



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026011296

Datum 28 mei 2026
Betreft GVS-advies voor anifrolumab subcutaan (Saphnelo®) voor systemische lupus erythematosus (SLE)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026011296

Geachte mevrouw Hermans

Zorginstituut Nederland adviseert u om anifrolumab subcutaan (SC; Saphnelo®) voor systemische lupus erythematosus (SLE) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 4 mei 2026 (CIBG-26-09735).

Aandoening

SLE is een complexe auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem gezonde cellen en weefsels aanvalt, leidend tot ontsteking en schade in verschillende organen. In geval van onomkeerbare orgaanschade geeft dit een verhoogd risico op overlijden. Naast orgaan-specifieke symptomen zijn er algemene lichamelijke klachten zoals vermoeidheid, koorts en gewichtsverlies. Naar schatting hebben 10-41 per 100.000 volwassenen in Nederland SLE. Patiënten met SLE worden behandeld met hydroxychloroquine en zo nodig glucocorticoïden met als doel de klinische symptomen te laten verdwijnen of verminderen (remissie). Wanneer deze basistherapie onvoldoende effect heeft, wordt een conventioneel synthetische *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug* (DMARD) toegevoegd als tweede behandelstap. Als het behandeldoel daarna nog steeds niet wordt bereikt kan worden overgestapt op een biologische DMARD, zoals belimumab of anifrolumab intraveneus.

Geregistreerde indicatie

Anifrolumab-SC (Saphnelo®) is geïndiceerd als aanvullende therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE), ondanks standaardbehandeling.

Naast anifrolumab-SC (Saphnelo®) is een intraveneuze formulering beschikbaar voor dezelfde indicatie. Anifrolumab-IV behoort tot de medisch specialistische zorg.

Claim registratiehouder

Anifrolumab-SC (Saphnelo®) heeft bij matige tot ernstige SLE een gelijke waarde ten opzichte van anifrolumab-IV.

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Advies

Het Zorginstituut adviseert om anifrolumab-SC op te nemen in het GVS op bijlage 1B. Anifrolumab-SC heeft een gelijke waarde met anifrolumab-IV, en belimumab IV en SC en voldoet daarmee aan SWP. De budgetimpact op de totale geneesmiddel uitgaven op basis van de lijstprijs blijft gelijk, maar vanwege verschuiving van intramuraal naar extramuraal gaat opname in het verzekerde pakket gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op maximaal 1,4 miljoen in jaar 3.

Datum
28 mei 2026

Onze referentie
2026011296

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat anifrolumab-SC *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan anifrolumab-SC niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of anifrolumab-SC in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat anifrolumab-SC bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van anifrolumab-IV en belimumab en daarmee voldoet het aan de stand van de wetenschap en praktijk. Door gebrek aan een vergelijkende studie tussen de middelen is uitgegaan van een naïeve indirecte vergelijking van de TULIP-SC studie (anifrolumab-SC) en de TULIP 1 en 2 studies (anifrolumab-IV). Op cruciale eindpunten zoals ziekteactiviteit, het aantal opvlammingen en het gebruik van glucocorticoïden laten ze een vergelijkbaar effect zien. Dat geldt ook voor de ongunstige effecten en het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Het Zorginstituut concludeert op basis van een netwerkmeta analyse en twee indirecte vergelijkingen dat er geen relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten zijn tussen anifrolumab-IV en belimumab-IV en SC. Anifrolumab SC heeft dus ook een gelijke waarde met belimumab-IV en SC.

Budgetimpact

Anifrolumab-SC dient bekostigd te worden via de extramurale aanspraak door opname in het GVS. Anifrolumab-IV wat reeds beschikbaar is, wordt intramuraal bekostigd via de medisch specialistische zorg. Daarom is een inschatting van de budgetimpact gemaakt.

Het Zorginstituut gaat er vanuit dat anifrolumab-SC zal worden ingezet op de plek waar momenteel anifrolumab-IV wordt ingezet. De schatting is daarom gebaseerd op het aantal gebruikers van anifrolumab-IV uit de GIP-databank (50 gebruikers in 2024) en de aanname dat het aantal patiënten jaarlijks met 17 zal toenemen (gelijk met de absolute groei tussen 2023 en 2024). Omdat ook anifrolumab-SC zal blijven worden voorgeschreven door een specialist uit het ziekenhuis en niet in de eerst lijn, verwacht het Zorginstituut geen additionele toename door de verschuiving naar GVS. Hoewel belimumab ook een behandeloptie is voor patiënten met SLE, denkt het Zorginstituut dat substitutie met belimumab beperkt

zal zijn.

Het Zorginstituut verwacht dat er in jaar 3 na vergoeding 118 patiënten met SLE in aanmerking komen voor anifrolumab-SC. Op basis van 118 patiënten en kosten per patiënt per jaar van €11.731 komt het macrokostenbeslag (extramuraal) van anifrolumab-SC uit op circa €1,4 miljoen. De budgetimpact op basis van de lijstprijs is neutraal, omdat de kosten van anifrolumab-SC gelijk zijn aan die van anifrolumab IV. Ook wanneer toch substitutie van belimumab zou optreden, zal dit niet tot meerkosten leiden: de kosten per patiënt per jaar van belimumab zijn nagenoeg gelijk met die van anifrolumab (€11.725 SC/ € 13.969 IV). Echter, indien zorgverzekeraars of ziekenhuizen inkoopafspraken hebben gemaakt voor anifrolumab-IV en/of belimumab zouden de netto uitgaven aan de behandeling van deze patiënten door opname in het GVS wel kunnen stijgen. Gezien het macrokostenbeslag van circa €1,4 miljoen is dit risico beperkt.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 mei 2026

Onze referentie
2026011296



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid anifrolumab (Saphnelo®)

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

Definitief | 17 april 2026

Colofon

Zaaknummer	2025026929
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Anifrolumab subcutaan (Saphelo®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	4
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	4
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	4
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	4
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	4
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	4
1.6	Beoordeling therapeutische waarde	5
	Literatuur	6

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 4 mei 2026 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel anifrolumab subcutaan (anifrolumab-SC) (Saphnelo®)

1.1 Anifrolumab subcutaan (Saphelo®)

Samenstelling^[1]

Subcutane injectie. Elke voorgevulde pen bevat 120 mg anifrolumab in 0,8 ml. Een verpakking bestaat uit 1 voorgevulde pen.

Geregistreerde indicatie^[1]

Anifrolumab-SC is geïndiceerd als aanvullende therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE), ondanks standaardbehandeling.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van anifrolumab-SC (Saphnelo®) stelt dat anifrolumab-SC niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het geneesmiddelvergoedingssysteem, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn eerstelijns en tweedelijnsmiddelen opgenomen in het GVS, zoals hydroxychloroquine, azathioprine, methorexaat, cyclofosfamide. Echter, van deze middelen is SLE niet de hoofdindicatie. De biological DMARDS belimumab-SC en IV en anifrolumab-IV zijn niet opgenomen in het GVS; deze worden intramuraal vergoed. Dit betekent dat er geen geneesmiddelen opgenomen zijn in het GVS voor de behandeling van SLE waarmee anifrolumab-SC onderling vervangbaar is.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksortig indicatiegebied

Dit is niet van toepassing.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Dit is niet van toepassing.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Dit is niet van toepassing.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van anifrolumab-SC ten opzichte van de al beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol als dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. Er zijn geen middelen in het GVS voor SLE, waarbij anifrolumab-SC onderling vervangbaar is.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Anifrolumab-SC (Saphnelo®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of anifrolumab-SC in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

1.6 Beoordeling therapeutische waarde

Anifrolumab subcutaan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve auto-antilichaampositie systemische lupus erythematosus die onvoldoende onder controle zijn met de standaardbehandeling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van anifrolumab intraveneus, belimumab intraveneus en belimumab subcutaan.

