment' (PGA). Verder is er onvoldoende bewijs geleverd dat de toename in het responder percentage een klinisch relevant effect teweeg kan brengen. Zo is het verschil in het percentage van patiënten met verminderd prednison gebruik na 52 weken behandelen met belimumab vs. placebo overeenkomstig tussen de subpopulatie met een hoge mate van ziekteactiviteit (6%) en de totale studiepulatie (6%). Dit geldt ook voor de tijd tot een ernstige opvlamming en de FACIT vermoeidheidsscore.

3b Ongunstige effecten.

Evidentie.

Hoofdpijn was het meest voorkomende ongunstige effect (tabel 7). De incidentie van infuus- en overgevoelighedsreacties (17% vs. 15%) en infecties (70% vs. 67%) waren hoger in de belimumab-arm dan in de placebo-arm.²² Over het algemeen waren de bijwerkingen mild tot matig.

Ernstige gerelateerde bijwerkingen (graad 3 of 4) kwamen voor bij ongeveer 4% van de patiënten in de belimumab en in de placebo-arm (tabel 8). De meest voorkomende ongunstige effecten (≥ 5 patiënten) waren: pneumonie, urineweginfecties, cellulitis en herpes zoster. Er lijken geen verschillen te zijn in de incidentie tussen de belimumab-arm en placebo-arm. Sepsis kwam vaker voor bij patiënten in de belimumab-arm (5 patiënten (0,7%)) dan bij patiënten in de placebo-arm (1 patiënt (0,1%)). Ook kregen meer patiënten een infusie gerelateerde reactie in de belimumab-arm dan in de placebo-arm (0,6% vs. 0,3%). De frequentie van de samengestelde uitkomstmaat van depressie en zelfmoord was verder iets hoger in de belimumab-arm (5,5%) dan in de placebo-arm (4,7%; $p =$ onbekend).

Tabel 7. Meest voorkomende ongunstige effecten van belimumab en vergeleken behandeling¹²

	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 674)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 675)</i>
hoofdpijn	142 (21,1%)	140 (20,7%)
bovenste luchtweginfectie	118 (17,5%)	130 (19,3%)
gewrichtspijn	109 (16,2%)	112 (16,6%)
misselijkheid	99 (14,7%)	82 (12,1%)
urineweginfectie	87 (12,9%)	82 (12,1%)
diarree	80 (11,9%)	62 (9,2%)
vermoeidheid	66 (9,8%)	70 (10,4%)
koorts	65 (9,6%)	52 (7,7%)

Tabel 8. Algemene informatie over de ongunstige effecten van belimumab en vergeleken behandeling^{12,23}

	<i>Totale studiepulatie</i>		<i>Patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit</i>	
	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 674)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 675)</i>	<i>belimumab (10 mg/kg) + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 305)</i>	<i>placebo + gebruikelijke behandeling naar keuze (n = 287)</i>
Behandeling gerelateerde bijwerkingen				
≥ 1 gerelateerde bijwerking	269 (39,9%)	285 (42,2%)	?	?
≥ 1 gerelateerde ernstige bijwerking (graad 3 of 4)	25 (3,7%)	28 (4,1%)	? (17%)	? (14%)
stoppen vanwege ongunstig effect	45 (6,7%)	48 (7,1%)	? (8%)	? (9%)
overlijden	6 (0,9%)	3 (0,4%)	3 (<1%)	3 (<1%)

In beide armen stopten ~7% van de patiënten met de behandeling vanwege ongunstige effecten (tabel 8). In totaal stopte 1% van de patiënten in de belimumab-arm en 0,3% van de patiënten in de placebo-arm vanwege infuus- en overgevoelighedsreacties en 0,6% en 1% vanwege infecties.

In totaal stierven 6 patiënten (0,9%) in de belimumab-arm en 3 patiënten (0,4%) in de placebo-arm (tabel 8). Verder stierven er 5 patiënten (0,7%) die behandeld werden met belimumab 1 mg/kg en

3 patiënten tijdens extensiestudies. In totaal pleegden 3 patiënten die met belimumab werden behandeld zelfmoord.

