

## **Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake de toepassing van belimumab bij volwassen patiënten met Systemische Lupus Erythematosus (SLE)**

### **Auteurs die het oorspronkelijk standpunt hebben voorbereid:**

Prof dr A.E. Voskuyl, VUmc en dr H.J. Bernelot Moens, Ziekenhuisgroep Twente.

Revisie d.d. april 2022 n.a.v. EMA registratie belimumab voor lupus nefritis in mei 2021, Auteurs prof dr A.E. Voskuyl (Amsterdam UMC), Dr M Limper (UMCU) en dr Y.K.O Teng (LUMC) namens ARCH-SLE werkgroep

Tot stand gekomen in samenwerking met leden van de ARCH werkgroep SLE (voorzitter Dr. M. Limper, internist- klinisch immunoloog UMCU en Y.K.O. Teng, internist-nefroloog in LUMC), en geaccordeerd door de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (Dr. H.W. van Hamersvelt, internist-nefroloog in Radboudumc en voorzitter van de richtlijnencommissie van de NFN en gemandateerd door NFN bestuur)

*Potentiele belangenverstremming: prof dr A.E. Voskuyl, dr Bernelot Moens, dr. M. Limper, en Y.K.O. Teng zijn actief lid van de Landelijke werkgroep SLE. Prof A.E. Voskuyl en dr Bernelot Moens zijn voormalig bestuursleden van de Stichting Registratie Systeemziekten Nederland, destijds houder van SLE- DAiRE- register. Het SLE register is thans ondergebracht bij ARCH. Dit register is mogelijk gemaakt door steun van ZONmw, GSK, en UCB. Prof dr A.E. Voskuyl en Dr Bernelot Moens waren betrokken bij het voorwaardelijke toelatingstraject van Belimumab in de periode 2013-2017. Zij namen deel aan een adviesraad van GSK en ontvingen hiervoor vergoedingen minder dan €1000,- A.E.Voskuyl. heeft deelgenomen aan adviesraad van Astra-Zeneca en ontving een vergoeding van minder dan €1000,-*

### **Inleiding**

Het doel van de behandeling van patiënten met SLE is het bereiken van een zo laag mogelijke ziekteactiviteit. Daarmee is de kans op progressieve schade als gevolg van de ziekte en/ of behandeling geringer. Bij het bereiken van deze doelen is de kwaliteit van leven hoger en de kans op mortaliteit lager. In de huidige richtlijnen van de behandeling van SLE, wordt het gebruik van hydroxychloroquine als basisbehandeling aanbevolen. Voor patiënten met majeure orgaanmanifestaties, zoals bij lupus nefritis, neuro-SLE, wordt, naast (hydroxy)chloroquine en corticosteroïden veelal gebruik gemaakt van andere immuunsuppressieve medicatie, zoals azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil.

Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft op 29 maart 2018 de conclusie gerapporteerd dat bij de behandeling van volwassen patiënten met actieve non-renale SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit toevoeging van belimumab SC een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met placebo. Op basis van een indirecte vergelijking tussen de subcutane en de intraveneuze toedieningsvorm van belimumab, gebruikmakend van farmacokinetische studies, luidt de conclusie dat belimumab SC en belimumab IV een gelijke therapeutische waarde hebben. Daarom heeft het Bestuur van de NVR bovengenoemde leden verzocht een standpunt te concipiëren inzake de praktische toepassing van dit nieuwe en kostbare geneesmiddel, uitdrukkelijk voor SLE in het algemeen waaronder ook lupus nefritis.

Belimumab is een humaan IgG1 $\lambda$  monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de oplosbare fractie van het B-Lymphocyte Stimulator (BLyS) eiwit, een B-cel overlevingsfactor en voorkomt hiermee binding van BLyS aan zijn receptor op B-cellen . Belimumab remt daardoor de BLyS gemedieerde overleving en rijping van B-cellen en het ontstaan van autoreactieve antilichamen. Het Farmacotherapeutisch rapport van ZIN geeft een goed en nauwkeurig overzicht van de diverse studies. De effectiviteit van

belimumab is onderzocht in drie fase 3 gecontroleerde, gerandomiseerde studies (BLISS-76, BLISS-52 en BLISS-SC), twee fase 4 studies (lange termijn follow-up) en een post-hoc analyse in een subpopulatie met hoge ziekteactiviteit uit de BLISS-76 en BLISS-52 studies met een hogere respons op belimumab. In de totale populatie van patiënten behandeld met belimumab SC (n=556) werd na 52 wkn een SRI-4 respons bereikt van 61,4% vs. een respons van 48,4% in de placebo-arm (n=280). De respons op belimumab SC werd na 26 weken bereikt en bleef behouden tot week 52. In deze studies werden patiënten geïncludeerd met actieve SLE, gedefinieerd als een SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment \*SELENA-SLEDAI) - score\*  $\geq 8$  en positieve testresultaten op antinucleaire (ANA- of anti-dsDNA-) antilichamen. De patiënten ontvingen een stabiele SLE behandeling bestaande uit de volgende middelen (als monotherapie of als combinatie): gluco-corticosteroiden, antimalaria-middelen (hydroxy)chloroquine, NSAID's of andere immunosuppressiva. De resultaten van de studie met belimumab SC komen in grote lijnen overeen met die uit de eerdere IV studies. Cerebrale vormen van SLE werden in alle trials uitgesloten, het effect op deze ziektevormen is nog onvoldoende onderzocht. Recent is add-on therapie met belimumab ook effectief gebleken bij patiënten met actieve lupus nefritis. De KDIGO richtlijn glomerulaire ziekten van 2021 vermeldt in een van de "practice points" voor behandeling van lupus nefritis dat belimumab toegevoegd kan worden aan de standaard therapie voor actieve lupus nefritis:

Over het algemeen kan worden gesteld dat belimumab meer als onderhoudstherapie dan als inductie therapie wordt beschouwd voor de behandeling van SLE met majeure orgaanmanifestaties exclusief cerebrale SLE (met als uiteindelijk doel daling van ziekteactiviteit, minder frequente opvlammingen en lagere dosis corticosteroiden). Overigens is de kans op respons van de behandeling binnen 6-12 maanden bij actieve SLE patiënten groter naarmate de initiële ziekteactiviteit hoger is (SLEDAI  $> 8$ ), of als sprake is van anti-dsDNA positiviteit in combinatie met verlaagd complement, of corticosteroid behandeling bij start belimumab. Dit laatste betekent echter niet dat er geen indicatie kan zijn voor belimumab bij een SLEDAI  $< 8$ .

Belimumab kent als relevante bijwerkingen gastro-intestinale klachten en infecties. In maart 2019 zijn ook psychiatrische events (waaronder vitale depressies en suïcidale gedachten en gedrag) nadrukkelijk toegevoegd.

### **Standpunt**

*Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR in overleg met de NFN het volgende standpunt in inzake de toepassing van belimumab SC of IV bij SLE met majeure orgaanmanifestaties exclusief cerebrale SLE:*

Belimumab kan worden toegepast bij SLE patiënten ouder dan 18 jaar met de volgende kenmerken:

- \* onvoldoende effect van standaard behandeling: tenminste hydroxychloroquine, corticosteroiden en één ziektemodificerend geneesmiddel zoals azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil of leflunomide;

En TENMINSTE 1 van de volgende kenmerken:

- \* een hoge mate van klinische ziekteactiviteit (bijvoorbeeld blijkend uit SLEDAI score  $\geq 4$ ) met afhankelijkheid van prednison  $\geq 7,5$ mg/dag of equivalent corticosteroid;
- \* frequente opvlammingen die herhaaldelijk stootkuren met prednison of equivalent corticosteroid behoeven;
- \* ernstige bijwerkingen van (cumulatief) steroid gebruik waarbij een lage dosering ( $< 7,5$  mg/dag) corticosteroiden zeer gewenst is.
- \* *Positief anti-dsDNA en laag complement kunnen wijzen op ziekteactiviteit, maar zonder bijpassende klinische manifestaties zijn afwijkende waarden geen indicatie voor behandeling met belimumab;*
- \* *Belimumab moet niet worden toegepast bij cerebrale ziekteactiviteit van SLE, omdat werkzaamheid op deze ziekte-uitingen nog niet is aangetoond;*

- \* *Indien belimumab wordt voorgeschreven dient de ziekteactiviteit nauwkeurig te worden vervolgd door meting van ziekteactiviteit (subjectief en objectief) op verschijnselen die aanleiding waren tot het starten van belimumab EN de SLEDAI;*
  - \* *Ziekteactiviteit en bijwerkingen dienen in het 1<sup>e</sup> jaar van de behandeling tenminste elke 3 maanden en vanaf het tweede jaar tenminste elke 6 maanden te worden gemonitord;*
  - \* *Als na 6 maanden gebruik geen verbetering van ziekteactiviteit of relevante verlaging van corticosteroïd dosering (> 50% als initiële dosis > 10 mg prednison equivalent, met streven naar 5 mg per dag of lager) is bereikt, wordt aanbevolen de behandeling met belimumab te staken;*
  - \* *De indicatie om te starten met belimumab wordt besproken in een overleg met collega's, indien nodig multidisciplinair. Voor centra zonder ervaring met belimumab wordt geadviseerd de indicatie te bespreken met een centrum met specifieke deskundigheid.*
- Datum eerste versie (voorstel van auteurs aan bestuur 22 mei 2018)
  - Datum publicatie website 1 november 2018; eerste revisie april 2019; tweede revisie juli 2019
  - Datum vaststellen ALV : 27 september 2018 en de aanpassingen op 27 september 2019
  - Datum tweede versie: 12-04-2022 (definitieve versie n.a.v. accordering door NFN)
  - Datum vaststellen revisie ALV NVR: 16-09-2022

#### Referenties

1. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/03/29/standpunt-belimumab-subcutaan-benlysta-en-voorwaardelijke-toelating-belimumab-intraveneus-bij-de-behandeling-van-volwassen-patienten-met-sle> (bevat verwijzingen naar alle onderliggende studies en gradering van mate van bewijs)
2. Stohl W, Schwarting A et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week study. *Arthritis Rheumatol.* 2017.
3. Ginzler EM, Wallace DJ et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41(2):300- 9.
4. Bruce IN, Urowitz M et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus.* 2016;25(7):699- 709.
5. van Vollenhoven RF, Petri M et al. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2184- 92. 55
6. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. Epub 2016 Nov 24. Review. PubMed PMID: 27884822.
7. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. PubMed PMID: 24739325
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 Feb;67(2):195-205. Epub 2007 May 15. PubMed PMID: 17504841.
9. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar et al A Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128.
  10. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney International (2021) 100, S1–S276

\* *in deze tekst wordt de term SLEDAI-score gebruikt, in de genoemde studies en in de meeste ziekenhuizen gaat de voorkeur uit naar de Selena-SLEDAI-score*