Voor de onderbouwing van de conclusie stand van de wetenschap en praktijk en de therapeutische waarde van anifrolumab-SC wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

Literatuur

1. European Medicines Agency, SMPC anifrolumab 2025.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport anifrolumab subcutaan (Saphnelo®) bij de behandeling van matige tot ernstige, actieve auto- antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE)

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

| 18 mei 2026

Colofon

Zaaknummer	2025026929
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
1.2.5	Vergelijkende behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	11
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	18
3.4.1	Overige overwegingen	19
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	20
3.7	Gebruiksgemak	20
4	Eindbeoordeling	21
4.1	Bespreking relevante aspecten	21
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	21
4.1.2	Werkingsmechanisme	21
4.1.3	Passend onderzoek argumenten	21
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	21
4.1.5	Overige argumenten	22
4.1.6	Afweging relevante aspecten	22
4.2	Eindconclusie	22
5	Farmacotherapeutisch Kompas	23
5.1	Advies	23
	Bijlage 1: Zoekstrategie	24
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	25
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	27

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	28
Bijlage 5: Baseline tabel	29
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	30
Literatuur	31

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
BICLA	BILAG-based Composite Lupus Assessment
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
IV	Intraveneus
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NMA	<i>network meta-analyse</i>
PGA	<i>Physicians Global Assessment</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SC	Subcutaan
SLE	Systemische lupus erythematosus
SLEDAI	<i>SLE Disease Activity Index</i>
SRI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>
VAS	<i>Analogue Score</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van anifrolumab subcutaan (anifrolumab-SC) (Saphnelo®) bij de behandeling van matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE) ondanks standaardbehandeling. Anifrolumab-SC is daarbij vergeleken met anifrolumab intraveneus (anifrolumab-IV) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

SLE is een complexe auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem gezonde cellen en weefsels aanvalt, leidend tot ontsteking en schade in verschillende organen. Patiënten met SLE worden in eerste instantie behandeld met hydroxychloroquine en zo nodig glucocorticoiden. Wanneer deze basistherapie onvoldoende effect heeft, wordt een conventioneel synthetische *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug* (DMARD) toegevoegd als tweede behandelstap. Als het behandeldoel daarna nog steeds niet wordt bereikt, wordt óf gewicht naar een ander conventioneel synthetische DMARD óf overgestapt op een biological DMARD, zoals belimumab of anifrolumab. Belimumab kan zowel subcutaan als intraveneus worden toegediend, terwijl anifrolumab uitsluitend intraveneus (anifrolumab-IV) beschikbaar is.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor anifrolumab in subcutane vorm als aanvullende therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE ondanks standaardbehandeling

De effectiviteit van anifrolumab-SC is onderzocht in een multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie (TULIP-SC-studie). Deze studie toonde aan dat met anifrolumab-SC de ziekteactiviteit afneemt en ook de frequentie van opvlammingen en het gebruik van glucocorticoiden afneemt. Omdat er geen direct vergelijkende studies beschikbaar waren, is de beoordeling uitgevoerd met een naïeve indirecte vergelijking met de placebo-gecontroleerde studies van anifrolumab-IV (TULIP-1 en 2-studies). Uit de naïeve indirecte vergelijking blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen anifrolumab-SC en anifrolumab-IV voor de genoemde uitkomstmaten. De bijwerkingenprofielen van anifrolumab-SC en IV verschillen niet en er zijn geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal patiënten dat stopt vanwege bijwerkingen.

Het Zorginstituut concludeert dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen anifrolumab-SC en anifrolumab-IV. Anifrolumab-SC voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE ondanks standaardbehandeling. Het Zorginstituut acht het, op basis van een netwerkmeta analyse en twee indirecte vergelijkingen, aannemelijk dat er geen relevante verschillen zijn in gunstige en ongunstige effecten tussen anifrolumab-IV en belimumab-IV en SC. Daarmee heeft anifrolumab-SC ook een gelijke waarde met belimumab-IV en SC.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van anifrolumab-IV, belimumab-IV en belimumab-SC.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van anifrolumab-SC (Saphnelo®).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van anifrolumab-SC bij volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus ondanks de standaardbehandeling t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Anifrolumab (Saphnelo®)

Type toedieningsvorm: subcutane injectie

Geregistreerde indicatie^[1]: aanvullende therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus (SLE), ondanks standaardbehandeling.

Claim van de registratiehouder: Anifrolumab subcutaan heeft bij matige tot ernstige SLE een gelijke waarde ten opzichte van anifrolumab intraveneus.

Doseringsadvies^[1]: 120 mg elke week

Samenstelling^[1]: Voorgevulde pen bevat 120 mg anifrolumab in 0,8 ml oplossing (150 mg/ml).

Werkingsmechanisme^[1]: Bij SLE zorgt het eiwit interferon (IFN) type I ervoor dat het immuunsysteem normale cellen en weefsels aanvalt. IFN type I bindt zich aan een eiwit dat 'type I-interferonreceptor' wordt genoemd. De werkzame stof in Saphnelo, anifrolumab, is een monoklonaal antilichaam (een ander soort eiwit) dat speciaal is ontwikkeld om zich aan deze receptor te hechten en zo te voorkomen dat IFN type I zich aan de receptor bindt. Dit blokkeert de werking van IFN type I en vermindert de ontstekingen en de orgaanschade die optreden bij SLE.

Bijzonderheden:

In 2018 heeft het Zorginstituut een advies uitgebracht over belimumab en concludeert dat 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.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een complexe auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem gezonde cellen en weefsels aanvalt, leidend tot ontsteking en schade in verschillende organen. Het precieze ontstaansmechanisme van SLE is onbekend, maar waarschijnlijk zijn verscheidene genetische, omgevings-, hormonale en immunologische factoren betrokken bij de pathogenese.^[2]

De pathofysiologische achtergrond is gelegen in een immuunrespons tegen endogene nucleaire antigenen, aangedreven door B-cel hyperactiviteit en een verminderde T-cel functie.^[3] Normaliter vindt er bij B-cellen gedurende hun rijping controle op autoantigeen 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. door een verhoogd Type I interferon productie en verhoogde BLyS-waarden bij SLE-patiënten, kan leiden tot overleving van autoreactieve B-cellen.^[4] 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. De dendritische cellen nemen dit op, zien het als een gevaarsignaal en presenteren het aan T-cellen. Tegelijkertijd gaan ze chronisch verhoogde hoeveelheden type I interferonen produceren wat de T-cellen voortdurend activeert.^[5, 6] De geactiveerde T-cellen zorgen er weer voor dat de autoreactieve B-cellen antinucleaire antilichamen gaan produceren, o.a. anti-dsDNA antilichamen. Daarmee is de cirkel rond. Deze auto-immuunrespons kan zich in elk orgaansysteem manifesteren en verklaart het heterogene ziektebeeld van SLE.^[4, 7]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

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 resulteert in een verhoogd risico op mortaliteit.^[11] Het vaak optreden van ernstige opvlammingen is geassocieerd met irreversibele orgaanschade. Orgaanschade bij SLE is het resultaat van zowel persisterende ziekteactiviteit als langdurige blootstelling aan behandelingen, met name corticosteroïden. Op basis hiervan bevelen de auteurs een behandelstrategie aan die gericht is op vroege en duurzame ziektecontrole, minimalisatie van cumulatieve corticosteroïdblootstelling, tijdige inzet van steroïdsparende therapieën en systematische evaluatie van orgaanschade op de lange termijn.^[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 tenminste vier van de volgende criteria gelijktijdig of achtereenvolgens bij de patiënt aanwezig zijn (geweest): vliedervormige 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).^[13, 14]

SLE gaat gepaard met verhoogde sterfte vergeleken met de algemene bevolking. Een meta-analyse van 15 studies liet een 2,6-voudige stijging van sterfte zien bij SLE in vergelijking met de algemene bevolking, waarbij het percentage significant toenam als gevolg van nierziekte, hart- en vaatziekte en infectie.^[15] De 5-jaars overleving is 95%.^[16]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

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.^[3, 17] SLE komt niet vaak voor. Schattingen met betrekking tot de prevalentie van SLE in Nederland lopen uiteen van 10-30 per 100.000^[18] tot 27-41 per 100.000 volwassenen.^[19] Dit komt neer op ongeveer 1.500-6.000 patiënten (gespreid in ziekteactiviteit) bij de huidige bevolkingsomvang.