Het risico op ernstige bijwerkingen is verhoogd bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit t.o.v. de totale studiepopulatie. Het verschil in het percentage ernstige bijwerkingen tussen de belimumab-arm en de placebo-arm is echter klein (3%).

Immunogeniciteit: In de BLISS-52 en BLISS-76 studies hadden 4 patiënten (0,7%) in de 10 mg/kg belimumab-arm een positief resultaat op continue aanwezigheid van antilichamen tegen belimumab. Echter, de sensitiviteit van de analysemethode was beperkt. De werkelijke aanwezigheid van neutraliserende antilichamen en niet-specifieke antilichamen tegen belimumab is daarom niet bekend.²²

Discussie.

De EMA concludeerde dat patiënten de behandeling met 10 mg/kg belimumab over het algemeen goed tolereerden. Echter, het is mogelijk dat het risico op bijwerkingen werd verlaagd door comediatie (bv. corticosteroiden).²²

Het werkingsmechanisme van belimumab zou het potentiële risico op de ontwikkeling van infecties, waaronder opportunistische infecties, kunnen verhogen.²² De incidentie van (bacteriële) infecties met belimumab was iets verhoogd. Verder kunnen immunomodulerende geneesmiddelen, waaronder belimumab, het risico op maligniteit verhogen.²² De EMA kon het risico op maligniteiten niet uitsluiten, mede vanwege het ontbreken van gegevens over bijwerkingen na een langdurige behandeling.¹² Postmarketing onderzoek zal moeten uitwijzen of het risico op maligniteiten en infecties verhoogd is.

Er was een klein verhoogd risico op psychiatrische ongunstige effecten met belimumab t.o.v. placebo. In de belimumab-arm waren er echter meer patiënten met een geschiedenis van depressie t.o.v. de placebo-arm. Patiënten die zelfmoord pleegden hadden meestal een geschiedenis van depressie.¹² In postmarketing onderzoek zal de fabrikant prospectief het risico op psychiatrische gebeurtenissen, inclusief depressie en zelfmoord, evalueren.

Conclusie.

Over het algemeen wordt de additie van 10 mg/kg belimumab aan de “gebruikelijke behandeling naar keuze” goed getolereerd. Patiënten die behandeld werden met belimumab hadden een hogere incidentie van infuus- en overgevoeligheidsreacties en van infecties t.o.v. patiënten die behandeld werden met placebo. Echter, het percentage patiënten met ernstige gerelateerde bijwerkingen en het percentage stakers vanwege bijwerkingen was gelijk tussen de twee studie-armen. In totaal stierven 6 patiënten (0,9%) in de belimumab-arm en 3 patiënten (0,4%) in de placebo-arm.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met belimumab*

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

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

De ervaring met antimalaria middelen, corticosteroiden, NSAIDs en immunosuppressieve middelen is ruim.

Conclusie.

De ervaring met belimumab is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Specifieke groepen: De werkzaamheid en veiligheid van belimumab bij ouderen is niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij oudere patiënten niet aanbevolen tenzij verwacht wordt dat de voordelen zwaarder wegen dan de nadelen. Verder is belimumab bij een beperkt aantal patiënten

met een verminderde nierfunctie onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie vanwege het gebrek aan gegevens.

Interacties: Het wordt aangeraden geen levende vaccins toe te dienen 30 dagen voor, gelijktijdig met of 3 maanden na een behandeling met belimumab. Belimumab is niet onderzocht in combinatie met andere op B-cellen gerichte geneesmiddelen zoals i.v. cyclofosfamide.

Waarschuwingen en voorzorgen: Belimumab is niet onderzocht en daarom niet aanbevolen bij patiënten met: ernstige actieve lupusnephritis, ernstige actieve lupus van het centrale zenuwstelsel, hiv, (een voorgeschiedenis van) hepatitis B of C, hypogammaglobulinemie of IgA-deficiëntie, een belangrijke orgaantransplantatie of een hematopoëtische stamcel-/beenmergtransplantatie in het verleden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronische of steeds terugkerende infecties (in het verleden) en bij patiënten met maligniteiten (in het verleden). Infusiegerelateerde reacties treden vaker op gedurende de eerste twee infusen. Profylactisch kan een antihistaminicum, met of zonder koortswerend middel, worden gegeven.

Overig: Benlysta mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Het is verder waarschijnlijk dat belimumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom wordt aanbevolen de borstvoeding of de behandeling met belimumab te staken.

Conclusie.

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

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van belimumab

	<i>belimumab</i>
toedieningswijze	intraveneus
toedieningsfrequentie	infuus: 10 mg/kg op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. Indien na zes maanden behandelen geen verbetering optreedt, overwegen om de behandeling te staken.

T.o.v. antimalaria middelen, corticosteroïden, NSAIDs en immunosuppressieve middelen is er geen groter gebruiksgemak.

Conclusie.

Belimumab dient intraveneus te worden toegediend op dag 0, 14 en 28, gevolgd door toediening met 4-wekelijkse intervallen. Indien na 6 maanden behandelen geen verbetering optreedt, overwegen om de behandeling te staken.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De toevoeging van belimumab aan de “gebruikelijke behandeling naar keuze” heeft bij de behandeling van volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit een gelijke therapeutische waarde als de “gebruikelijke behandeling naar keuze”.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Add-on’ standaardtherapie met belimumab, een humaan IgG1 λ monoklonaal antilichaam gericht tegen BLYS, heeft in vergelijking met alleen standaardtherapie een therapeutische meerwaarde voor de behandeling van actieve-autolichaampositieve SLE-patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (gedefinieerd als positieve anti-dsDNA, laag complement C3 en C4 en SELENA-SLEDAI score \geq 6) ondanks een standaardbehandeling.

Er is geen vergelijkbaar medicament voor deze indicatie geregistreerd. Derhalve is er sprake van een bewezen therapeutische meerwaarde voor belimumab.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In de *BLISS-52* studie was het verschil in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index na 52 weken behandelen met belimumab t.o.v. placebo 14%. In de *BLISS-76* studie was het verschil in het percentage responders na 52 weken behandelen met belimumab t.o.v. placebo 9% en na 76 weken 7%. Echter, het effect in deze studie werd voornamelijk gedreven door een reductie in de ziekteactiviteit zoals gemeten door de SELENA-SLEDAI index, want er was geen statistisch significante afname van de BILAG ($p=0,13$) en de PGA ($p=0,32$). Verder was in de gepoolde data van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies een significant verschil in het percentage van patiënten met een reductie van het prednison gebruik (gedefinieerd als een reductie $\geq 25\%$ vanaf de start van het onderzoek en naar $\leq 7,5$ mg/dag tijdens de weken 40 tot 52) na 52 weken behandelen met belimumab t.o.v. placebo (het verschil = 6%). De HR voor de tijd tot een ernstige opvlamming bij patiënten behandeld met belimumab t.o.v. placebo was 0,64 en het verschil in de FACIT vermoeidheid score was 2,2. Op basis van deze data besloot de EMA uiteindelijk geen vergunning te verlenen voor patiënten met actieve (SELENA-SLEDAI ≥ 6), auto-antilichaampositieve SLE. Uiteindelijk, heeft de EMA wel besloten om belimumab te registreren voor patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement).

De data die beschikbaar zijn van patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (positief anti-dsDNA en laag complement) zijn gebaseerd op een niet vooraf gespecificeerde (post-hoc) analyse. De resultaten zijn niet geverifieerd in een vervolgstudie en de commissie kan niet uitsluiten dat de resultaten gebiased zijn. Dit is o.a. vanwege ontbrekende gegevens over de verdeling van de uitgangswaarden over de twee studiearmen. De CFH vindt verder dat de subgroepanalyse bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit van onvoldoende kwaliteit is om claim een therapeutische meerwaarde te kunnen ondersteunen (o.a. doordat de analyse niet vooraf gespecificeerde was, meerdere definities voor hoge mate van ziekteactiviteit zijn getest).²⁴ Ook van Vollenhoven en collega's vinden dat hun resultaten bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit gerepliceerd dienen te worden in een prospectieve studie.²³