Er zijn geen Nederlandse data bekend over de incidentie van SLE. Een studie in de UK laat een incidentie van 5,47 (95% BI 5,33 tot 5,62) per 100.000 inwoners zien.^[20] Geëxtrapoleerd voor Nederland betekent deze schatting 985 nieuwe SLE-patiënten per jaar.^[21]

Een beperkt deel van de SLE-patiënten heeft een matige tot hoge ziekteactiviteit ondanks een standaardbehandeling. Op basis van gegevens uit de GIP-databank blijkt dat er in 2024 50 gebruikers van anifrolumab-IV waren. Op basis van de absolute groei tussen 2023 en 2024 wordt verwacht dat er jaarlijks 17 gebruikers bijkomen.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor de behandeling van SLE wordt in de Nederlandse praktijk gebruik gemaakt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)-richtlijn "Medicamenteuze behandeling en monitoren van systemische lupus erythematoses". Deze richtlijn is in 2023 uitgekomen.^[22] De NVR-richtlijn is mede gebaseerd op de internationale aanbevelingen van de EULAR.^[23]

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.^[22] Doordat SLE een heterogene ziekte is met zeer variabele symptomen en ziekteverloop, is er niet één optimale standaard of gebruikelijke behandeling waarop alle patiënten goed reageren. De intensiteit van de behandeling is afhankelijk van eventuele opvlammingen, de ernst van de ziekte en de mogelijke nadelige gevolgen van de behandeling. Een steroïdsparende strategie is een kernprincipe in alle fasen.

Medicamenteuze behandeling - basistherapie voor alle SLE-patiënten

De richtlijn adviseert dat patiënten met SLE in eerste instantie behandeld worden met hydroxychloroquine, omdat dit middel een gunstige invloed heeft op het verloop van de ziekte, het aantal opvlammingen vermindert en het risico op orgaanschade op de lange termijn verkleint. Daarnaast worden glucocorticoïden ingezet om ziekteactiviteit snel te onderdrukken, maar de nadruk ligt op het zo snel mogelijk afbouwen naar de laagst werkzame dosis om bijwerkingen te beperken. Deze twee middelen vormen samen de hoeksteen van de behandeling van milde tot matige SLE.

Medicamenteuze behandeling – Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug

csDMARD

Wanneer deze basistherapie onvoldoende is, wordt een conventionele synthetische immunosuppressivum (csDMARD) toegevoegd, zoals methotrexaat, azathioprine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus, leflunomide of ciclosporine A. Dit vormt de standaard tweede behandelstap bij aanhoudende of frequente flares.

bDMARD

Als het behandeldoel (meestal remissie of lage ziekteactiviteit) niet wordt bereikt ondanks een voldoende lang en voldoende hoog gedoseerd csDMARD, adviseert de richtlijn om een switch van csDMARD te overwegen, of dat men kan overgaan tot toevoeging van de biological DMARDS (bDMARDS) belimumab of anifrolumab.

Beide middelen worden dus geadviseerd voor patiënten met aanhoudende ziekteactiviteit ondanks hydroxychloroquine en minstens één adequate poging met een csDMARD. De richtlijn geeft geen aanwijzing dat het ene middel vóór het andere moet worden overwogen; de keuze is afhankelijk van individuele klinische factoren, preferenties van de patiënt en gezamenlijke besluitvorming. Wel wordt in de richtlijn onderscheid gemaakt tussen algemene ziekteactiviteit, cutane manifestaties, gewrichtsmanifestaties, cardiopulmonale manifestaties en hematologische manifestaties. Bij de laatste 2 wordt geen anifrolumab aanbevolen. Belimumab wordt wél bij cardiopulmonale manifestaties aanbevolen.

Ernstige of levensbedreigende SLE

Wanneer ook deze stap niet leidt tot voldoende ziektecontrole, adviseert de richtlijn om te overwegen over te gaan op cyclofosfamide of rituximab bij refractaire ziekteactiviteit. Hiermee vormen belimumab en anifrolumab dus de laatste biologische stap vóór escalatie naar deze intensievere therapieën.

In de NVR-richtlijn is over anifrolumab het volgende opgenomen. "Op basis van de resultaten die staan beschreven in de samenvatting van de literatuur, vindt de werkgroep dat anifrolumab van toegevoegde waarde kan zijn voor patiënten met SLE, en in het bijzonder patiënten met cutane

-en/of gewrichtsmanifestaties. De werkgroep neemt het advies uit het NVR-standpunt anifrolumab¹ over omtrent de indicatie om anifrolumab te starten: “de indicatie te starten met anifrolumab dient te worden besproken in een overleg met specialisten met uitgebreide kennis van het ziektebeeld: bij voorkeur in de vorm van een multidisciplinair overleg (MDO).”

1.2.5 *Vergelijkende behandeling*

De NVR-richtlijn positioneert belimumab en anifrolumab in dezelfde behandelstap: zij worden beide geadviseerd als aanvullende biologicals voor patiënten met persisterende ziekteactiviteit ondanks hydroxychloroquine en csDMARD-therapie. Belimumab kan zowel subcutaan als intraveneus worden toegediend, terwijl anifrolumab nog uitsluitend intraveneus beschikbaar is.

De vergelijkende behandeling voor anifrolumab in subcutane vorm (anifrolumab-SC) is anifrolumab in intraveneuze vorm (anifrolumab-IV) en belimumab in intraveneuze of subcutane vorm (belimumab-IV of belimumab-SC).

¹ De standpunten worden opgesteld door de CieBAG (de ZN-commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen) in samenspraak met de wetenschappelijke vereniging behorende bij het betreffende indicatiegebied. Het standpunt over de behandeling van SLE is beschikbaar via: zn.nl/znform/zn-sp-2023-005t-standpunt-inzake-de-behandeling-van-sle-met-anifrolumab/

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet anifrolumab-SC (Saphnelo®) bij matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus ondanks de standaardbehandeling aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus, ondanks standaardbehandeling. De standaardbehandeling bestaat uit hydroxychloroquine (antimalariamiddelen), glucocorticoïden en/of immunosuppressiva.
Interventie	Anifrolumab-SC, toegevoegd aan de standaardbehandeling
Controle-interventie	Anifrolumab-IV, toegevoegd aan de standaardbehandeling Belimumab-IV of belimumab-SC toegevoegd aan de standaardbehandeling
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Ziekteactiviteit (cruciaal)- Kwaliteit van leven (cruciaal)- Frequentie en tijd tot ernstige opvlamming (belangrijk)- Reductie dosis prednison (belangrijk) <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Ernstige ongunstige effecten- Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	52 weken

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat het ideale onderzoeksdesign een dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie is waarin anifrolumab-SC direct wordt vergeleken met anifrolumab-IV, belimumab-SC of belimumab-IV.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Ziekteactiviteit

De Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI-score) en de BILAG based Composite Lupus Assessment (BICLA-score) zijn beide samengestelde maten om die ziekteactiviteit beoordelen. Ze doen dit echter op verschillende manieren. SRI beoordeelt verbetering vooral op basis van een numerieke daling van de SLEDAI-score (meestal ≥ 4 punten), gecombineerd met

de eis dat er geen nieuwe ernstige orgaanverslechtering optreedt. Hierdoor kan een patiënt als 'responder' worden gezien wanneer hij of zij duidelijke verbetering laat zien in één of enkele klinische domeinen, ook al verbeteren niet alle aangedane orgaansystemen. BICLA vereist daarentegen dat er verbetering optreedt in alle eerder aangedane orgaansystemen, zoals gemeten met de BILAG-score. Ook mag er geen nieuwe orgaanverslechtering optreden. Het gaat dus minder om de omvang van verbetering in één domein, maar om brede, systemische verbetering over meerdere orgaansystemen tegelijk.

Hieronder worden de samengestelde maten toegelicht.

SRI

De SRI omvat drie voor SLE gevalideerde meetinstrumenten, namelijk de SELENA-SLEDAI², British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG) en 'Physician Global Assessment' (PGA). Deze uitkomst is toegepast bij de beoordeling van belimumab SC en de beoordeling van de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab in 2018.

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.^[24, 25, 26] Ook 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. 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.^[27] 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.^[28] 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.

Een SRI-respons wordt gedefinieerd als het voldoen aan elk van de volgende criteria na 52 weken ten opzichte van de baseline:

- ≥ 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.

² In de TULIP studies is gebruik gemaakt van de SLEDAI-2K. SLEDAI-2K 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.

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.

BICLA-score

Dit is een samengestelde uitkomstmaat die wordt gebruikt om de ziekteactiviteit van SLE te beoordelen. BICLA is een veel gebruikte uitkomstmaat in SLE onderzoeken, omdat het een dichotome classificatie oplevert van patiënten als responder of niet-responder, gebaseerd op veranderingen in de activiteit van verschillende organgebieden. De BICLA integreert meerdere voor SLE gevalideerde meetinstrumenten, dit zijn:

- BILAG: Een klinische maat die SLE-ziekteactiviteit beoordeelt in negen organen gedurende voorafgaande 30 dagen, verlopend van score BILAG A tot BILAG E. 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 ziekteactiviteit).
- SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index): Een klinische maat die SLE-ziekteactiviteit beoordeelt in negen orgaandomeinen op basis van gecombineerde weging van 24 klinische symptomen en laboratoriumwaarden. Een score van 0 correspondeert met inactieve ziekte (in remissie) en een score van 20 of meer met zeer hoge ziekteactiviteit. De SLEDAI-2K kent gewogen scores toe aan componenten van ziekteactiviteit.
- PGA (Physician Global Assessment): Een 3-punts Visual Analogue Score (VAS) door de arts gerapporteerd over de algehele SLE-ziekteactiviteit. Een score van 0 weerspiegelt geen ziekteactiviteit in de afgelopen periode en een score van 3 ernstige ziekte.

Een BICLA-respons wordt gedefinieerd als het voldoen aan elk van de volgende criteria na 52 weken ten opzichte van de baseline:

- Vermindering van alle baseline BILAG-A en BILAG-B en geen BILAG-verergering in andere orgaansystemen (verergering gedefinieerd als ≥ 1 nieuwe BILAG-A of ≥ 2 nieuwe BILAG-B).
- Geen verergering ten opzichte van de baseline in SLEDAI-2K, en
- Geen verergering in de lupusziekteactiviteit ten opzichte van de baseline, gedefinieerd door een toename van <0,30 punten (MCID) op een 3-punts PGA visuele analoge schaal.

Klinische relevantiegrens:

Er is in de literatuur geen klinische relevantiegrens vastgesteld voor het aantal SRI(4)-responders en BICLA-reponders. Een absolute verbetering van 13-16% op de SLE samengestelde uitkomstmaat SRI, is bij de beoordeling van belimumab SC door het Zorginstituut als klinisch relevant beschouwd. Dit hanteren we ook bij de samengestelde uitkomst BICLA.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D en de SF-36. De SF-36 kan onder worden verdeeld in een fysieke component score en een mentale component score. De score loopt van 0 tot 100, waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven representeert. De EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions) is een door de patiënt zelf ingevulde generieke vragenlijst en geeft een score tussen 0 en 1, waarbij 1 correspondeert met perfecte gezondheid.

Klinische relevantiegrens: De SF-36 heeft een klinische relevantiegrens van 3-6 punten en de EQ-5D heeft een klinische relevantiegrens van 0,07 punt.

Belangrijke uitkomsten: Opvlamming en afname dosis prednison

De frequentie van en tijd tot (ernstige) SFI-opvlamming (flare) is een belangrijke uitkomstmaat, net als het percentage patiënten bij wie de gemiddelde dosis prednison vanaf de start van onderzoek een reductie van $\geq 25\%$ naar $\leq 7,5$ mg/dag in de periode van week 40 – 52.

Incidentie ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen

De incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over anifrolumab en belimumab bij matig tot ernstige SLE. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- Meta-analyses
- Systematische reviews

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Fase 2 studies bij aanwezigheid van fase 3 studies
- Publicaties waarvan alleen een abstract beschikbaar is
- Posterpresentaties of presentaties voor congressen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 228 referenties, waarvan 6 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria.

Netwerkmeta analyse (NMA) van Ding *et al.*^[35] en de indirecte vergelijkingen van Neupane *et al.*^[34] en Lee *et al.*^[3] laten zien dat anifrolumab-IV en belimumab-IV/SC qua effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar zijn. Het enige gerapporteerde onderscheid is een hogere incidentie van herpes zoster bij anifrolumab, wat wordt toegeschreven aan het werkingsmechanisme van type-I-interferonblokkade. De subcutane toedieningsvorm van anifrolumab (TULIP-SC) maakte geen onderdeel uit van deze analyses.

In 2018 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat belimumab in subcutane en intraveneuze vorm een gelijke waarde hebben.^[18]

Omdat er geen klinisch relevante verschillen lijken te bestaan tussen anifrolumab-IV en belimumab-IV/SC en tussen belimumab SC en belimumab-IV, is het passend om anifrolumab-SC met één van de drie standaardbehandelingen te vergelijken.

Een directe vergelijkende studie ontbreekt. Er zijn 3 fase III placebogecontroleerde gerandomiseerde studies waarin anifrolumab (TULIP-SC^[29], TULIP-2^[30], TULIP-1^[31]) is onderzocht. Daarnaast zijn er 3 fase III placebogecontroleerde gerandomiseerde studies met belimumab (BLISS-SC, BLISS-76, BLISS-52). Op basis van een gelijk werkingsmechanisme en de beste vergelijkende studies (qua studie populatie, uitkomstmaten en follow-upduur) kiest het Zorginstituut voor een naïeve indirecte vergelijking met anifrolumab-IV.

Ook zijn de EPAR en SmPC van anifrolumab geraadpleegd.

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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De TULIP-SC-studie^[29], TULIP-1 studie^[31] en TULIP-2 studie^[30] zijn multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase-III-studies waarin de effectiviteit en veiligheid van biologische therapieën werden onderzocht bij volwassen patiënten (tenminste 18 jaar tot 70 jaar) met actieve SLE volgens de ACR-criteria, die standaardtherapie gebruikten. In alle studies werden volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte geïncludeerd en werd het studiemedicijn toegevoegd aan bestaande stabiele standaardbehandeling gedurende een behandelperiode van 52 weken. In de TULIP-1 en TULIP-2 studies werd anifrolumab iedere vier weken intraveneus toegediend, terwijl de TULIP-SC studie een subcutane formulering van anifrolumab evalueerde met wekelijkse toediening.