In de post-hoc subgroepanalyse was bij patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit het verschil in het percentage responders zoals gemeten door de SLE responder index na 52 weken behandelen met de “gebruikelijke behandeling naar keuze” en belimumab t.o.v. de “gebruikelijke behandeling naar keuze” en placebo 17% of 20% en na 76 weken behandelen 12%. Dit is hoger dan het percentage responders bij de totale studiepopulatie (na 52 weken = 12% en na 76 weken = 7%). Echter, deze gegevens zijn alleen gebaseerd op de waarden van één van de meetinstrumenten die de mate van de ziekteactiviteit kan meten, namelijk de SRI responder index. Hierdoor kan de CFH niet bekijken of de resultaten van de individuele meetinstrumenten een gelijksoortig effect van de behandeling met belimumab laten zien. Dit was bv. niet het geval in de *BLISS-76* studie.

Het is verder onduidelijk bij welk afkappunt m.b.t. het verschil in het aantal responders zoals gemeten door de SLE responder index er een klinisch relevant resultaat optreedt. Bij de power berekeningen van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies was gekozen voor een afkappunt van 14%. Het verschil in het percentage van responders na 76 weken behandelen met belimumab t.o.v. placebo was minder dan 14% (namelijk 12%). Verder is onvoldoende aangetoond dat de toename in het responder percentage een klinisch relevant effect teweeg kan brengen. In de gepoolde data van de *BLISS-52* en *BLISS-76* studies was bij de subpopulatie van patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit geen significant verschil in het percentage van patiënten met een reductie van het prednison gebruik na 52 weken behandelen met belimumab t.o.v. placebo (verschil = 6%; $p=0,15$). Verder bleef het percentage patiënten met een reductie van het prednison gebruik bij de subgroep van patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit (6%) gelijk aan die van de totale studiepopulatie (6%), terwijl het aantal responders zoals gemeten door de SLE responder index wel toenam.

5. Literatuur

Zie pagina 18.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 april 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Belimumab heeft bij de behandeling van volwassen patiënten met actieve (SELENA-SLEDAI score \geq 6), auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bv. positief anti-dsDNA en laag complement) een gelijkwaardig effectiviteit als de “gebruikelijke behandeling naar keuze”.

Literatuur

- ¹ 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: 1785-96.
- ² Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
- ³ D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-96.
- ⁴ College voor zorgverzekeringen. Kostenprognose van opname van belimumab (Benlysta®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Diemen, 2012.
- ⁵ Robinson D Jr, Aguilar D, Schoenwetter M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on health, family, and work: the patient perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 266-73.
- ⁶ Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550-7.
- ⁷ Baart de La Faille. Lupus erythematosus; nieuwe behandelingsmethoden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 2052-6.
- ⁸ Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al.; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. 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: 195-205.
- ⁹ D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-96.
- ¹⁰ Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25: 1501-14.
- ¹¹ Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.
- ¹² European Medicines Agency. Assessment report for Benlysta® (belimumab). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ¹³ Furie R, Petri M, Zamani O, et al.; BLISS-76 Study Group. 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: 3918-30.
- ¹⁴ Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1168-78.
- ¹⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Systemic lupus erythematosus (active) - belimumab: appraisal consultation document. London, 2011. Beschikbaar via www.nice.org.uk.
- ¹⁶ Food & Drug Administration. Briefing Document for the Arthritis Advisory Committee Meeting. Benlysta®/Belimumab BLA 125370. Silver Spring, 2010. Beschikbaar via: www.fda.gov
- ¹⁷ Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685-708.
- ¹⁸ Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JW, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); A new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev* 2011; in press.
- ¹⁹ Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27: 377-9.
- ²⁰ Nationale Institute for Health and Clinical Excellence. Premeeting briefing. Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. London, 2011. Beschikbaar via: www.nice.org.uk.
- ²¹ Thanou-Stavraki A, Sawalha AH. An update on belimumab for the treatment of lupus. *Biologics* 2011; 5: 33-43.
- ²² European Medicines Agency. 1B-tekst Belimumab®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ²³ van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012; in press.
- ²⁴ Sun X, Briel M, Busse JW, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2012; 344: e1553.