Matig tot ernstige actieve SLE werd in de Tulip-SC, Tulip-1 en Tulip-2 studie gedefinieerd als een

- SLEDAI-2K ≥ 6 ,
- een klinische BILAG ≥ 1 level A of ≥ 2 level B,
- en een PGA > 1 .

In de TULIP-SC studie en TULIP-2 studie was het primaire eindpunt de BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) respons na 52 weken behandeling. In de TULIP-1 trial werd de Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4 (SRI-4) gebruikt als primair effectiviteits-eindpunt. De primaire effectiviteits-analyses zijn in de studies uitgevoerd volgens de intention to treat principe.

Beoordeling baseline karakteristieken anifrolumab studies

De baseline karakteristieken van de patiënten in de TULIP-SC studie, TULIP-1 studie, TULIP-2 studie waren over het algemeen vergelijkbaar en representatief voor een populatie met matig tot ernstig actieve SLE. In alle studies bestond het merendeel van de patiënten uit vrouwen (ongeveer 90–95%), met een gemiddelde leeftijd rond de 38–43 jaar. De ziekteactiviteit bij inclusie was vergelijkbaar tussen de studies. In de TULIP-studies lag de gemiddelde SLEDAI-2K score rond de 11–12, wat wijst op matig tot ernstig actieve ziekte. Daarnaast had ongeveer 70% van de patiënten een SLEDAI-score ≥ 10 in de TULIP-studies en had bijna de helft van de patiënten ten minste één BILAG A-orgaanmanifestatie bij baseline. Ook het gebruik van achtergrondmedicatie was vergelijkbaar tussen de studies. Het merendeel van de patiënten gebruikte orale glucocorticoïden (ongeveer 80%), terwijl antimalariamiddelen en immunosuppressiva eveneens frequent werden gebruikt als onderdeel van de standaardtherapie.

Wat betreft de TULIP-SC studie zijn de EPAR en SmPC gebaseerd op een interim analyse, terwijl de publicatie is gebaseerd op de volledige dataset.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

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

De primaire resultaten van de TULIP-1-studie worden hieronder beschreven op basis van de vooraf gespecificeerde (*prespecified*) analyse conform het studieprotocol. Daarnaast is in TULIP-1 een post-hoc analyse uitgevoerd met aangepaste *restricted medication rules*, nadat bleek dat de oorspronkelijke regels, met name ten aanzien van niet-specifieke NSAID-aanpassingen, leidden tot classificatie van klinisch verbeterde patiënten als non-responder. Deze post-hoc analyse heeft een verkennend karakter en wordt aanvullend gerapporteerd in Tabel 2 ter ondersteuning van de interpretatie van de vooraf gespecificeerde analyse.

Ziekteactiviteit (cruciaal)

De ziekteactiviteit is in de studies beoordeeld met de samengestelde uitkomstmaat SRI en BICLA.

SRI

In de TULIP-SC studie werd in de prespecified analyse na 52 weken een SRI-4-respons van 65,5% gezien in de anifrolumab-arm versus 49,8% in de placeboarm, wat een verschil geeft van 15,7% (95%BI 5,7 tot 25,7).

. In TULIP-1 was de SRI-4-respons 36,1% versus 40,2% in de placeboarm. Het verschil was -4,2% (95 %BI -14,2 tot -5,8%). In TULIP-2 was de SRI-4-respons 55,5% in de anifrolumab-arm versus 37,3% in de placeboarm, met een verschil van 18,2% (95%BI 8,1 tot 28,3) (zie Tabel 2).

Tabel 2: Resultaat op ziekteactiviteit van anifrolumab-SC vergeleken met anifrolumab-IV bij patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE, ondanks standaardbehandeling

	Tulip SC		Tulip-1		Tulip-2	
	Anifrolumab (n=184)	placebo (n=183)	Anifrolumab (n=180)	placebo (n =184)	Anifrolumab (n=182)	placebo (n =180)
SRI	65,5%	49,8%	36,1% 49%*	40,2% 43%*	55,5%	37,3%

Verschil-score % (95%BI)	15,7% (5,7 tot 25,7)		-4,2 (-14,2 tot 5,8) 6,0% (-4,2 tot 16,2)*		18,2 (8,1 tot 28,3)	
BICLA	56,2%	37,1%	37,2% 47,1%*	26,6% 30,2%*	47,8%	31,5%
Verschil-score % (95%BI)	19,1% (9,0 tot 29,2)		10,1 (0,6 tot 19,7) 17,0% (7,2 tot 26,8)*		16,3% (6,3 tot 26,3)	

Voor TULIP-1 worden per uitkomst zowel de prespecified analyse (eerste regel) als een exploratieve post-hoc analyse (tweede regel) weergegeven.

BICLA

In de TULIP-SC studie werd in de prespecified analyse na 52 weken behandelen een BICLA-respons van 56,2% waargenomen bij patiënten behandeld met anifrolumab-SC, versus 37,1% in de placebo-arm. Dit correspondeerde met een verschil van 19,1% (95%BI 9,0 tot 29,2). In de TULIP 1 studie werd een BICLA-respons van 37,2% gezien in de anifrolumab-arm versus 26,6% met placebo. Het gemiddeld verschil was 10,1% (95%BI 0,6 tot 19,7). In de TULIP-2 studie, waar BICLA het primaire eindpunt was, was de respons 47,8% versus 31,5% in de placebo-arm. Het gemiddeld verschil was 16,3% (95%BI 6,3 tot 26,3) (zie Tabel 2).

Samengevat wordt in de studies na 52 weken behandelen een gunstig effect gevonden op de ziekteactiviteit ten opzichte van placebo, met de meest overtuigende resultaten in TULIP-SC en TULIP-2 ten opzichte van placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen de subcutane en intraveneuze toedieningsvorm van anifrolumab op de reductie van ziekteactiviteit bij matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE.

Kwaliteit van leven (cruciaal)

Gepubliceerde gegevens over de KvL ontbreken.

Ziekte-opvlamming (belangrijk)

De jaarlijkse ziekte-opvlammingen (annualised flare rates) werden in alle drie de TULIP-studies geëvalueerd aan de hand van BILAG-2004-criteria. In de TULIP-SC-studie was de annualized flare rate lager in de anifrolumab-arm dan in de placebo-arm: anifrolumab: 0,60 versus Placebo: 0,76. De RR is 0,78 (95% BI 0,57 tot 1,08). Daarnaast vertraagde anifrolumab-SC de tijd tot de eerste opvlamming vergeleken met placebo (HR 0,76 (95%BI 0,55 tot 1,0)). De TULIP-1-studie rapporteerde geen absolute flare-percentages per groep, maar de RR was 0,83 (95% BI 0,60 tot 1,14). In TULIP-2 was de annualised flare rate lager in de anifrolumab-arm dan in de placebo-arm: anifrolumab: 0,43 versus placebo: 0,64. De RR was 0,67 (95%BI 0,48 tot 0,94). TULIP-1 en 2 studies rapporteren geen tijd tot eerste opvlamming.

Alle drie de studie laten een lagere annualized flare rate zien in vergelijking placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen de subcutane en intraveneuze toedieningsvorm van anifrolumab op de afname van ziekte-opvlammingen bij matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE.

Reductie dosis prednison (belangrijk)

Bij alle studies werd gekeken naar de subgroep patiënten die bij baseline ≥ 10 mg prednison (of equivalent) per dag gebruikten. In deze groep werd beoordeeld hoeveel patiënten succesvol konden afbouwen tot $\leq 7,5$ mg per dag vanaf week 40 en dit niveau konden behouden tot en met week 52.

In de TULIP-SC studie was het aandeel patiënten dat een dergelijke duurzame dosisreductie bereikte duidelijk groter in de anifrolumab-arm dan in de placebo-arm: 71,4% (65 van 91) tegenover 50,4% (43 van 85), overeenkomend met een behandelverschil van 21,0% (95%BI

7,2 tot 34,8). In TULIP 1 bereikte 41% van de patiënten in de anifrolumab-arm (42 van 103) een duurzame dosisreductie, terwijl dit in de placebo-arm 32% (33 van 102) was. Het behandelverschil bedroeg 8,9%, met een 95%BI van -4,1 tot 21,9. Voor de posthoc-analyse zijn de percentages 49,7%, en 33,1% respectievelijk en was het verschil 16,6% (95%BI 3,4 tot 29,8).

In TULIP 2 bereikte van de patiënten die bij aanvang ≥ 10 mg prednison of equivalent gebruikten, 51,5% (45 van 87) in de anifrolumab-arm een duurzame dosisreductie tot $\leq 7,5$ mg per dag, tegenover 30,2% (25 van 83) in de placebo-arm. Dit resulteerde in een behandelverschil van 21,2% (95%BI 6,8 tot 35,7).

Anifrolumab laat in alle drie de TULIP-studies een consistent corticosteroïd-sparend effect zien, met de meest overtuigende resultaten in TULIP-SC en TULIP-2 ten opzichte van placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen de subcutane en intraveneuze toedieningsvorm van anifrolumab op reductie van dosis prednison bij matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE.

3.3.1 Overige overwegingen

Farmacokinetische vergelijkbaarheid tussen SC- en IV-anifrolumab

Voor de registratie van anifrolumab-SC vergeleek de EMA, op basis van een populatie-farmacokinetisch model, de blootstelling van 120 mg anifrolumab-SC eenmaal per week met die van 300 mg anifrolumab-IV eenmaal per vier weken. Uit dit model, dat gegevens omvatte van tien klinische studies met in totaal 1.194 proefpersonen, bleek dat de steady-state blootstelling aan anifrolumab-SC vergelijkbaar is met die bij IV-toediening. Anifrolumab-SC vertoonde een voorspelbaar absorptieprofiel, een geschatte bioavailability van ongeveer 72–75% en vergelijkbare eliminatiekenmerken wanneer eenmaal steady state was bereikt. Ondanks een lagere C_{max} en iets lagere totale blootstelling bij SC-toediening blijft de eliminatiefase vergelijkbaar met IV, en worden voldoende therapeutische spiegels bereikt om werkzaamheid te ondersteunen. De EMA concludeerde op basis hiervan dat beide toedieningsvormen qua systemische blootstelling als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd, en dat anifrolumab-SC daarmee uitwisselbaar is met anifrolumab-IV, met behoud van werkzaamheid en veiligheidsprofiel.^[32]

Toelichting op discrepante resultaten TULIP-1 en TULIP-2-studies

Bruce *et al.* (2022) hebben onderzocht hoe het uitblijven van een significant effect op de SRI-4 in de TULIP-1-studie, in tegenstelling tot TULIP-2, kan worden verklaard. Hoewel TULIP-1 en TULIP-2 dezelfde inclusiecriteria hanteerden, liet TULIP-1 geen significant behandelverschil zien op de SRI-4 doordat een relatief grote subgroep placebo-behandelde patiënten een lage ziekteactiviteit had bij baseline. Deze patiënten scoorden daardoor al relatief gunstig bij aanvang en konden met beperkte klinische verbetering voldoen aan de SRI-4-criteria, met name zonder brede verbetering over meerdere orgaan domeinen. Tegelijkertijd voldeden zij niet aan de strengere BICLA-criteria, die verbetering vereisen in alle bij baseline actieve orgaan systemen. Deze onevenwichtigheid, die in TULIP-2 niet werd waargenomen, leidde in TULIP-1 tot een verhoogde placebo-respons op de SRI-4 en daarmee tot het uitblijven van een statistisch significant behandelverschil op deze uitkomstmaat, terwijl in TULIP-2 zowel op BICLA als op SRI-4 een effect van anifrolumab-IV kon worden aangetoond.^[33]

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van anifrolumab-SC en anifrolumab-IV zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen tijdens de behandeling met anifrolumab zijn infectie van de bovenste luchtwegen (31%), bronchitis (10%), infuusgerelateerde reactie (9,4%) en herpes zoster (6,0%). De meest voorkomende ernstige bijwerking was herpes zoster (0,4%).

Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de interventiegroep van de Tulip-SC ervaarde 11,9% (11 patiënten) een ernstig ongunstig effect. In de placebo-arm was dit 10,4% (19 patiënten). In de interventiegroep van de Tulip-1 en 2 studies ervaarde 14% respectievelijk 8,3% een ernstige ongunstig effect en in de placebo-

arm was dit 16% en 17%. De resultaten staan weergegeven in tabel 5. De ernstige ongunstige effecten werden door de onderzoekers overwegend niet als interventie-gerelateerd beschouwd en traden in vergelijkbare frequentie op in de anifrolumab- en placebogroepen.

In TULIP-1 trad één overlijden op in de anifrolumab-arm tijdens de behandelperiode (pneumonie) en één overlijden in de placebogroep tijdens de follow-up (encefalitis). In TULIP-2 werd één overlijden als gevolg van pneumonie gemeld in de anifrolumab-arm. In de TULIP-SC-studie trad één overlijden op in de anifrolumab-arm vanwege sepsis. Deze sterfgevallen werden door de onderzoekers beoordeeld als niet-gerelateerd aan de behandeling met anifrolumab.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen anifrolumab-SC en anifrolumab-IV in het optreden van ernstige ongunstige effecten bij matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de interventiegroep van de Tulip-SC stakten 7,6% (14 patiënten) als gevolg van ongunstige effecten. In de placebo-arm was dit 4,4% (8 patiënten). In de interventiegroep van de Tulip-1 en 2 studies stakten 6% respectievelijk 2,8% als gevolg van een ernstige ongunstig effect en in de placebo-arm was dit 3% en 7,1%. De resultaten staan weergegeven in tabel 4.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen anifrolumab-SC en anifrolumab-IV in het optreden van het aantal stakers wegens ongunstige effecten bij matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE.

Tabel 3 Resultaten voor de ongunstige effecten

	<i>Tulip-SC</i>		<i>Tulip-1</i>		<i>Tulip-2</i>	
	<i>Anifrolumab-SC (n=184)</i>	<i>Placebo (n=183)</i>	<i>Anifrolumab-IV (n=180)</i>	<i>Placebo (n=184)</i>	<i>Anifrolumab-IV (n=180)</i>	<i>Placebo (n=182)</i>
<i>Ernstige ongunstige effecten</i>	22 (11,9%)	19 (10,4%)	25 (14%)	30 (16%)	15 (8,3%)	31 (17%)
<i>Stakers wegens ongunstige effecten</i>	14 (7,6%)	8 (4,4%)	11 (6%)	5 (3%)	5 (2,8%)	13 (7,1%)

3.4.1 Overige overwegingen

De TULIP-LTE-studie (Kalunian *et al.*, 2023^[34]) had als primair doel om de langetermijnveiligheid en tolerantie van anifrolumab te evalueren bij patiënten met matige tot ernstige SLE die eerder deelnamen aan TULIP-1 en -2-studies. Over een follow-up tot ongeveer 4 jaar liet anifrolumab een gunstig en stabiel veiligheidsprofiel zien, zonder nieuwe veiligheidsrisico's en met vergelijkbare of lagere incidenties van ernstige bijwerkingen ten opzichte van placebo. Daarnaast waren de ernstige infecties en andere belangrijke bijwerkingen vergelijkbaar tussen de groepen. Exploratieve analyses suggereerden dat anifrolumab gepaard ging met duurzame verbetering van ziekteactiviteit en minder corticosteroïdgebruik. De SRI en BILAG werden in deze LTE-publicatie niet als uitkomst gerapporteerd, omdat de studie primair op veiligheid was gericht. Er loopt een open-label extensiefase van de TULIP-SC studie (NCT04877691). Op dit moment zijn hiervan nog geen resultaten gepubliceerd.

3.5 Ervaring

De ervaring met anifrolumab-SC is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4 Ervaring met anifrolumab-SC vergeleken met anifrolumab-IV.

	anifrolumab-SC	anifrolumab-IV
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	2025	Februari 2022
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 Toepasbaarheid

Uitbreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Beide geneesmiddelen zijn even breed toepasbaar. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van anifrolumab-SC is weergegeven in tabel 5.

Anifrolumab-SC kan door de patiënt zelf worden geïnjecteerd of de verzorger van de patiënt kan anifrolumab subcutaan toedienen zodra de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft vastgesteld dat dit gepast is.

Anifrolumab-IV wordt gegeven via intraveneuze infusie.

Tabel 5: Gebruiksgemak van anifrolumab-SC vergeleken met anifrolumab-IV

	anifrolumab-SC	anifrolumab-IV
Toedieningswijze	Subcutaan	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	1x per week	1x per 4 weken

4 Eindbeoordeling

Hieronder worden de relevante aspecten beschreven die van belang zijn voor de beoordeling of anifrolumab in subcutane vorm (anifrolumab-SC) bij volwassen patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) met matige tot ernstige symptomen die onvoldoende onder controle zijn met de standaardbehandeling, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis hiervan wordt een afweging gemaakt en een conclusie geformuleerd.

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

SLE is een complexe auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem gezonde cellen en weefsels aanvalt, leidend tot ontsteking en schade in verschillende organen. Patiënten met SLE worden in eerste instantie behandeld met hydroxychloroquine (antimalariamiddelen) en zo nodig glucocorticoïden. Wanneer deze basistherapie onvoldoende effect heeft, wordt een csDMARD toegevoegd als tweede behandelstap. Als het behandeldoel daarna nog steeds niet wordt bereikt, wordt óf gewicht naar een ander csDMARD óf overgestapt op een bDMARD, zoals belimumab of anifrolumab. Belimumab kan zowel subcutaan als intraveneus worden toegediend, terwijl anifrolumab uitsluitend intraveneus (anifrolumab-IV) beschikbaar is.

Anifrolumab-SC is geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve SLE ondanks standaardbehandeling. De registratiehouder claimt gelijke waarde ten opzichte van anifrolumab-IV.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Er is geen verschil in het werkingsmechanisme van anifrolumab-SC en anifrolumab-IV. Anifrolumab is een monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan de type-I interferonreceptor (IFNAR1), waardoor type-I interferonen hun signaal niet meer kunnen doorgeven. Hierdoor wordt de overmatige activatie van het immuunsysteem — een belangrijk kenmerk van SLE — afgeremd. Door deze brede remming van het interferonpad vermindert anifrolumab ontstekingsactiviteit in diverse organen.

4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

In dit rapport wordt anifrolumab-SC vergeleken met anifrolumab-IV bij de behandeling van volwassenen met matig tot ernstige SLE. Het opzetten van een directe head-to-head non-inferioriteitsstudie tussen anifrolumab-SC en IV zou een zeer grote onderzoekspopulatie vereisen. In een relatief zeldzame aandoening als SLE maakt dit de uitvoering praktisch niet haalbaar. Het Zorginstituut onderschrijft dit argument. Tevens is het in lijn met de eerdere vergelijking van belimumab-SC versus IV. Omdat geen direct vergelijkende studies beschikbaar waren, is een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de TULIP-SC studie en de TULIP-1 en 2 studies. In de fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde TULIP-SC studie is de effectiviteit en veiligheid van anifrolumab in subcutane vorm onderzocht. De effectiviteit en veiligheid van anifrolumab in intraveneuze vorm zijn onderzocht in twee fase 3 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies (TULIP-1 en TULIP-2).

Er is wat discrepantie tussen de TULIP-1 en TULIP-2-studies als het gaat om de SRI-uitkomst. Het Zorginstituut acht de verklaring van een lage baseline-ziekteactiviteit in de placeboarm aannemelijk. Daarom is voor deze uitkomst anifrolumab-SC vergeleken met TULIP-2, terwijl de andere uitkomstmaat op ziekteactiviteit op beide studies is gebaseerd.

4.1.4 *Effectiviteitsargumenten*

Uit de studies met anifrolumab-SC en anifrolumab-IV blijkt dat na 52 weken behandelen een respons op ziekteactiviteit, gemeten met twee instrumenten, groter is ten opzichte van placebo. Ook de opvlammingen en het gebruik van corticosteroïden neemt af. De dubbelblinde, gerandomiseerde fase III-studies naar de effectiviteit van anifrolumab kenmerken zich door een laag risico op bias, wat de betrouwbaarheid van de resultaten versterkt. De naïeve indirecte

vergelijking laat geen klinisch relevante verschillen zien in het effect van beide toedieningsvormen op de genoemde uitkomsten. Bovendien worden met beide toedieningsvormen voldoende therapeutische spiegels bereikt en zijn anifrolumab-SC en -IV farmacokinetisch vergelijkbaar en uitwisselbaar.

Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen verschillen niet en er zijn geen relevante verschillen tussen anifrolumab-SC en anifrolumab-IV in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten.

4.1.5 *Overige argumenten*

Met anifrolumab-SC kan de patiënt wekelijks zelf thuis behandelen, in tegenstelling tot anifrolumab-IV waarvoor een maandelijks ziekenhuisbehandeling noodzakelijk is. Deze mogelijkheid tot zelftoediening vermindert de belasting voor de patiënt en verlaagt de tijdsinvestering.

4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Anifrolumab-SC en anifrolumab-IV resulteren in een afname van de ziekteactiviteit. Het leidt bovendien tot minder opvlammingen, en het benodigde gebruik van corticosteroïden kan daardoor eveneens verminderen. Deze effecten liggen in dezelfde orde van grootte tussen beide toedieningsvormen. Het bijwerkingenprofiel is hetzelfde en er zijn geen klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten. Met anifrolumab-SC kan de patiënt wekelijks zelf thuis behandelen, iets wat samen besloten kan worden tussen arts en patiënt.

Het Zorginstituut acht het, op basis van één netwerkmeta-analyse en twee indirecte vergelijkingen, aannemelijk dat er geen relevante verschillen zijn in gunstige en ongunstige effecten tussen anifrolumab-IV en belimumab-IV en SC. Daarmee heeft anifrolumab-SC ook een gelijke waarde met belimumab-IV en SC.

4.2 *Eindconclusie*

Anifrolumab subcutaan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus die onvoldoende onder controle zijn met de standaardbehandeling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van anifrolumab intraveneus, belimumab intraveneus en belimumab subcutaan.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Advies

Anifrolumab subcutaan heeft dezelfde plaats binnen de behandeling van volwassenen met systemische lupus erythematosus (SLE) met matige tot ernstige symptomen die onvoldoende onder controle zijn met de standaardbehandeling als anifrolumab intraveneus en belimumab intraveneus en belimumab subcutaan. Er zijn geen klinisch relevante verschillen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2026 met de volgende zoektermen:

(anifrolumab [tiab] OR saphnelo[tiab] OR belimumab[tiab] OR benlysta [tiab])

AND ("systemic lupus erythematosus "[tiab] OR " Lupus Erythematosus, Systemic "[MeSH Terms] OR "SLE"[tiab]) AND ("randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab])

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Manzi et al. 2025 TULIP-SC ^[29]	Fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd Follow-up 52 weken + 52 weken OLE	367	Patiënten vanaf 18 tot 70 jaar met actieve matig-ernstige SLE, onvoldoende respons op standaardtherapie <ul style="list-style-type: none"> SLEDAI-2K\geq6 Klinische SLEDAI-2K \geq 4 (exclusief laboratoriumitems) BILAG-2004 level A \geq1 of level B \geq2 PGA \geq1 Anti-dsDNA of anti-Smith antibody seropositivity 	Anifrolumab 120 mg SC Q1W vs. placebo	Primair: BICLA. Secundair: tijd-tot-eerste aanhoudende BICLA-respons, GC-reductie, tijd-tot-opvlamming, flare rate, DORIS remissie, SRI(4)	
Furie et al. 2019 TULIP-1 ^[31]	Fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd Follow-up 52 weken	364	Patiënten vanaf 18 tot 70 jaar met actieve matig-ernstige SLE, onvoldoende respons op standaardtherapie. <ul style="list-style-type: none"> SLEDAI-2K \geq 6 Klinische SLEDAI-2K \geq 4 (exclusief laboratoriumitems) BILAG-2004: \geq 1 A-score of \geq 2 B-scores Physician's Global Assessment (PGA) \geq 1 Anti-dsDNA of anti-Smith antibody seropositivity 	Anifrolumab 300 mg IV Q4W vs. placebo	Primair: SRI(4) Secundair: BICLA, GC-reductie, huidscore.	
Morand et al. 2020 TULIP-2 ^[30]	Fase III, gerandomiseerd,	362	Patiënten met actieve matig-ernstige SLE, onvoldoende respons op standaardtherapie	Anifrolumab 300 mg IV Q4W vs. placebo	Primair: SRI(4) Secundair: BICLA, GC-reductie, huidscore.	

dubbelblind, placebo-gecontroleerd		<ul style="list-style-type: none">• SLEDAI-2K ≥ 6• Klinische SLEDAI-2K ≥ 4 (exclusief laboratoriumitems)• BILAG-2004: ≥ 1 A-score of ≥ 2 B-scores• Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 1• Anti-dsDNA of anti-Smith antibody seropositivity		
------------------------------------	--	--	--	--

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Bruce et al. 2022	Indirecte vergelijking waarin Tulip-1 en 2 zijn opgenomen en de Bliss-52 en Bliss-76. In het advies van ZIN is de BLISS-52 is aangegeven de resultaten van de BLISS-52 studie minder representatief voor de Nederlandse populatie, omdat deze slechts 27% patiënten van het Kaukasisch ras heeft geïncludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2025	Samenvatting van de productkenmerken anifrolumab
EMA / CBG ^[32]	2025	European Public Assessment Report (EPAR) anifrolumab
NVR ^[22]	2023	Medicamenteuze behandeling en monitoren van Systemische Lupus Erythematoses

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Tulip-SC ^[29]		Tulip-2		Tulip-1 ^[31]	
	Anifrolumab (n=184)	Placebo (n=183)	Anifrolumab (n=180)	Placebo (n=182)	Anifrolumab (n=180)	Placebo (n=184)
Gemiddelde leeftijd, jaren	42,5 (12,0)	42,6 (12,0)	43,1 (12,0)	41,1 (11,5)	42,0 (12,0)	41,0 (12,3)
Geslacht, vrouw	165 (89,7%)	171 (93,4)	168 (93,3%)	170 (93,4%)	165 (92%)	171 (93%)
Etniciteit:						
Wit	130 (70,7%)	143 (78,1%)	110 (61,1%)	107 (58,8%)	125 (69%)	137 (74%)
Zwart of Afro-Amerikaans	10 (5,4%)	7 (3,8%)	17 (9,4%)	25 (13,7%)	29 (16%)	23 (13%)
Aziatisch	17 (9,2%)	15 (8,2%)	30 (16,7%)	30 (16,5%)	11 (6%)	5 (3%)
Overig	27 (14,7%)	18 (9,8%)	23 (12,8%)	20 (11,0%)	15 (8%)	19 (10%)
Baseline ziekte kenmerken:						
SLEDAI-2K global score, gemiddelde	11,1 (3,7)	10,6 (2,9)	11,4 (3,6)	11,5 (3,9)	11,3 (4,0)	11,5 (3,5)
≥1 BILAG-2004 A item	85 (46,2%)	70 (38,3%)	81 (45,0%)	95 (52,2%)	93 (52%)	84 (46%)
Geen BILAG-2004 A item en ≥2 B items	93 (50,5%)	107 (58,5%)	91 (50,6%)	78 (42,9%)	79 (44%)	84 (46%)
PGA score, gemiddelde	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,68 (0,41)	1,76 (0,40)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)
Baseline medicatie voor SLE:						
Antimalariamiddelen	150 (81,5%)	152 (83,1%)	119 (66,1%)	133 (73,1%)	124 (69%)	134 (73%)
Glucocorticoiden	155 (84,2%)	147 (80,3%)	141 (78,3%)	151 (83,0%)	150 (83%)	153 (83%)
Immunosuppressiva	108 (58,7%)	93 (50,8%)	88 (48,9%)	86 (47,3%)	85 (47%)	94 (51%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Tulip-1	+	+	+	+	+	+	+
Tulip-2	+	+	+	+	+	+	+
Tulip-8C	+	+	+	+	+	+	+

Literatuur

1. European Medicines Agency, SMPC anifrolumab 2025.
2. 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.
3. Robak E, Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Drug Targets.* 2009;10(1):26-37.
4. 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.
5. Lee YH, Song GG. Indirect comparative efficacy and safety of belimumab vs. anifrolumab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis of randomized trials. *Z Rheumatol.* 2025.
6. Kim JM, Park SH, Kim HY, Kwok SK. A Plasmacytoid Dendritic Cells-Type I Interferon Axis Is Critically Implicated in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14158-70.
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. *N Engl J 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, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A, 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, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician.* 2003;68(11):2179-86.
14. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, 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. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;25(7):727-34.
16. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2009-16.
17. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15(5):308-18.
18. Zorginstituut. Standpunt belimumab subcutaan (Benlysta®) en voorwaardelijke toelating belimumab intraveneus 2018
19. Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000163.
20. Ellis J, McHugh N, Pauling JD, Bruce IN, Charlton R, McGrogan A, et al. Changes in the incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus between 1990 and 2020: an observational study using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Lupus Science & Medicine.* 2024;11(2):e001213.
21. CBS. Bevolkingsteller. Centraal Bureau voor de Statistiek 2025 [Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsteller>].
22. NVR-richtlijnenwerkgroep. Medicamenteuze behandeling en monitoren van Systemische Lupus Erythematoses (SLE). 2023.
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29.
24. 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(5):685-708.
25. Bertias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, 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.
26. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in

- Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(2):377-9.
27. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, 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.
 28. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1143-51.
 29. Manzi S, Bruce IN, Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Kalunian KC, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized, Phase 3 Study. *Arthritis Rheumatol*. 2025.
 30. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-21.
 31. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e208-e19.
 32. European Medicines Agency, EPAR anifrolumab 2025.
 33. Bruce IN, Furie RA, Morand EF, Manzi S, Tanaka Y, Kalunian KC, et al. Concordance and discordance in SLE clinical trial outcome measures: analysis of three anifrolumab phase 2/3 trials. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):962-9.
 34. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(2):253-65.